

# 새로운 *DNAH5* 변이에 의한 신생아의 원발성섬모이상운동증 1예

이나원, 정지은, 장윤영, 정혜리

대구가톨릭대학교 대구가톨릭대학교병원 소아청소년과

## A novel compound heterozygous mutation in *DNAH5* in a Korean neonate with primary ciliary dyskinesia

Na-Won Lee, Ji Eun Jeong, Yoon Young Jang, Hai Lee Chung

Department of Pediatrics, School of Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu, Korea

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a genetically heterogeneous disease affecting motile cilia. A female neonate was hospitalized with respiratory distress 72 hours after birth and showed concurrent situs inversus. She was identified to have compound heterozygous mutations in *DNAH5*: c.5647C>T, p.Arg1883Ter (nonsense mutation) and c.10810dupA, p.Ile3604AsnfsTer2 (frameshift mutation). Sanger sequencing confirmed that they were inherited from her father and mother, respectively, and she was diagnosed with PCD. The c.10810dupA is a novel *DNAH5* mutation that has never been reported. To the best of our knowledge, this is the first report describing *DNAH5* mutations in a Korean patient with PCD. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:165-169)

**Keywords:** Primary ciliary dyskinesia, *DNAH5*, Mutation

### 서론

원발성섬모운동이상증(primary ciliary dyskinesia)은 호흡기, 뇌실 및 생식기 등에 분포하는 운동성섬모(motile cilia)의 선천적인 구조적 결함과 그로 인한 기능적 장애로 인해 발생하는 질환이다. 호흡기에 존재하는 운동성섬모의 기능 장애는 어린 소아기부터 시작되는 반복적인 상기도 및 하기도감염의 원인이 되며 만성부비동염, 만성중이염 및 만성기관지염과 기관지확장증의 중요한 병인이 되므로 조기 진단과 적절한 치료가 필수적이다.<sup>1</sup>

원발성섬모운동이상증은 유전적으로 이질적인 질환으로 현재 질환과 관련된 40개의 유전자들이 밝혀져 있다. 또한 이들 유전자들에서 병인이 되는 많은 돌연변이들이 보고되어 있으며 일반적으로 상염색체 열성 유전 방식으로 유전된다.<sup>2</sup> 특정 유전자의 변이는 섬모의 outer dynein arm (ODA), inner dynein arm (IDA), central apparatus (CA)들의 결함 및 microtubular disorganization (MTD) 등 초미세구조의 표현형과 관련성을 가진다.<sup>3</sup> 또한 각각의 환자들이 가지는 유전자 변이의 종류에 따라 섬모의 기능 장애 및 질환의


중증도는 매우 다양한 양상으로 관찰된다.<sup>2,3</sup> *DNAH5*는 5번 염색체에 위치하며 원발성섬모운동이상증과 관련되어 가장 흔하게 확인되는 유전자로 알려져 있으나,<sup>4</sup> 아직까지 한국의 소아 환자에서 *DNAH5* 돌연변이에 대한 보고는 없다.

저자들은 출생 직후 발생한 신생아 호흡곤란으로 인해 입원한 소아에서 유전자 검사를 시행하여 새로운 *DNAH5* 돌연변이를 가진 원발성섬모운동이상증으로 진단한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

이 연구는 대구가톨릭대학교병원 임상연구 윤리심의위원회(Institutional Review Board)로부터 심의면제 승인을 받아 진행되었다(CR-19-052).

### 증례

생후 3일 된 여아가 출생 후 72시간 이내에 발생한 호흡곤란으로 인해 본원 신생아중환자실로 전원되었다. 환자는 부부의 첫째 아기로 개인의원에서 임신나이 39주, 출생 체중 3.9 kg으로 정상질식

Correspondence to: Hai Lee Chung  <https://orcid.org/0000-0002-5364-5318>  
Department of Pediatrics, Daegu Catholic University Medical Center, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea  
Tel: +82-53-650-4245, Fax: +82-53-650-4243, E-mail: hlchung@cu.ac.kr  
Received: March 5, 2019 Revised: May 26, 2019 Accepted: May 28, 2019

© 2019 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

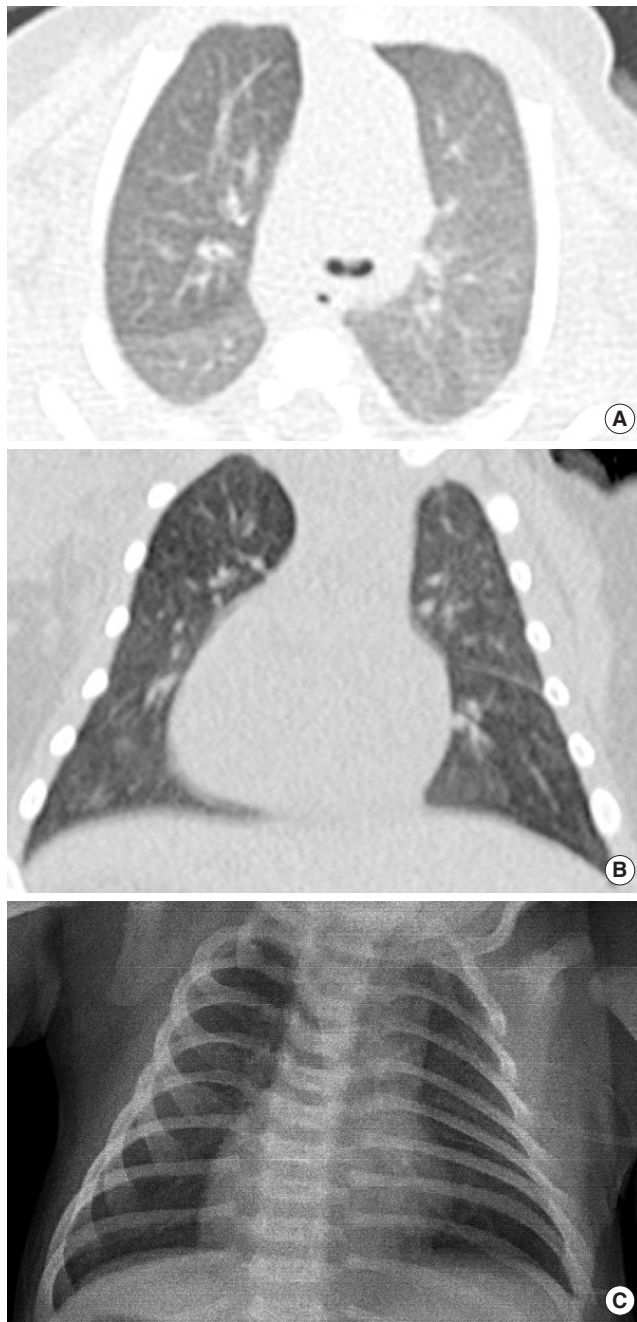
분만에 의해 출생하였다. 출생 당시 태변착색은 있었으나 호흡 수 및 산소포화도는 정상으로 개인의원 신생아실에서 경과 관찰하였다. 그러나 생후 3일째 호흡 수는 분당 64회로 증가하고, 경피적 산소포화도는 95% 미만으로 감소하는 등 호흡곤란의 징후가 관찰되어 추가적인 검사 및 처치를 위해 본원으로 전원되었다.

산전 진찰에서 특이 사항이 없었고, 가족력에서 원발성섬모운동 이상증 또는 이를 의심할 만한 만성호흡기질환의 병력은 없었다. 입원 당시 호흡 수는 분당 60회 이상으로 지속적인 빈호흡을 보였고, 경피적 산소포화도는 88%로 측정되었으며, 발뒤꿈치에서 시행한 모세혈 가스분석검사서 pH는 7.359, 이산화탄소분압은 43 mmHg, 산소분압은 32 mmHg, 산소포화도는 59%로 측정되었다. 온혈구계산에서 특이 소견은 발견되지 않았고, 프로칼시토닌은 1.37 ng/mL로 높게 확인되었다. 화학검사에서는 총빌리루빈 11.8 mg/dL로 측정된 것 외에는 모두 정상 범위 내에서 확인되었다. 박테리아 및 바이러스 등 감염성 병원체에 대한 검사는 모두 음성으로 확인되었다.

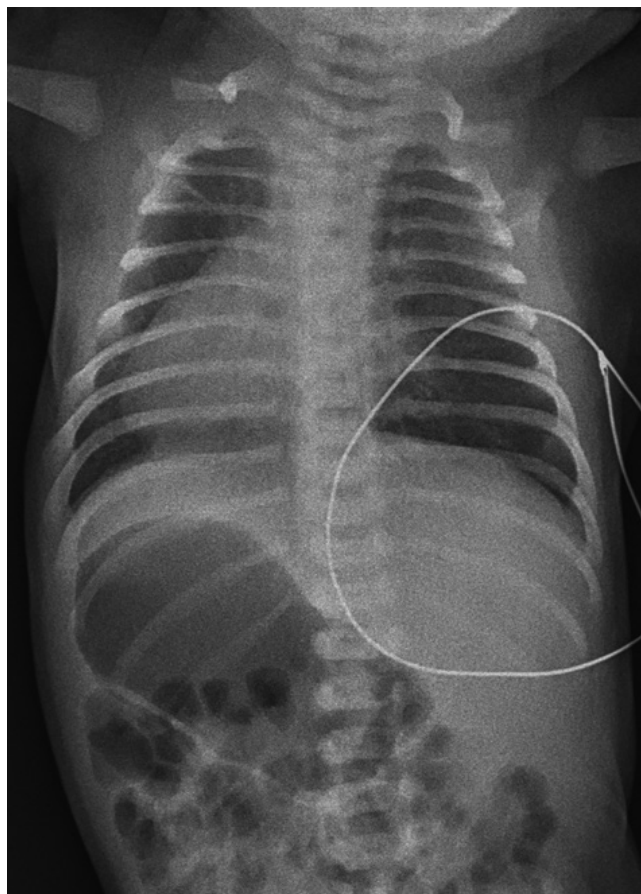
입원 후 호흡곤란이 더 심해지고 흉부함몰이 관찰되어 기계적 환기요법을 시작하였다. 단순 흉복부 방사선검사에서는 우심증과

양 폐의 과팽창 소견이 관찰되었고, 위장 내 공기 음영이 좌측, 간음영이 우측에서 관찰되었다(Fig. 1). 심장초음파검사에서는 우심증과 함께 완전내장역위(*situs inversus totalis, mirror-image dextrocardia*)를 확인할 수 있었으나, 다른 이상은 발견되지 않았다.

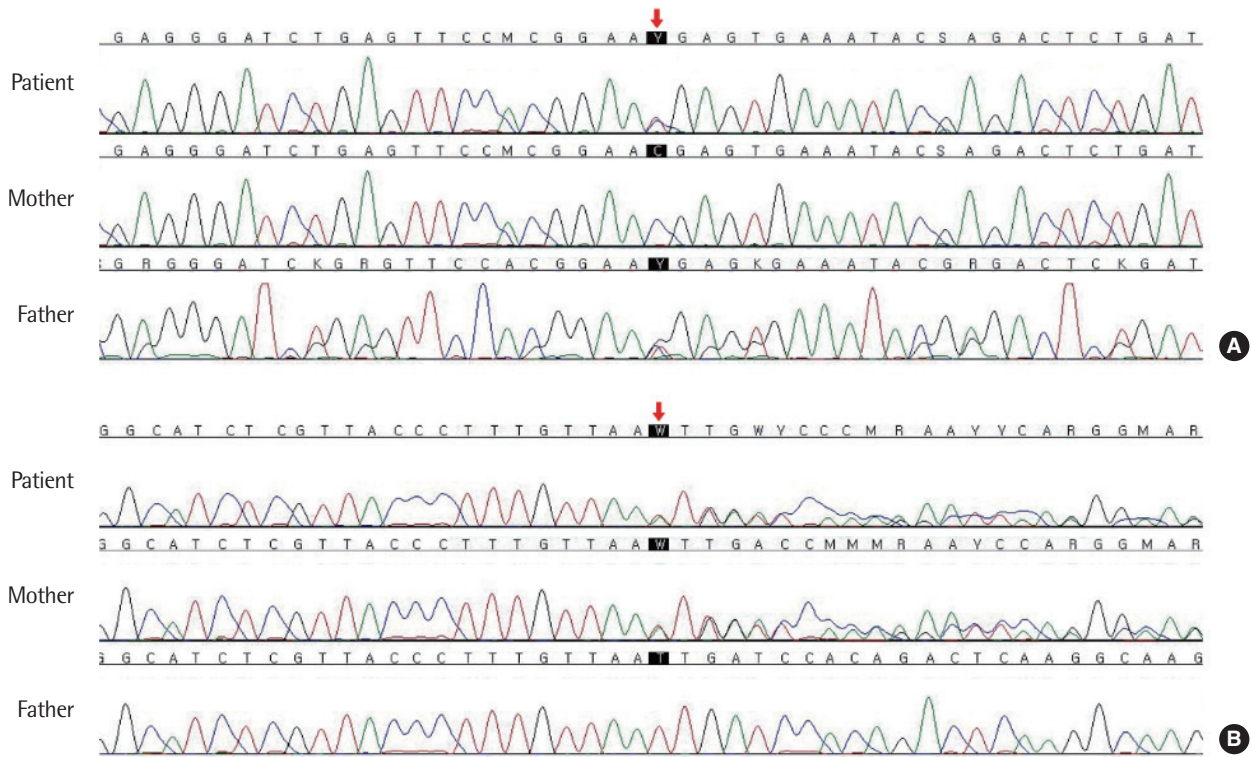
입원 7일째, 호흡곤란이 악화되면서 수포음과 천명음이 청진되어 시행한 고해상도 전산화단층촬영(*high-resolution computed*



**Fig. 2.** (A, B) High resolution computed tomography scan shows diffuse low attenuation in right upper lobe without pneumonic infiltration. (C) Chest X-ray taken the same day.



**Fig. 1.** Chest X-ray on admission (the third day of birth) shows dextrocardia and hyperinflated lungs.



**Fig. 3.** Genetic analysis revealed a heterozygous mutation in *DNAH5*: NM 001369.2:c.5647C>T, p.Arg1883Ter and NM 001369.2:c.10810dupA, p.Ile3604AsnfsTer2. Sanger sequencing confirmed that the patient's unaffected father carried NM 001369.2:c.5647C>T variant (nonsense mutation) (A) and the patient's unaffected mother carried NM 001369.2:c.10810dupA variant (frameshift mutation) that is a novel mutation in *DNAH5* (B).

tomography)에서는 폐실질의 침윤은 없으면서 우상엽의 광범위한 폐음영감소(low attenuation)가 관찰되었다(Fig. 2). 입원 13일째에 기계적 환기요법은 중단하였으나, 입원 21일째까지 고유량 비강캐놀라를 통한 분당 2L의 산소 공급이 필요하였다. 이 소아에서 관찰되었던 원인이 불분명한 신생아 호흡곤란과 완전내장역위의 동반은 원발성섬모운동이상증을 시사하는 임상 양상이므로 확진을 위해 유전자검사를 시행한 후 입원 32일째에 퇴원하였다. 현재 약 7개월 동안 외래에서 추적 관찰 중이며, 호흡곤란의 재발 및 하부기도 감염의 병력은 없으나 간헐적으로 그렇거리는 숨소리와 습윤성기침이 관찰되고 있다.

유전자 분석은 부모로부터 서면 동의를 얻은 후에 시행되었다. 환자와 부모의 혈액을 채취하여 녹십자의료재단(GCLabs, Yongin, Korea)으로 보내어 diagnostic exome sequencing을 의뢰하였다. 차세대 염기서열분석기술(next generation sequencing technology)을 기반으로 한 맞춤형 xGen Inherited Diseases Panel (Integrated DNA Technologies, Coralville, IA, USA)을 사용하여 4,503개의 유전자 스크리닝을 수행한 결과에서 환자에서 *DNAH5* 유전자(NM 001369.2)의 복합이형접합 돌연변이(compound heterozygous mutations)가 확인되었다. 엑손 34에서 NM001369.2:c.5647C>T, p.Arg1883Ter, 엑손 63에서 NM001369.2:c.10810dupA, p.Ile3604-

AsnfsTer2. 생어염기서열분석(Sanger sequencing)에서는 정상인 아버지가 NM001369.2:c.5647C>T 변이를, 정상인 어머니가 NM-001369.2:c.10810dupA 변이를 가지고 있음이 발견되었다(Fig. 3). 이 변이들 중, NM001369.2:c.10810dupA, p.Ile3604AsnfsTer2는 원발성섬모운동이상증의 발생과 관련하여 이전에 국내 보고된 적이 없는 *DNAH5*의 새로운 돌연변이이다.

### 고찰

*DNAH5*는 마디 섬모(nodal cilia)와 호흡기 섬모(respiratory cilia)의 기능에 필수적인 dynein axonemal heavy chain protein으로 가장 먼저 확인된 단백질이다. ODA의 구성 요소이며, ATPase 활성화를 통해 섬모의 박동에 필요한 동력을 생산하는 역할을 한다.<sup>5</sup> 고속 비디오 현미경 분석(high-speed video-microscopy analysis)을 이용한 최근의 연구는 *DNAH5* 돌연변이를 지닌 환자에서 섬모의 박동 빈도가 심하게 감소하여 최소한의 운동성만 남아있는 것을 보여주었다.<sup>6</sup>

이 증례는 *DNAH5*의 복합이형접합 돌연변이를 가지고 있음이 확인되었으며, 하나는 아버지로부터 받은 엑손 34의 nonsense mutation (NM001369.2:c.5647C>T, p.Arg1883Ter)이고 다른 하나는

어머니로부터 받은 엑손 63의 frameshift mutation (NM001369.2: c.10810dupA, p.Ile3604AsnfsTer2)으로 원발성섬모운동이상증의 일반적인 상염색체 열성 유전을 보여주고 있다. c.5647C>T 변이는 ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)에서 질환의 원인 돌연변이로서 보고된 바 있지만,<sup>7</sup> c.10810dupA 변이는 ClinVar, 1000 Genomes, Exome Aggregation Consortium (ExAC) 및 인간 유전자 돌연변이 데이터베이스(The Human Gene Mutation Database [HGMD]) 등의 데이터베이스에서 지금까지 보고된 적이 없는 새로운 돌연변이이다.

원발성섬모운동이상증의 유병률은 1/20,000 정도로 알려져 있으나 이는 주로 유럽인들을 대상으로 한 것이며 일본 또는 한국에서는 아직 조사된 바 없다.<sup>4</sup> *DNAH5* 돌연변이는 환자들의 15%–21%에서 확인되는 가장 흔한 유전자 변이로 알려져 있다.<sup>4,6</sup> 그러나 *DNAH5* 돌연변이에 의한 원발성섬모운동이상증의 증례는 중국에서는 2014년에 처음 보고되었고,<sup>8</sup> 일본에서는 2016년에 처음 보고되었다.<sup>9</sup> 아시아 인종에서 *DNAH5* 돌연변이에 의한 원발성섬모운동이상증의 발생이 상대적으로 적은지는 아직 확실하지 않으며 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 이 증례는 한국 소아에서 *DNAH5*의 돌연변이에 의해 발생한 원발성섬모운동이상증을 처음으로 보고하는 의미가 있다고 생각한다.

원발성섬모운동이상증을 가진 소아들의 57%–75%에서 만삭아로 출생한 직후 신생아 호흡곤란을 경험하며 많은 연구들에서 이를 중요한 첫 증상으로 제시하고 있으나,<sup>10,11</sup> 흔히 폐렴이나 신생아의 일과성빈호흡으로 오인되어 진단이 늦어지게 된다. 산소 치료와 입원을 필요로 하는 원인 불명의 신생아 호흡곤란은 3일에서 3주까지 지속 기간이 다양하게 관찰되며 이 증례에서처럼 시간이 지나면서 점차 사라지는 경과를 보인다.<sup>3</sup> 그러나 바로 뒤이어 코막힘과 습윤성기침이 발생하여 지속되며 영아기 내내 상기도 및 하기도감염이 반복되는데 이는 호흡기 섬모의 기능 이상으로 인한 점액섬모 청소율의 감소 때문이다. 이러한 양상은 청소년기 이후까지도 지속되어 결국 만성부비동염, 만성기관지염 및 기관지확장증 등과 같은 만성폐질환으로 진행하게 된다.<sup>10</sup> 호흡기질환의 중증도는 환자들이 가지는 유전자 변이의 종류에 따라 다른 양상을 보이며, IDA/CA/MTD의 복합적인 결함을 가진 환자들에서 ODA 결함을 가진 환자들에 비해 출생 직후의 호흡곤란이 더 심하고 이후의 경과에서도 더 심한 폐질환과 성장 부진을 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>2,3</sup> 이 증례는 ODA 결함과 관련된 *DNAH5* 유전자 변이를 가지고 있으므로 상대적으로 덜 심한 양상을 보이지 않을까 추측되나 앞으로 경과 관찰이 더 필요할 것으로 생각한다.

원인 불명의 호흡곤란을 보이는 신생아에서 장기의 위치 이상이 동반되어 있는 경우 섬모질환을 강력히 의심해야 한다. 원발성섬모운동이상증 환자의 약 50%에서 내장역위증(situs inversus)을 동반하며 장기의 위치 이상을 동반한 선천성심장질환의 유병률도 일반

인구에 비해 훨씬 높은 것으로 보고되어 있다.<sup>12</sup> 발생학적으로 운동성섬모는 좌우 대칭을 결정하는 데 있어 중요한 역할을 한다. 따라서 마디 섬모와 호흡기 섬모의 발생에 관여하는 유전자의 돌연변이는 원발성섬모운동이상증과 함께 동반되는 장기의 위치 이상을 야기할 수 있으며, *DNAH5*는 이러한 역할을 하는 것으로 밝혀진 첫 번째 유전자이다.<sup>13</sup>

원발성섬모운동이상증의 빠른 진단은 적절한 조기 치료를 가능하게 하여 장기적인 폐합병증의 발생을 감소시키는 데 필수적이다. 미국흉부학회회의 지침은 다음 네 가지 임상 양상들 중 두 가지가 존재하는 경우 진단의 민감도와 특이도를 각각 80%와 72%로 제시하고 있다: (1) 연중 매일 지속되는 가래 기침, (2) 생후 6개월 이전에 시작된 만성적인 비부비동염, (3) 만삭의 신생아에서 발생한 원인 불명의 신생아 호흡곤란, (4) 내장역위증.<sup>14</sup> 원발성섬모운동이상증의 확진을 위해서는 이러한 임상 양상과 함께 호흡기 상피세포 조직에서 투과전자현미경으로 확인된 섬모의 미세 구조 결함 또는 유전자검사서 질환 관련 유전자의 돌연변이가 증명되어야 한다.<sup>4</sup> 투과전자현미경 검사는 오랫동안 가장 중요한 진단법으로 알려져 왔지만 염증이나 감염으로 인한 2차적 손상과 구분이 명확하지 않다는 점에서 문제가 되고 특히 어린 소아들에서는 기술적 제한이 있다.<sup>2</sup> 최근 유전자검사법이 점차 대중화되고 있고, 여러 분자 진단 회사들이 질환과 관련된 유전자들을 선별하는 검사를 제공하고 있다. 따라서 원발성섬모운동이상증이 의심되는 임상 양상을 가지는 소아 환자들의 경우 유전자검사법을 진단 도구로 고려해야 할 것으로 생각한다.

이 증례는 만삭아에서 원인 불명의 신생아 호흡곤란과 동반된 완전내장역위가 관찰되어 일찍 유전자 분석을 의뢰할 수 있었고 조기 진단이 가능하였다. 이전의 연구들은 원발성섬모운동이상증의 평균 진단 연령을 5.3–6.4세로, 내장역위가 동반된 경우에는 그보다 낮은 3.5세로 보고하고 있다.<sup>10</sup> 따라서 출생 직후부터 반복적인 상기도감염을 보이는 소아들에서는 신생아 호흡곤란의 병력을 확인하는 것이 필요할 것으로 생각한다. 이전의 연구에서는 원인 불명의 신생아 호흡곤란을 보이는 만삭아에서 대엽성무기폐, 2일을 초과한 산소 치료, 내장역위증 중 2가지 이상의 소견이 관찰될 원발성섬모운동이상증을 강력히 의심할 수 있다고 하였다. 또한 대엽성무기폐와 2일을 초과한 산소 치료의 동반은 특히 내장역위증이 없는 환자들에서 원발성섬모운동이상증을 시사하는 중요한 임상 양상으로 간주되고 있다.<sup>11</sup>

이 연구는 출생 직후 발생한 신생아 호흡곤란으로 인해 입원한 소아에서 *DNAH5* 유전자의 새로운 복합이형접합 돌연변이로 인해 발생한 원발성섬모운동이상증을 진단하여 한국에서의 첫 증례로 보고하는 바이다.

## REFERENCES

1. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 2014;99:850-6.
2. Horani A, Ferkol TW. Advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia: clinical implications. *Chest* 2018;154:645-52.
3. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, Lee HS, Dell SD, Sagel SD, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:316-24.
4. Takeuchi K, Kitano M, Ishinaga H, Kobayashi M, Ogawa S, Nakatani K, et al. Recent advances in primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx* 2016;43:229-36.
5. Horani A, Ferkol TW, Dutcher SK, Brody SL. Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Respir Rev* 2016;18:18-24.
6. Raidt J, Wallmeier J, Hjejij R, Onnebrink JG, Pennekamp P, Loges NT, et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2014;44:1579-88.
7. Faily M, Bartoloni L, Letourneau A, Munoz A, Falconnet E, Rossier C, et al. Mutations in DNAH5 account for only 15% of a non-preselected cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *J Med Genet* 2009;46:281-6.
8. Zhang J, Guan L, Wen W, Lu Y, Zhu Q, Yuan H, et al. A novel mutation of DNAH5 in chronic rhinosinusitis and primary ciliary dyskinesia in a Chinese family. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:1589-94.
9. Kano G, Tsujii H, Takeuchi K, Nakatani K, Ikejiri M, Ogawa S, et al. Whole-exome sequencing identification of novel DNAH5 mutations in a young patient with primary ciliary dyskinesia. *Mol Med Rep* 2016;14:5077-83.
10. Hosie PH, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Rutland J, Morgan LC. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J Paediatr Child Health* 2015;51:722-6.
11. Mallowney T, Manson D, Kim R, Stephens D, Shah V, Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics* 2014;134:1160-6.
12. Kennedy MP, Omran H, Leigh MW, Dell S, Morgan L, Molina PL, et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation* 2007;115:2814-21.
13. Olbrich H, Häffner K, Kispert A, Völkel A, Volz A, Sasmaz G, et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat Genet* 2002;30:143-4.
14. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. an official american thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:e24-39.