

1세 이하의 소아에서 발병한 신증후군의 임상적 고찰

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실, 병리학교실*
서울대학교 어린이병원 소아청소년과†, 서울대학교 의과대학 신장연구소‡

조성희 · 이주훈 · 조영미* · 박영서 · 정해일†

= Abstract =

Clinical Evaluation of Nephrotic Syndrome Manifesting in the First Year of Life

Sung Hee Cho, M.D., Joo Hoon Lee, M.D., Young Mi Cho, M.D.*
Young Seo Park, M.D. and Hae Il Cheong, M.D.†

Department of Pediatrics, Pathology, Asan Medical Center
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

*Department of Pediatrics †, Seoul National University Children's Hospital
Kidney Research Institute*

Medical Research Center ‡, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This study was performed to report the diagnosis and treatment of nephrotic syndrome manifesting in the first year of life.

Methods : We retrospectively reviewed the clinical data with chart review in 7 patients who were diagnosed as nephrotic syndrome manifesting in the first year of life from 1996 to 2007.

Results : Three patients had congenital nephrotic syndrome, the other 4 patients had infantile nephrotic syndrome. Their ages ranged from birth to 11 months and male to female ratio was 1 to 6. Renal biopsies were done in 6 patients. One patient had Finnish type congenital nephrotic syndrome, 2 patients had diffuse mesangial sclerosis, 2 patients had focal segmental glomerulosclerosis and 1 patient had minimal change disease. Genetic analyses of *NPHS2*, *PLCE1*, and *WT1* were done in 4 patients and 2 of them had *WT1* mutation. Among 3 patients with congenital nephrotic syndrome, 1 patient was diagnosed as congenital nephrotic syndrome of Finnish type and the other 2 patients were diagnosed as Denys-Drash syndrome. All of the patients with congenital nephrotic syndrome died due to sepsis. Among 4 patients with infantile nephrotic syndrome, 2 patients died and 1 had remission, another patient progressed to end stage renal disease.

Conclusion : Most of nephrotic syndrome manifesting in the first year was hereditary renal disease. Patients with nephrotic syndrome manifesting in the 3 month of life had poorer prognosis and needed more aggressive management including early dialysis and renal transplantation might be considered compared with infantile nephrotic syndrome. Further genotype-phenotype correlation studies are needed. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2009;13:161-169**)

Key Words : Congenital nephrotic syndrome, Infantile nephrotic syndrome

서 론

단백뇨, 저단백혈증, 고지질혈증 및 부종을 보이는 신증후군은 소아에서는 약 90%가 원발성으로 발병하며 미세 변화형(minimal change disease, MCD)이 85%, 국소분절사구체경화증(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)이 10%, 메산지움 증식성(mesangial proliferation)이 5%를 차지하고 있어 대부분 스테로이드 및 면역억제제 치료로 호전이 된다. 반면 1세 이내에 발병할 경우에는 면역학적 원인보다는 유전적인 원인이 많기 때문에 면역억제제 치료에도 불구하고 대부분 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 1세 이내에 발병하는 신증후군을 다시 구분하면, 태아기부터 3개월 이내에 나타나는 신증후군을 선천성 신증후군이라고 하며, 생후 4개월에서 1세 이내에 발병하는 경우 영아형 신증후군이라고 한다[3].

1세 이하의 신증후군 환아에 대한 보고를 보면 적극적 치료 및 치료법의 발달로 생존률이 향상되고 있음을 알 수 있으나 국내보고 및 외국보고의 수가 드물다[4-16]. 이에 저자들은 1세 이하에 신증후군으로 진단받은 7명의 환아에서 임상조건, 유전자 검사, 신조직 검사, 치료 반응에 대하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 1월부터 2008년 12월까지 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과에서 입원치료를 받은 환아 중 생후 1세 이내에 신증후군 범위의 단백뇨(>40 mg/m²/hr) 및 저알부민혈증(≤2.5 mg/dL)을 동반한 환아 7명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

대상 환아들의 임상 양상, 검사실결과(헤모글로빈, 혈액 요소 질소, 혈청 크레아티닌, 총 단백량, 알부민, 총 콜레스테롤, 요단백/크레아티닌 비, 24시간 요단백 배설량 등), 신장조직 검사결과, 유전자 분석결과, 치료과정 등을 병록 고찰을 통하여 후향적으로 조사하였다.

신장 조직검사는 7명중 6명에서 이루어졌다. 한명은 영아형 신증후군으로 사망한 자매가 있어 보호자가 신생검을 거부하여 시행하지 못하였다. 초음파 유도하에 경피적으로 생검된 신조직은 광학 현미경(Hematoxylin-Eosin, Periodic Acid Schiff, Masson's Trichrome, Silver Methenamine stain), 면역형광 현미경(IgG, IgM, IgA, C3, C4, C1q, Fibrinogen) 및 전자현미경 검사를 하였다.

유전자 분석은 보호자의 동의 하에 이루어졌으며, 검사가 가능해진 2002년도 이후부터 7명 중 4명의 환아에서 시행되었다. 검사는 환아의 말초 혈액으로부터 얻은 게놈 DNA를 이용하여 *NPHS2*, *WT1*, *PLCE1* 유전자의 coding region에서의 돌연변이 여부를 확인하기 위하여 exon-by-exon으로 PCR 산물을 얻은 후, 염기서열 분석을 하였다.

결 과

1. 환아군의 임상적 특성

대상 환아 중 3명은 선천성 신증후군, 4명은 영아형 신증후군으로 확인되었으며, 7명 모두 전신 부종을 주 증상으로 내원하였다. 선천성 신증후군 1명은 남아였고, 나머지 6명은 여아였다. 진단 시 연령은 선천성 신증후군의 경우 출생 당일부터 생후 40일 사이였으며, 영아형 신증후군은 5-11개월이었다. 산전 병력으로는 Finnish형 선천성 신증후군(congenital nephrotic syndrome of Finnish type, CNF)으

로 진단되었던 환자 1명(patient 2)이 재태 기간 35 주 3일, 출생 체중 2,470 g의 미숙아로 출생하였으며, 생후 5개월에 단백뇨 보여 본원 전원 된 1명(patient 4)은 재태 주수 39주에 출생하였으나 활로씨 사정(Tetralogy of Fallot, TOF)을 동반하여 출생 시 몸무게는 2,100 g으로 저체중 출생아였고, 다른 환아들은 만삭으로 태어났다. 처음 진단 시 크레아티닌 수치는 선천성 신증후군 3명 중 1명(patient 1)에서 4.2 mg/dL로 높았으며, 나머지 2명 및 영아형 신증후군은 0.2-0.5 mg/dL로 정상 범위였다. 모두 첫 검사에서 중증 단백뇨 및 현미경적 혈뇨를 보였으며, 알부민 수치는 0.6-1.4 g/dL로 저알부민혈증을 보였다. 영아형 신증후군 환자 2명(patient 4, 6)이 서로

자매였다(Table 1).

2. 신생검 조직 결과

선천성 신증후군 3명과 영아형 신증후군 3명에서 신생검이 이루어졌다. 1명(patient 4)은 영아형 신증후군으로 사망한 자매가 있어 보호자가 신생검을 거부하였다. 신생검 결과 선천성 신증후군 3명 중 1명(patient 2)은 사구체 메산지움 팽창 및 근위 세뇨관과 원위 세뇨관이 낭성으로 확장되어 Finnish형 신증후군으로 진단되었고(Fig. 1A), 2명(patient 1, 3)은 미만성 메산지움 경화증(diffuse mesangial sclerosis, DMS) 소견을 보였다(Fig. 1B). 영아형 신증

Table 1. Clinical Features, Treatment and Outcome of the Patients with Nephrotic Syndrome Manifesting in the First Year of Life

Patient No.	1	2	3	4*	5	6*	7
Age at Dx	At birth	15 day	40 day	5 month	7 month	11 month	11 month
Sex	F (46, XX)	M	F (46, XX)	F	F	F	F
Gestational age	38	35	37	39	40	39	40
Birth weight (g)	3200	2470	2500	2100	2500	3100	3002
Prenatal symptom	None	Fetal asphyxia	None	None	None	None	None
Initial presentation	Generalized edema	Generalized edema	Generalized edema	Generalized edema	Generalized edema	Generalized edema	Generalized edema
Initial Cr (mg/dL)	4.2	0.3	0.4	0.5	0.4	0.4	0.2
Initial Alb (g/dL)	1.5	0.8	1	1.6	1	1.2	1.4
pathologic Dx	DMS	CNF	DMS	Not done	FSGS	FSGS	MCD
Gene analysis	<i>WT1</i> (D369Y)	Not done	<i>WT1</i> (R366H)	Not done	<i>NPHS2</i> (-) <i>PLCE1</i> (-) <i>WT1</i> (-)	Not done	<i>NPHS2</i> (-) <i>PLCE1</i> (-) <i>WT1</i> (-)
Final Dx	DDS	CNF	DDS	Deflazacort	FSGS	FSGS	MCD
Treatment	Albumin ACEI	Albumin	Albumin ACEI	Albumin ACEI	Deflazacort Cyclosporine mPD pulse Rituximab ACEI	Deflazacort Cyclosporine mPD pulse KT	Deflazacort Cyclosporine mPD pulse ACEI
Age at ESRD	2 day	3 month	3 month		13 month	24 month	-
F/U duration	7 month	4 month	28 month	16 month	17 month	17 month	11 month
Status at last f/u	Death	Death	Death	Death	ESRD	Death	Remission
Cause of death	Sepsis	Sepsis	Sepsis	Sepsis	-	Transplantation complication	-

*They are sisters

Abbreviations : Dx, diagnosis; CNF, congenital nephritic syndrome of Finnish type; DDS, Denys-Drash syndrome; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MCD, minimal change disease; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; KT, kidney transplantation; ESRD, end-stage renal disease; mPD, methylprednisolone; DMS, diffuse mesangial sclerosis

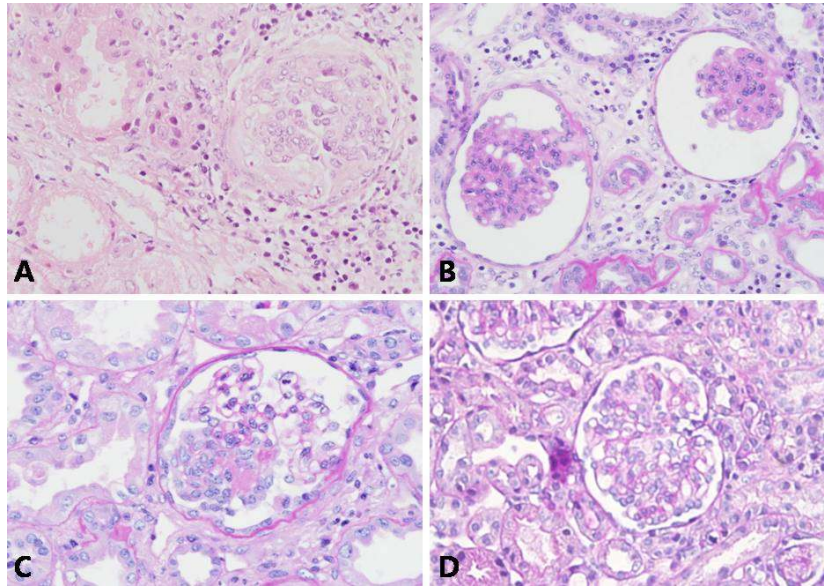


Fig. 1. Pathologic findings of patients with nephrotic syndrome manifesting in the first year of life are shown (PAS, $\times 400$). **(A)** Diffuse dilatation of proximal tubules forming microcysts, increased number of glomeruli with glomerular hypertrophy consistent with Finnish-type congenital nephrotic syndrome (patient 2). **(B)** Increased mesangial matrix, splitting of glomerular basement membrane, compatible with diffuse mesangial sclerosis (patient 1, 3). **(C)** Focal segmental glomerular sclerosis (patient 5). **(D)** Minimal change disease (patient 7).

후군 3명 중 2명(patient 5, 6)은 FSGS 소견을 보였고(Fig. 1C), 나머지 1명(patient 7)은 MCD 소견을 보였다(Fig. 1D).

3. 유전자 분석 결과

유전자 분석은 검사가 가능하였던 2002년 이후에 진단받은 4명의 환자에서 시행되었다. 선천성 신증후군으로 진단받은 3명 중 2명(patient 1, 3)은 신생검 상 DMS 소견을 보이면서 *WT1* 변이(366 Arg>His, 396 Asp>Tyr)가 동반되어 Denys-Drash syndrome(DDS)으로 진단을 받았고, 생식기 이상 및 복강 내 종양은 없었으며, 염색체 검사상 46,XX로 확인되었다. 영아형 신증후군 4명 중 2명의 환자는 각각 신생검상 FSGS (patient 5), MCD (patient 7)로 확인되었고 *NPHS2*, *PLCE1*, *WT1* 유전자에

대한 검사를 시행하였으나 변이는 없었다(Table 1).

4. 치료에 대한 반응

선천성 신증후군 환자 3명 모두 진단 당시부터 부종이 매우 심하였다. 선천성 신증후군 환자들의 치료는 알부민, 안지오텐신 전환효소억제제 등 보조적 요법이 추가 되었으며, 1명(patient 1)은 생후 2일째 나머지 2명(patient 2, 3)은 3개월 경에 말기 신부전증으로 진행하여 복막투석을 시작하였으나 3명 모두 생후 4개월, 7개월, 28개월에 패혈증으로 사망하였다.

영아형 신증후군은 4명이었고 신조직 검사상 FSGS로 진단되었던 영아형 신증후군 환자 2명 중 유전자 검사를 하지 못했던 환자 1명 (patient 6)은 deflazacort, methylprednisolone (mPD) pulse 및

cyclosporin으로 치료하였으나 말기 신부전으로 진행하여 24개월 경 복막투석을 시작하고, 28개월 경 사체신으로 신이식을 받았으나 이식 3주째 이식 후 합병증으로 사망하였다. 다른 1명(patient 5)은 *NPHS2*, *PLCE1*, *WT1* 유전자 변이는 동반하지 않았으며, deflazacort, cyclosporin, cyclophosphamide, mPD pulse, rituximab 등을 투여하였으나 반응하지 않았다. 진단 4개월째 말기 신부전증으로 진행하여 복막투석을 시작하였고, 17개월째 시행 중이며, 신이식 대기 중이다. 위 환자(patient 6)의 동생으로 조직 검사 및 유전자 검사를 시행하지 못하였던 1명(patient 4)은 외래에서 알부민 투여하며 16개월 정도 추적관찰 하였으나 부종 및 저알부민혈증의 호전은 없었다. 이후 추적관찰 소실된 후 26개월 때 병원 내원 전 사망(DOA)하였다.

신조직 검사상 MCD로 확인된 1명(patient 7)은 스테로이드 치료에는 반응하지 않았으나 cyclosporin에 반응하여 관해 된 후 1년간 약물치료 없이 외래 추적관찰 중이다(Table 1).

고 찰

선천성 및 영아형 신증후군은 유전적인 원인이 많기 때문에 면역억제제 치료에도 불구하고 대부분 말기 신부전으로 진행되는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 신장을 지나가는 혈류와 요강 사이를 구분하는 사구체 여과장벽은 여러 개의 작은 구멍들이 있는 내피세포와 사구체 기저막, 그리고 서로 맞물려 있는 발세포(podocyte)의 발 돌기(foot process)와 이들을 이어 주는 세극막(slit diaphragm) 3개의 층으로 이루어져 있으며[17], 최근 몇 년 동안 사구체 여과 장벽, 특히 발세포를 구성하고 있는 많은 소기관들과 관련된 유전자들이 많이 밝혀졌다[18-29]. 관련 유전자들에는 nephrin 단백질을 부호화(encode)하고 있는 *NPHS1* 유전자, podocin을 부호화하고 있는 *NPHS2* 이외에도 Wilms tumor gene (*WT1*), phospholipase C epsilon gene (*PLCE1*), laminin $\beta 2$

gene (*LAMB2*) 그리고 α -actinin-4 gene (*ACTN2*) 등이 알려져 있으나[18-29], 국내 및 외국보고의 수가 드물다[4-16].

본 연구의 대상 환자 중 선천성 신증후군인 3명 중 1명(patient 2)이 Finnish형 선천성 신증후군으로 진단되었다. Finnish형 선천성 신증후군은 사구체 여과 장벽을 구성하는 단백질로 발세포(podocyte)의 족돌기(foot process) 사이를 연결해 주는 세극막의 중요 구성 성분이 되는 nephrin을 부호화하고 있는 *NPHS1* 유전자 변이로 발생하는 상염색체 열성 유전질환이다[30]. 지금까지 100가지가 넘는 변이가 알려져 있지만 표현형의 차이는 크게 없다[20, 21, 25, 30, 31]. 핀란드에서는 성별에 따른 발병률 차이 없이 8,000명당 1명의 비율로 발병한다고 보고되고 있으며, 태아 14-16주경부터 단백뇨가 발생하여 양수 alpha-fetoprotein이 10배 이상 증가하는 것으로 산전진단이 가능하다[25]. 많은 경우에서 2,500 g 미만의 저체중아로 출생하며 태반이 출생체중의 25% 이상인 경우가 많고, 출생 당시부터 전신 부종이 관찰되며 일반적으로 출생 후 수 일에서 수 주 내로 심한 단백뇨 및 저알부민혈증이 발생하여 3개월에서 8세 사이에 말기 신부전으로 진행된다. 신생검 상 사구체 매산지움이 팽창되어 있고 근위 세뇨관과 원위 세뇨관이 확장되어 있는 소견들이 특징적이며, 시간이 경과할수록 사이질 섬유화와 사구체 주변의 염증성 침윤이 증가되고 발세포의 족돌기가 소실된다[26, 27]. 신증후군의 합병증과 신부전에 의한 사망률이 매우 높으나, 단백 보충과 영양 공급을 충분히 해주고, 필요한 경우 한쪽 또는 양쪽 신절제술 및 투석으로 신대체 요법을 유지하다가 신이식을 시행함으로써 성공적으로 치료된 사례가 보고되고 있다[30]. 본 연구에서 Finnish형 신증후군으로 진단받은 환자는 저체중 미국아로 출생하였으며 거대 태반의 여부는 분명하지 않았으나 양수 alpha-fetoprotein이 증가되어 있었다. 생후 15일경부터 심한 단백뇨 및 전신 부종 등의 증상이 있었고 정맥 영양 공급 및 다량의 알부민 투여 등의 보조적 요법으로

치료하였다. 전형적인 신조직 검사 소견으로 Finnish형 선천성 신증후군으로 진단하였고, 당시 유전자 검사는 불가능하여 시행하지 못하였다. 환아는 생후 3개월에 복막투석을 시작하였고 투석시작 20일 이후에 상대정맥 혈전증 및 폐혈증으로 사망하였다.

본 연구에서는 선천성 신증후군 3명 중 2명(patient 1, 3)이 DDS로 진단 받았다. DDS은 *WT1* 유전자의 변이로 발생하며 진행성 신 질환, 월름 증양, 남성 가성반응양 세 가지 중에서 2가지 이상을 포함할 때 진단된다[32]. *WT1* 유전자는 태아기의 신장과 생식 기관의 발달에 중요한 역할을 하는 전사 인자(transcription factor)인 아연-핑거 전사 인자 단백질(zinc-finger transcription factor protein)인 *WT1*을 부호화하고 있다[24, 33].

신생검에서 DMS 소견을 보이며, 남성 가성반응양을 동반하는 경우가 많아 표현형으로 여성일 경우 반드시 염색체 검사를 시행하여 남성 핵형인지 확인하도록 하며, 월름 증양 및 성선 발달이 제대로 되어 있는지 검사해야 한다[9, 34]. 본 연구에서 진단받은 2명은 각각 출생 당일 및 생후 40일에 전신 부종 및 심한 단백뇨가 확인되었고, 모두 유전자 검사상 *WT1* 유전자 변이(366 Arg>His, 396 Asp>Tyr) 및 염색체 검사상 정상 여아 핵형으로 확인되었다[9]. 복부 초음파에서 월름 증양의 증거 및 동반된 복강 내 이상소견은 없었다. 알부민 투여 및 항생제 투여 등 보조적인 치료를 하였으나 생후 1개월, 3개월에 말기 신부전으로 진행하여 복막투석을 시행하였고 생후 7개월 및 29개월에 폐혈증으로 사망하였다.

선천성 신증후군 환아 중 1명은 Finnish형 신증후군, 다른 2명은 DDS로 모두 유전성 신증후군으로 진단되었고, 영아형 신증후군 환아에서는 연령 및 신조직 검사 소견을 바탕으로 *NPHS2*, *PLCE1*, *WT1* 유전자에 대한 검사를 시행한 결과 이 세 가지 유전자의 변이는 확인되지 않았다. Hinkes 등[28]의 유럽 환아들에 대한 보고에 의하면 1세 이전의 신증후군 환아 가족들 중 66%의 가족에서 *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2* 유전자 변이 중 한가지가

발견되었다고 보고하였으며 이를 연령에 따라서 구분할 경우 선천성 신증후군의 경우 85%, 영아형 신증후군의 경우 44%에서 발견되었다. 본 연구에서 선천성 신증후군의 경우 유전자 검사는 하지 못하였으나 *NPHS1* 유전자 변이가 동반된다고 알려진 Finnish형 신증후군으로 진단받은 환아가 1명, *WT1* 유전자 변이가 확인되었던 환아가 2명이었으므로 선천성 신증후군의 대부분에서 유전자 변이가 동반되었음을 확인할 수 있었다.

선천성 신증후군 3명 모두 알부민 투여 및 항생제 투여 등 보조적 요법으로 치료하였으나 평균 1.5 ± 1.3개월에 복막투석을 시작하였고, 진단 후 사망 사이 기간은 평균 12.3±11.9개월이었다. Vachicani-chsanong 등[8]의 연구에서는 1세 이하의 신증후군 환아 10명 모두 신 이식을 받지 못하였으며, 2명만 투석을 하였고, 5개월에서 46개월 사이에 사망하였다. 반면 Motoyama 등[5]의 선천성 신증후군 및 DDS 환아 10명에 관한 증례보고를 보면 1명을 제외한 나머지 모두 생존한 상태이며, 4개월에서 6세 사이에 투석을 시작하고, 3세에서 15세 사이에 신이식을 하였으며, 최대 22세까지 추적관찰하고 있다고 하였다. 이외의 여러 보고들[3, 4, 16, 30]을 볼 때 지금까지 1세 이하의 신증후군 환아들은 예후가 나쁘다고 알려져 있으나 적극적으로 보조적 치료 및 이식에 대한 고려로 생존률의 향상을 기대할 수 있다.

영아형 신증후군은 4명이었고 모두 면역억제제 치료를 하였고, 신생검에서 2명은 FSGS, 1명은 MCD로 확인되었다. FSGS 2명 모두 치료에 반응하지 않고 말기 신부전으로 진행하여 1명(patient 5)은 신이식을 받았으나 사망하였고, 나머지 1명(patient 6)은 현재 복막투석하며 신이식 대기중이다. MCD로 확인된 환아(patient 7)는 cyclosporin 투여 후 관해가 되었다.

신이식 후 사망한 환아의 동생(patient 4)은 선천성 심장병으로 타원에서 외래추적관찰 중 생후 5개월 경 단백뇨 보이며 전신 부종이 있어 생후 10개월 경 분원으로 전원 되었다. 신생검은 하지 않았으나

가족성으로 발생하여 가족성 국소분절 사구체경화증(familial FSGS)이 의심이 되었다. Familial FSGS는 세극막(slit diaphragm)의 구성 성분인 nephrin을 연결시키는 역할을 하는 podocin을 부호화하는 *NPHS2* 또는 *ACTN4* 유전자의 변이와 연관이 있다고 알려져 있으며, 상염색체 열성 유전질환으로 보고되고 있으나, 본 연구에서는 familial FSGS의 의심되는 자매들은 유전자 분석을 시행하지 않았다 [20, 29]. 조직 검사에서 FSGS로 진단 받은 2명 중 나머지 1명(patient 5)에서만 유전자 분석을 시행하였으며 돌연변이는 발견되지 않았다.

1세 이하의 신증후군 환아들은 유전성 신질환으로 임상 경과가 매우 불량하였으며, 특히 3개월 이하의 선천성 신증후군은 높은 사망률을 나타내었다. 하지만 선천성 신증후군 환아들의 평균 생존기간이 13.3 ± 13.7 개월이었으며, 영아형 신증후군으로 진단 받고 사망한 2명의 진단 후 평균 생존기간은 17개월 이었고 나머지 2명도 면역억제제 사용 및 복막투석 등의 적극적인 치료로 생존기간이 연장되고 있다. 또한 본 연구의 영아형 신증후군에서는 연령 및 신 조직 검사 소견을 바탕으로 *NPHS2*, *PLCE1*, *WT1* 유전자에 대한 검사를 시행한 결과 이상 소견이 없었으나, 조기에 발병하고 면역억제요법에 잘 반응을 하지 않는 유전성 신질환의 특징을 보이므로 추가적인 유전자 변이 및 유전형-표현형의 상관관계에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

요 약

저자들은 1세 이하에 발병한 신증후군 환아 7명의 진단 및 치료를 경험하였기에 보고하는 바이다. 1996년부터 2007년까지 본원에서 1세 이전에 신증후군으로 진단 받은 환아 7명을 대상으로 병력 고찰을 통해 후향적으로 조사하였다. 선천성 신증후군은 3명, 영아형 신증후군은 4명 이었고, 남아가 1명, 여아가 6명으로 여아가 많았다. 6명에서 신생검을 시행하였고, 2명에서 미만성 폐산지움 경화증, 2명에서

국소분절사구체경화증, 1명에서 Finnish형 신증후군 그리고 나머지 1명에서는 미세 변화형으로 확인되었다. 4명의 환아에서 *NPHS2*, *PLCE1*, 그리고 *WT1*의 유전자 분석을 시행하였고 2예에서 *WT1* 변이가 확인되었다. 선천성 신증후군으로 진단받은 3명 중 1명은 Finnish형 신증후군, 2명은 DDS로 진단받았고, 3명 모두 패혈증으로 사망하였다. 영아형 신증후군으로 진단받은 4명 중 2명은 사망하였고, 다른 1명은 관해가 되어 치료되었고, 나머지 1명은 치료 4개월 경 말기 신부전으로 진행하여 복막투석을 하고 있다. 1세 이전에 발병하는 선천성 신증후군은 소아 신증후군에 비하여 예후가 나쁘지만, 병력의 세밀한 검토, 임상소견 및 조직검사, 유전자 분석을 통한 정확한 진단이 빠르게 이루어져 조기 투석 및 신이식 등 적극적인 치료를 한다면 생존률의 향상을 기대할 수 있을 것이다. 대부분의 1세 이전 진단받는 신증후군은 유전적 신질환으로 추후 이들 환아들에 대한 유전형-표현형의 상관관계에 대한 추가 연구가 필요하다.

References

- 1) Vogt BA, Avner ED. Nephrotic syndrome. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2007:2190-5.
- 2) Papez KE, Smoyer WE. Recent advances in congenital nephrotic syndrome. Curr Opin Pediatr 2004;16:165-70.
- 3) Habib R. Nephrotic syndrome in the first year of life. Pediatr Nephrol 1993;7:347-53.
- 4) Lee YK, Cha ES, Kwon MJ, Lee JS, Kim PK, Jeong HJ. Congenital nephrotic syndrome. Korean J Nephrol 1997;16:136-41.
- 5) Motoyama O, Arai K, Kawamura T, Aikawa A, Ohara T, Iitaka K, et al. Clinical course of congenital nephrotic syndrome and Denys-Drash syndrome in Japan. Pediatr Int 2005;47:607-11.
- 6) Choi HJ, Lee BH, Kang JH, Jeong HJ, Moon KC, Ha IS, et al. Variable phenotype of Pierson

- syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:995-1000.
- 7) Ismaili K, Pawtowski A, Boyer O, Wissing KM, Janssen F, Hall M. Genetic forms of nephrotic syndrome: a single-center experience in Brussels. *Pediatr Nephrol* 2009;24:287-94.
 - 8) Vachvanichsanong P, Mitarnun W, Tungsinmunkong K, Dissaneewate P. Congenital and infantile nephrotic syndrome in Thai infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:169-74.
 - 9) Hahn H, Cho YM, Park YS, You HW, Cheong HI. Two cases of isolated diffuse mesangial sclerosis with WT1 mutations. *J Korean Med Sci* 2006;21:160-4.
 - 10) Lee BH, Ahn YH, Choi HJ, Kang HK, Kim SD, Cho BS, et al. Two Korean infants with genetically confirmed congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *J Korean Med Sci* 2009;24:210-4.
 - 11) Yu JJ, Cheong HI, Lee HS, Choi Y, Jin DK. A case of congenital nephrotic syndrome due to diffuse mesangial sclerosis. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:415-9.
 - 12) Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007;119:907-19.
 - 13) Jung HS, Cho EY, Lim JY, Seo JH, Choi MB, Park CH, et al. Galloway-Mowat syndrome in two siblings. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:1081-4.
 - 14) Choi HJ, Lee BH, Kang JH, Jeong HJ, Moon KC, Ha IS, et al. Variable phenotype of Pierson syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:995-1000.
 - 15) Yoo BW, Cho SM, Kie JH, Jung HJ, Kim KH. A Case of microcephaly and early-onset nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:197-203.
 - 16) Lee YK, Cha ES, Kwon MJ, Lee JS, Kim PK, Jeong HJ. Congenital nephrotic syndrome. *Korean J Nephrol* 1997;16:136-41.
 - 17) Ira DD, Ellis DA. Introduction to glomerular disease. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2007:2163-6.
 - 18) Liu G, Kaw B, Kurfis J, Rahmanuddin S, Kanwar YS, Chugh SS. Neph1 and nephrin interaction in the slit diaphragm is an important determinant of glomerular permeability. *J Clin Invest* 2003;112:209-21.
 - 19) Lee YK, Kwon TG, Kim DJ, Kim MK, Yoon SJ, Lee HH, et al. Expression of nephrin in puromycin aminonucleoside nephrosis in rat. *Korean J Nephrol* 2002;21:382-90.
 - 20) Koziell A, Grech V, Hussain S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, et al. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephritic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 2002;11:379-88.
 - 21) Heeringa SF, Vlangos CN, Chernin G, Hinkes B, Gbadegesin R, Liu J, et al. Thirteen novel NPHS1 mutations in a large cohort of children with congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3527-33.
 - 22) Dietrich A, Matejas V, Bitzan M, Hashmi S, Kiraly-Borri C, Lin SP, et al. Analysis of genes encoding laminin beta2 and related proteins in patients with Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008 ;23:1779-86.
 - 23) Schumacher V, Scharer K, Wuhl E, Altrogge H, Bonzel K, Guschmann M, et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. *Kidney Int* 1998;53:1594-600.
 - 24) Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamrdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephritic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-82.
 - 25) Beltcheva OJ, Martin P, Lenkkeri U, Tryggvason K. Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephritic syndrome. *Hum Mutat* 2001;17:368-73.
 - 26) Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V, Hinkes BG, Mucha B, Hoskins BE, et al. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorders.

- Kidney Int 2006;70:1008-12.
- 27) Winn MP, Daskalakis N, Spurney RF, Middleton JP. Unexpected role of TRPC6 channel in familial nephritic syndrome: Dose in have clinical implications?. J Am Soc Nephrol 2006;17:378-87.
 - 28) Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephritic syndrome variant that may be reversible. Nat Genet 2006;38:1397-405.
 - 29) Choi HJ, Lee BH, Cho HY, Moon KC, Ha S, Nagata M, et al. Familial focal segmental glomerulosclerosis associated with an ACTN4 mutation and paternal germline mosaicism. Am J Kidney Dis 2008;51:834-8.
 - 30) Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): Features resulting from different mutations in Finnish patients. Kidney Int 2000;58:972-80.
 - 31) Su W, Chen J, Yang H, You L, Xu L, Wang X, et al. Expression of nestin in the podocytes of normal and diseased human kidneys. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;292:1761-7.
 - 32) Kohsaka T, Tagawa M, Yamada M. Denys-Drash syndrome. Nippon Rinsho 2006;3:457-64.
 - 33) Hurber TB, Benzing T. The slit diaphragm: a signaling platform to regulate podocyte function. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:211-6.
 - 34) Habio R, Loirat C, Gubler MC, Niaudet P, Bensman A, Levy M, et al. The nephropathy associated with male pseudohermaphroditism and Wilms' tumor (Drash syndrome): a distinctive glomerular lesion, report of 10 cases. Clin Nephrol 1985;24:269-78.