

## 한국인의 Metachromatic Leukodystrophy의 효소 및 DNA 진단

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

신 영 립 · 유 한 옥

### 서 론

이염색 백색질장애(metachromatic leukodystrophy, MLD)는 심한 유전적인 말이집탈락을 일으키는 병종의 한가지로 arylsulfatase A(ASA)의 결핍으로 cerebroside sulfate가 축적되어 생기는 리소솜 축적병이다.

1933년에 Greenfield<sup>1)</sup>가 후기 유아기형 MLD 환자를 처음 보고하였고 그 이후에 1963년 Austin 등<sup>2)</sup>이 arylsulfatase A의 활성도가 감소되어 있는 것을 발견하였다. 또한 arylsulfatase 활성도가 정상인 MLD 환자들이 보고되었는데<sup>3, 4)</sup> 이들에서 sulfatase에 의해 sulfatide의 효소 분해를 활성화시키는 열에 안정한 요소인 sphingolipid activator protein-1(SAP-1)이 결핍되어 있는 것을 관찰할 수 있었다<sup>5)</sup>.

MLD 환자에서 sulfatide의 축적은 신경계에 영향을 주므로 점차 말이집탈락을 보이면서 백색질이 줄어들게 된다. 증상이 나타나는 시기는 1-2세경부터 30-40대까지 다양하게 나타나는데 발병시기에 따라 후기 영아형, 소아형과 성인형 3가지로 구분한다. 임상증상으로는 근력 약화, 조화운동불능, 진행하는 사지 마비, 시신경위축, 치매 및 정신이상 등이 있다.

저자들은 생후 1세경부터 보행장애와 손떨림의 증상이 시작되어 점점 퇴행하는 양상을 보이는 33개월 여아를 경험하여 효소분석과 유전자 검사를 시행하여 진단하였으며 산전 검사에도 이용하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례

환 아 : 정○민, 33개월, 여아

주 소 : 1년 전부터 시작된 보행장애와 5개월 전부

터 진행된 손떨림.

**현병력** : 환아는 출생당시 별문제 없었고 정상적으로 발달하면서 잘 지내다가 생후 14개월경부터 걷기 시작하면서 뒤뚱거리는 양상의 보행장애가 점차 진행되어 정형외과에서 보조기 착용을 하면서 지내오던 중에 내원 5개월경부터 손떨림도 나타나기 시작하면서 증세가 악화되어 타병원 경유하여 본원에 입원하였다.

**과거력 및 가족력** : 만삭에 제왕 절개술로 출생하였고 출생시 체중은 3.12 kg이었다. 환아는 출생당시 별문제는 없었고 경련을 한 과거력도 없었다. 듣는 것과 보는 것은 이상 없어 보였으며 3 단어 정도 언어를 구사하고 있었다. 환아 출생시 아버지의 연령은 30세였고 어머니는 23세였고 모두 건강하였다. 환아의 부모나 친척 중 다른 유전질환이나 신경질환을 가진 사람들은 없었고 6세된 환아의 오빠는 건강하였고 환아의 어머니는 내원시 임신 8주경이었다.

**진찰 소견** : 입원 당시 의식은 명료하였고 활동적이었으며 활력 징후는 심박수 132회/분, 호흡수 28회/분, 혈압은 108/67 mmHg이고 체온은 36.9°C이었다. 내원시 환아의 체중은 14 kg(25-50 백분위수)이었고 신장은 93.2 cm(50-75 백분위수), 두위는 49 cm(75 백분위수)이었다. 얼굴에 외관상 기형은 없었고 흉부는 대칭적으로 팽창하였으며 호흡음은 양쪽 폐야에서 대칭적으로 들렸고 나음이나 천명음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서 간은 1횡지 정도 촉진되었고 비장 비대는 없었다. 신경학적 진찰에서 긴장도는 정상이었으나 심부건반사는 증가되었고 비정상적인 반사는 없었다. 환아는 오른쪽 고관절 및 슬관절을 잘 굽히지 못하였다.

**검사 소견** : 입원 당시 말초 혈액 검사, 일반 화학 검사 및 뇨검사는 모두 정상이었다. 뇌척수액 검사에서 단백질이 66.4 mg/dL로 증가되어 있었다. 이중질량 분광분석 검사와 초장쇄지방산(very long chain

fatty acid) 검사는 정상이었다. 타병원에서 찍은 뇌 자기공명영상검사 소견은 T2-weighted 단면에서 중심백질에 신호가 증강되어 나타났고 특히 대뇌반구의 후반부가 두드러져 보였다(Fig. 1). 청각유발전이 검사에서는 양측에 전도장애가 있었고 뇌파 검사는 정상이었으며 근전도 및 신경전도 검사에서는 감각운동 다발성 신경병증 소견을 보였다. 눈의 망막 검사는 이상소견이 없었다. 뇌의 방사선 검사에서 이염성 백색질장애 질환이 의심되어 arylsulfatase A 효소를 분석하기 위해 피부조직에서 섬유아세포를 추출하여 배양한 후에 p-nitrocatechol sulfate를 이용한 coloric 방법으로 효소 활성도를 측정하였고 그 결과 환자에서 정상인의 약 5% 정도의 활성도가 측정되어 정상보다 많이 감소된 것을 증명하였고 arylsulfatase A(ARSA) 유전자에 대한 염기서열분석을 시행하여 exon 3에서 nu-

cleotide 915-916 사이에 4개의 TACG 염기가 삽입된 돌연변이를 발견하였고 또 다른 대립유전자에서 exon 2에서 445번째 G가 T로 바뀌어서 99번째 codon의 glycine이 valine으로 바뀐 돌연변이를 발견하여 915-916ins4bp/G99V를 가진 복합이형접합체임을 나타냈으며 그 외에 N350S와 exon 7에서 T391S의 polymorphism을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

**치료 및 경과:** 환아는 36개월경에 외래 방문하였고 의식은 명료하였으나 혼자 서지도 못하고 대소변도 못가리며 말도 느려지는 양상을 보였다. 환아의 엄마가 임신 중이어서 태아에 대해 융모막을 채취하여 환아에서 발견된 유전자 이상 여부를 조사하여 태아는 환자가 아닌 것으로 진단되어 현재 임신을 유지 중이다. 환아는 골수 이식에 대한 상담을 받았고 vigabatrin 250 mg 하루 2회 처방을 받았다.

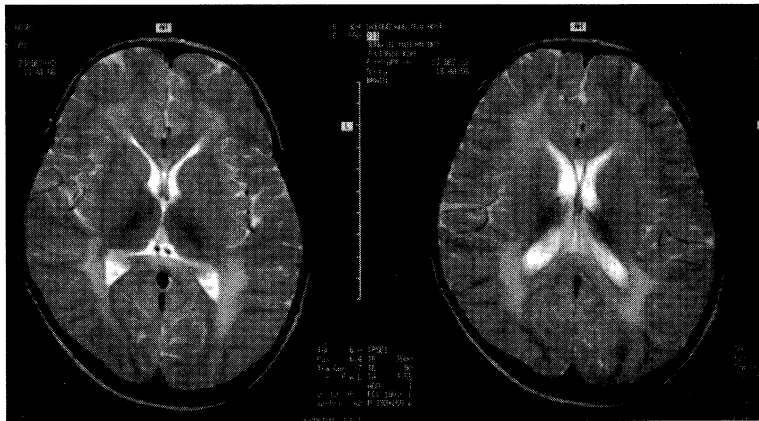


Fig. 1. 33-month-old girl with MLD. T2-weighted axial MR images reveals hyperintense changes in the deep white matter.

• Partial sequence of ARSA gene

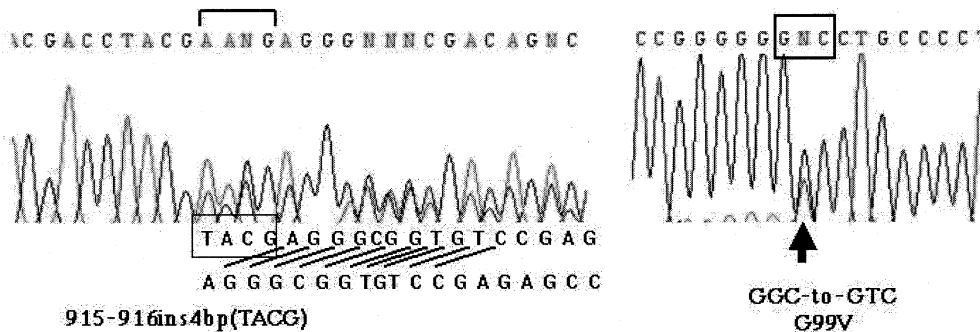


Fig. 2. Partial genomic sequence of ARSA gene in 33-month-old girl with MLD.

## 고 찰

이염색 백색질 장애(MLD)는 발생 연령에 따라 1-2세에 발생하는 경우는 후기 영아형, 3-16세에 발병하면 소아형, 16세 이상은 성인형으로 구분한다<sup>6)</sup>. 전형적인 후기 유아형은 30개월 전에 시작되어 점차 진행되어 1-7세에 사망하게 된다. Hagberg<sup>7)</sup>는 자신의 경험에 의해 병의 진행을 4시기로 나누었다. 첫 번째 발현 증상으로는 획득하였던 운동 기술 능력을 손실하는 것인데 특히 걷는 것을 잊어버려서 불안정한 걸음걸이를 보이게 된다. 진찰상 근긴장이 저하되고 무릎이 자주 쫓혀지는 것을 관찰할 수 있다. 심건반사도 감소되어 있거나 또는 나타나지 않는다. 일부 환자들은 늦게 걷기 시작하거나 또는 전혀 걷지 못하는 경우도 있으나 대부분은 증상이 나타나기 전에 혼자 걷고 짧은 문장을 말할 수 있다가 점차 바깥쪽으로 다리를 굽히면서 걷기 시작하고 불안정한 걸음걸이를 보인다. 두 번째 시기는 점차 퇴행적인 신경 증상을 보이다가 대략 생후 2세경이 되면 더 이상 설 수 없고 앉아서 지내게 된다. 조화운동이 불가능하고 비틀거리는 양상을 보인다. 또한 다리의 심한 통증을 동반한 신경근병증이 나타나기도 한다. 언어기능도 나빠져서 발음이 부정확해지고 언어능력을 상실하기도 하고 지능도 떨어지게 된다. 점점 근긴장이 양하지에서 증가되고 심건반사가 과장되어 진다. 눈에는 안구진탕이 생기고 시각위축과 망막과 황반의 회색변성, 때때로 중심의 붉은 점이 보이기도 한다. 세 번째 시기에 들어서서는 강직성 사지마비를 보이며 침대에 누워서 지내게 되고 뇌절제자세나 뇌피질제거자세 또는 근육긴장 운동이 나타나게 된다. 그리고 경련이 나타나거나 인후근육 조화운동 기능을 상실하여 음식을 삼키기가 어려워지고 호흡 유지도 힘들어진다. 의식변화가 지속되면서 전혀 말을 못하게 된다. 단지 부모의 자극에 반응하고 미소를 지을 수는 있다. 마지막인 네 번째 시기에는 반응이 거의 없고 볼 수도 없고 삼킬 수도 없는 상태로 관급식에 의존하다가 보통 폐렴으로 3-6세경에 사망하게 된다.

소아형 MLD는 3-16세경에 첫 증상이 나타나는데 자주 학습능력이 떨어지고 때때로 이상한 행동을 하기도 한다. 점차 운동조화불능, 경직과 심건반사의 소실, 양성 바빈스키 징후를 보인다. 강직성 사지마비와 치

매증상은 증상이 나타난 후 몇 년 안에 생길 수 있다. 그리고 언어 장애, 연수 증상, 경련과 떨림이 일어난다. 의식의 혼란을 보이기도 하며 일부에서는 치매, 정신병 또는 감정 변화를 보이고 걸음걸이가 서투르게 된다. 결국 증상이 발현된 지 1년 안에 걸을 수 없게 되며 후기 영아형처럼 3시기, 4시기로 진행된다. Arylsulfatase A의 활성도는 정상이며 cerebroside sulfatase activator인 SAP-1의 결핍에 의한 MLD 환자들도 소아형 MLD에서 일반적으로 보이는 증상과 비슷하게 나타난다.

성인형 MLD는 주로 사춘기 이후에 발현한다. 증상의 시작은 15세에 시작하기도 하고 62세가 되어서 발현하기도 한다. 대략 생존기간은 발병 후 5-10년 정도이다. 임상양상은 주로 정신병적으로 나타난다. 치매로 기억력 감퇴나 지적 능력이 상실되고 정신의 변화로 정신분열증처럼 되기도 한다. 감정이 불안정하고 걱정이 심하거나 무감동적이기도 한다. 시공간 구분이 잘 안되고 환청, 망상증상, 정신병이 생긴다. 또 우울증과 만성 알콜 중독, 운동 장애, 보행 장애, 발음 장애, 경련, 운동조화불능과 Parkinson 증상이 동반된다. 진찰상 근육 긴장은 증가되고 심건반사도 증가하며 시신경 위축과 안구 진탕이 보인다. 퇴행과정이 진행되면서 사지의 강직성 마비, 연수침범과 뇌피질제거자세를 보인다.

MLD의 검사소견을 보면 뇌척추액에서 단백질 농도가 증가한다<sup>8)</sup>. 영아형에서는 초기에 정상이지만 점차로 증가하여 100 mg/dL 이상으로 올라간다. 후기 소아형과 성인형은 대개 정상적인 단백질 수치를 보인다. 뇌파는 전반적인 서파나 국소적인 극파가 관찰되기도 하나<sup>9)</sup> 성인형에서는 정상으로 나타나기도 한다. 말이 집탈락으로 운동신경전도가 매우 느려지는데<sup>10)</sup> 증상이 나타나기 전에도 관찰된다. 또 청각, 시각 및 몸감각 유발 전이 검사가 비정상적으로 나타난다. 뇌의 자기공명영상을 보면 proton density와 axial T2-weighted 상에서 중심백질에 신호가 증강되고 비정상적으로 대뇌반구의 후반부가 두드러져 보인다. 또 중심 반관형(centrum semiovale)에서 백질내 광범위한 비정상 신호가 선형과 점상으로 불균질하게 분포되는 것을 보이는데 이것은 말이집이 탈락된 부위를 나타내는 것으로 "호랑이 무늬"라고 한다<sup>11)</sup>.

MLD 환자에서 결핍된 Arylsulfatase A(ASA)는

sphingolipid cerebroside 3-sulfate 분해의 첫단계인 galactose 3-sulfate에서 sulfate를 제거하는 것을 도와준다. 만약 ASA가 감소되어 있다면 이 단계는 일어나지 않아서 sulfate 결합을 가수분해하지 못해 sulfatide가 리소솜내에 축적된다. 이것은 다양한 조직에서 일어나지만 단지 기능적으로 중추와 말초 신경계의 희소돌기아교세포에만 영향을 준다. 이 세포에만 특별하게 이상을 초래하는 이유는 아직 알려지지 않았다. 병리학적으로 점차적인 말이집탈락이 나타나면서 다양한 신경 증상을 보이게 된다. 축적된 sulfatide를 현미경에서 thiazine 염색을 하였을 때 일반적으로 붉게 염색되는 것이 더 갈색으로 나타나서 “이염색성”이라고 초기 신경병리학자들이 명명하였다.

MLD는 상염색체 열성유전을 하며 빈도는 약 1/40,000-1/130,000으로 추정된다<sup>12, 13</sup>. ASA의 유전자는 22번 염색체의 장완 13번 말단 끝에 위치하고 있고<sup>14</sup> 3kb 정도의 8개의 exon을 가지고 있으며 유전 염기서열이 모두 알려졌다<sup>15, 16</sup>. 많은 대립유전 돌연변이가 ASA의 결핍에 의한 MLD의 원인으로 알려졌고 증상의 발현 시기는 남아있는 효소의 활성도와 관련이 있다.

1991년 Polten 등<sup>6</sup>에서 I 대립유전자와 A 대립유전자로 구분하였는데 I 대립유전자는 exon 2번의 splice donor 부위가 손실된 것으로 동형접합체로 있으면 후기 영아형을 나타내고 426번 위치의 leucine이 poline으로 치환된 돌연변이가 동형접합체로 있으면 A 대립유전자라고 하여 성인형을 나타내었으며 이 두 대립유전자의 돌연변이가 복합 이형접합체 양상으로 나타나면 소아형으로 나타내는 것을 관찰하였다. 이것을 보면 발현 연령과 유전형 사이에 상관관계가 있다는 것을 알 수 있다.

후기 영아형에서 발견되는 돌연변이로 exon과 intron 경계부위에 AGgt가 AGat로 변하여 exon 2의 splice donor 위치를 손상하는 변이가 보고되었고<sup>6</sup> exon 7과 intron 사이의 splice 인식 위치에서 2195번째 G가 A로 변하는 것도 보고되었으며<sup>17</sup> frame shift의 원인이 되는 exon 8번의 11bp 결실도 발견되었다<sup>18</sup>. 또한 점 돌연변이가 보고되었는데 exon 2번에서 99번째 glycine이 aspartic acid로 변하는 것으로 일본인에게 흔하게 발견되며<sup>19</sup> exon 4에서 245 glycine이 arginine으로 변하는 것도 보고되었다<sup>20</sup>. 본 증례에서

나타난 exon 7의 915와 916에 4개의 TACG 염기가 삽입된 것은 처음 보고하는 돌연변이이며 G99V는 Gort 등<sup>21</sup>에 의해 알려진 돌연변이이며 T391S<sup>6</sup>와 N350S는 잘 알려진 polymorphism이다.

그리고 exon 2에서 G가 A로 변하여 99번째 glycine이 aspartic acid로 치환되거나<sup>22</sup> 426번째 proline이 leucine으로 치환된 변이도 볼 수 있는데<sup>6</sup> 이것은 A-type 돌연변이로 동형접합체인 경우 성인형 MLD를 일으킨다고 알려졌다. 한 연구<sup>23</sup>에 따르면 성인환자들에서는 서로 다른 대립유전자가 약 90% 존재하고 소아형은 50%, 후기 영아형은 36%에서 존재한다고 보고하였다. 그리고 MLD는 유전형과 표현형에 상관관계가 있다고 알려져 있다<sup>6, 24</sup>.

ASA 활성도의 측정은 합성 물질인 *p*-nitrocatechol sulfate를 사용하여 백혈구 등에서 쉽게 측정할 수 있다. 그러나 ASA의 활성도를 가지고 환자를 진단하는 것이 어려울 수 있는데 그 이유는 ASA pseudodeficiency 유전자(Pd)가 존재하기 때문이다. 이것은 1977년에 보고되었는데 처음 MLD 환자 중 증상이 없는 형제들을 검사하면서 Pd 유전자가 있으면 낮은 ASA 활성도를 보인다는 것이 밝혀졌다<sup>25</sup>. 이들 환자들에서 ASA 활성도가 정상 5-15% 정도로 측정되는 것으로 알려져 있다<sup>26</sup>. Pd 유전자를 가지고 있는 경우에는 sulfatiduria나 이염색성 물질의 축적은 보이지 않는다. 그리고 *p*-nitrocatechol sulfate에 대해 검사하면 낮은 ASA 활성도를 나타내지만 이것으로 임상적으로 MLD를 예방하기에 충분할 수 있기 때문에 증상이 없다. Gieselmann 등<sup>27</sup>은 ASA 유전자의 염기 배열을 분석하여 ASA pseudodeficiency 동형접합체 (Pd/Pd)를 보고하였는데 1877번 염기와 2723번 염기 부위에서 2개의 A가 G로 치환하는 것을 발표하였다. MLD 유전자의 빈도를 보면 약 0.5%이고 Pd 대립유전자의 빈도는 유럽에서 7-15%로 알려져 있다. 따라서 MLD의 돌연변이보다 Pd 대립유전자가 나타나는 빈도가 약 10-20배 더 많다. 또한 같은 대립유전자내에서도 MLD 돌연변이 유전자와 Pd 돌연변이 유전자가 같이 존재하는 빈도도 높게 나타난다<sup>28</sup>. 이렇게 혼란 Pd 대립유전자로 인해 환자와 보인자를 정확하게 증명하는 것이 어렵다. 현재 pseudodeficiency는 MLD처럼 효소가 감소된 환자 중 약 1%에서 존재하는 것으로 알려져 있다<sup>23</sup>. 그러므로 유전자 분석이 pseudo-

deficiency를 진단하는데 도움을 줄 수 있는데 Pd 유전자는 두 개의 독립적인 돌연변이 중 하나를 가지고 있는 경우로<sup>29)</sup> 동형접합체 상태에서는(Pd/Pd) ASA 활성도가 8% 정도로 결핍되어 있다. MLD 환자와 Pd 유전자를 가지고 있는 환자들의 감별은 소변에서 배설되는 sulfatide 양을 측정할 수 있는데 MLD에서는 정상보다 100-200배 이상 증가되어 나타나지만 pseudodeficiency를 가지고 있는 경우에는 sulfatiduria가 보이지 않는다<sup>30)</sup>. 또한 <sup>14</sup>C-sulfatide 부하 검사<sup>31)</sup>와 배양된 피부 섬유아세포에서 <sup>14</sup>C-stearic acid로 표지되어 있는 sulfatide를 분해하는 능력을 측정하고<sup>32)</sup> Pd 유전자 분석을 통해 감별할 수 있다

또 다른 어려움은 SAP-1의 돌연변이에 의한 sulfatide 대사장애를 가지고 있는 경우가 드물게 나타난다는 것이다. Cerebrosidase sulfatase는 두 개의 부분으로 나뉘는데 ASA는 열에 불안정한 부분이며 또 다른 구성물질로 열에 안정한 활성 단백질인 sphingolipid activator protein, SAP-1(또는 saposin B)이 적절한 촉매기능을 위해 필요하다. 그러므로 MLD는 두 개의 단백질 중의 어떤 것이든 결핍이 되어 생기게 된다. 주로 ASA의 결핍에 의해 발생하고 SAP-1이 결핍되는 것<sup>4)</sup>은 매우 드물지만 이것을 감별진단하기가 어렵다. SAP-1 활성체 유전자는 염색체 10번에 위치하고<sup>33)</sup> 이 유전자에 대해 여러 돌연변이가 밝혀졌다<sup>34, 35)</sup>. 이들 환자들은 임상증상과 소변에서 sulfatide 배설이 증가되는 것과 <sup>14</sup>C-sulfatide 대사 능력이 감소되는 것은 MLD와 같지만 arylsulfatase A 활성도는 정상이다.

보인자나 증상이 나타나지 않은 가족 구성원의 환자를 발견하는 것이 중요한데 조기 발견으로 MLD의 증상이 나타나기 전에 진단하여 골수이식의 기회를 제공해 줄 수 있기 때문이다. 환자를 검사할 때는 그 가계내의 이미 알려진 돌연변이를 알아서 유전자 분석을 하는 것이 제일 빠르고 정확할 수 있고 그 외에 효소 분석 등을 시행한다. 또 신경전도검사를 시행하면 환자의 경우 증상이 나타나기 전에도 비정상적으로 보이므로 환자를 감별할 수 있고 MRI나 CT 등을 검사하는 것도 도움을 줄 수 있다. 유전분석이나 효소 분석은 산전검사에도 이용할 수 있다<sup>36)</sup>. 그러나 산전검사에 pseudodeficiency 여부에 대해 신중하게 관찰하여야 한다.

이형접합체인 보인자는 백혈구나 섬유 아세포에서 ASA 활성도를 분석함으로써 발견할 수 있다<sup>37)</sup>. 그렇지만 보인자 경우 정상과 효소의 활성도가 비슷할 수 있어 감별이 힘들다. 또한 Pd 대립유전자가 존재하는 경우도 있으므로 효소분석으로는 정확하게 진단하기가 어렵다. 그러므로 sulfatide 부하 섬유아세포를 검사하거나<sup>37)</sup> MLD에 대한 돌연변이나 Pd 대립유전자를 직접 분석하는 것이 좋다. 특히 후기 영아형에서 가장 흔하게 관찰되는 splice 부분의 돌연변이가 유용하게 사용될 수 있다.

치료는 거의 대증적인 방법 외에 특이한 것은 없다. MLD는 이차적으로  $\gamma$ -aminobutyric acid 결핍을 가지고 온다. 그래서 glutamic acid transaminase 억제제인 vigabatrine의 투여가 사지 경직을 감소시키며 통증이 심한 경련을 줄일 수 있다고 알려져 있다<sup>38)</sup>. 또한 신경근병증은 심한 통증을 유발하기 때문에 진통제를 투여하여야 한다. 골수 이식이 소수에서 적용되어 정상적인 ASA 활성도를 나타내었고 임상경과가 이환된 다른 형제들보다 천천히 진행되었다고 보고하기도 하였다<sup>39, 40)</sup>. 골수이식은 대개 증상 발현 전이나 초기 증상을 보일 때 유용하다.

## 참 고 문 헌

- 1) Greenfield JG. Form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of interfascicular glia. Proc Roy Soc Med 1933;26:690-7.
- 2) Austin J, Armstrong D, Fouch S, Mitchell C, Stumpf DA, Shearer L, Briner O. Metachromatic leukodystrophy(MLD). VIII. MLD in adults: diagnosis and pathogenesis. Arch Neurol 1969;18:225-40.
- 3) Shapiro LJ, Aleck KA, Kaback MM, Itabashi H, Desnick RJ, Brand N, et al. Metachromatic leukodystrophy without arylsulfatase A deficiency. Pediatr Res 1979;13(10):1179-81.
- 4) Hahn AF, Gordon BA, Hinton GG, Gilbert JJ. A variant form of metachromatic leukodystrophy without arylsulfatase deficiency. Ann Neurol 1982; 12(1):33-6.
- 5) Stevens RL, Fluharty AL, Kihara H, Kaback MM, Shapiro LJ, Marsh B, et al. Cerebrosidase sulfatase activator deficiency induced metachromatic leukodystrophy. Am J Hum Genet 1981;33(6):900-

- 6.
- 6) Polten A, Fluharty AL, Fluharty CB, Kappler J, von Figura K, Gieselmann V. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *New Eng J Med* 1991;324:18-22.
- 7) Hagberg B. Clinical symptoms, signs and tests in metachromatic leukodystrophy, in *Brain Lipids and Lipoproteins, and the Leukodystrophies*, (eds Folch-Pi J. and Bauer H.), Elsevier, Amsterdam, pp134-46.
- 8) Bosch EP, Hart MN. Late adult-onset metachromatic leukodystrophy: dementia and polyneuropathy in a 63-year-old man. *Arch Neurol* 1978;35:475-7.
- 9) Fukumizu M, Matsui K, Hanaoka S, Sakuragawa N, Kurokawa T. Partial seizures in two cases of metachromatic leukodystrophy: electrophysiologic and neuroradiologic findings. *J Child Neurol* 1992;7(4):381-6.
- 10) MacFaul R, Cavanagh N, Lake BD, Stephens R, Whitfield AE. Metachromatic leucodystrophy: review of 38 cases. *Arch Dis Child* 1982;57(3):168-75.
- 11) Faerber EN, Melvin JJ, Smergel EM. MRI appearances of metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Radiol* 1999;29:669-72.
- 12) Gustavson KH, Hagberg B. The incidence and genetics of metachromatic leukodystrophy in northern Sweden. *Acta Paediat Scand* 1971;60:585-90.
- 13) Kolodny EH. Metachromatic leukodystrophy and multiple sulfatase deficiency; sulfatide lipidosis. In: *Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D*, eds. *Metaolic basis of inherited disease*. 6th ed. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1989:1721-50.
- 14) Geurts van Kessel AHM, Westerveld A, de Groot PG, Meera Khan P, Hagemeyer A. Regional localization of the genes coding for human ACO2, ARSA, and NAGA on chromosome 22. *Cytogenet. Cell Genet* 1980;28:169-72.
- 15) Stein C, Gieselmann V, Kreysing J, Schmidt B, Pohlmann R, Waheed A, et al. Cloning and expression of human arylsulfatase A. *J Biol Chem* 1989;264:1252-9.
- 16) Kreysing HJ, von Figura K, Gieselmann V. The structure of the arylsulfatase A gene. *Eur J Biochem* 1990;191:627-31.
- 17) Fluharty AL, Fluharty CB, Bohne W, von Figura K, Gieselmann V. Two new arylsulfatase A (ARSA) mutations in a juvenile metachromatic leukodystrophy (MLD) patient. *Am J Hum Genet* 1991;49:1340-50.
- 18) Bohne W, von Figura K, Gieselmann V. An 11-bp deletion in the arylsulfatase A gene of a patient with late infantile metachromatic leukodystrophy. *Hum Genet* 1991;87:155-8.
- 19) Kondo R, Wakamatsu N, Yoshino H, Fukuhara N, Miyatake T, Tsuji S. Identification of a mutation in the arylsulfatase A gene of a patient with adult-type metachromatic leukodystrophy. *Am J Hum Genet* 1991;48:971-8.
- 20) Eto Y, Kawame H, Hasegawa Y, Ohashi T, Ida H, Tokoro T. Molecular characteristics in Japanese patients with lipidosis: novel mutations in metachromatic leukodystrophy and Gaucher disease. *Mol Cell Biochem* 1993;119(1-2):179-84.
- 21) Gort L, Coll MJ, Chabas A. Identification of 12 novel mutations and two new polymorphisms in the arylsulfatase A gene: Haplotype and genotype-phenotype correlation studies in Spanish metachromatic leukodystrophy patients. *Hum Mutat* 1999;14:240-8.
- 22) O'Brien JS, Kishimoto Y. Saposin proteins: structure, function, and role in human lysosomal storage disorders. *FASEB J* 1991;5(3):301-8.
- 23) Berger J, Loschl B, Bernheimer H, Lugowska A, Tytki-Szymanska A, Gieselmann V, Molzer B. Occurrence, distribution, and phenotype of arylsulfatase A mutations in patients with metachromatic leukodystrophy. *Am J Med Genet* 1997;69:335-340.
- 24) Barth ML, Fensom A, Harris A. Prevalence of common mutations in the arylsulfatase A gene in metachromatic leukodystrophy patients diagnosed in Great Britain. *Hum Genet* 1993;91:73-7.
- 25) Dubois G, Harzer K, Baumann N. Very low arylsulfatase A and cerebroside sulfatase activities in leukocytes of healthy members of metachromatic leukodystrophy family. *Am J Hum Genet* 1977;29:191-4.
- 26) Kappler J, Leinekugel P, Conzelmann E, Kleijer WJ, Kohlschutter A, Tonnesen T, et al. Genotype-phenotype relationship in various degrees of arylsulfatase A deficiency. *Hum Genet* 1991;86:463-70.
- 27) Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of a polyadenylation(sic) signal and N-glycosylation site. *Proc Nat Acad Sci* 1989;86:9436-40.
- 28) Regis S, Filocamo M, Stroppiano M, Corsolini F, Gatti R. Molecular analysis of the arylsulphatase A gene in late infantile metachromatic leucodystrophy patients and healthy subjects from Italy. *J Med Genet* 1996;33(3):251-2.

- 29) Harvey JS, Carey WF, Morris CP. Importance of the glycosylation and polyadenylation variants in metachromatic leukodystrophy pseudodeficiency phenotype. *Hum Molec Genet* 1998;7:1215-9.
- 30) Lugowska A, Tytki-Szymanska A, Berger J, Molzer B. Elevated sulfatide excretion in compound heterozygotes of metachromatic leukodystrophy and ASA-pseudodeficiency allele. *Clin Biochem* 1997;30:325-31.
- 31) Kudoh T, Wenger DA. Diagnosis of metachromatic leukodystrophy, Krabbe disease, and Farber disease after uptake of fatty acid-labeled cerebroside sulfate into cultured skin fibroblasts. *J Clin Invest* 1982;70:89-97.
- 32) Wenger DA, DeGala G, Williams C, Taylor HA, Stevenson RE, Pruitt JR, et al. Clinical, pathological, and biochemical studies on an infantile case of sulfatide/GM1 activator protein deficiency. *Am J Med Genet* 1989;33(2):255-65.
- 33) Inui K, Kao FT, Fujibayashi S, Jones C, Morse HG, Law ML, Wenger DA. The gene coding for a sphingolipid activator protein, SAP-1, is on human chromosome 10. *Hum Genet* 1985;69(3):197-200.
- 34) Holtschmidt H, Sandhoff K, Kwon HY, Harzer K, Nakano T, Suzuki K. Sulfatide activator protein. alternative splicing that generates three mRNAs and a newly found mutation responsible for a clinical disease. *J Biol Chem* 1991;226:7556-60.
- 35) Rafi MA, Zhang XL, DeGala G, Wenger DA. Detection of a point mutation in sphingolipid activator protein-1 mRNA in patients with a variant form of metachromatic leukodystrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:1017-23.
- 36) Eto Y, Tahara T, Koda N, Yamaguchi S, Ito F, Okuno A. Prenatal diagnosis of metachromatic leukodystrophy: a diagnosis by amniotic fluid and its confirmation. *Arch Neurol* 1982;39(1):29-32.
- 37) Raghavan SS, Gajewski A, Kolodny EH. Leukocyte sulfatidase for the reliable diagnosis of metachromatic leukodystrophy. *J Neurochem* 1981;36:724-31.
- 38) Jaeken J, Casaer P, De Cock P, Francois B. Vigabatrin in GABA metabolism disorders. *Lancet* 1989;1:1074.
- 39) Krivit W, Shapiro E, Kennedy W, Lipton M, Lockman L, Smith S, et al. Treatment of late infantile metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 1990;322(1):28-32.
- 40) Pridjian G, Humbert J, Willis J, Shapira E. Pre-symptomatic late-infantile metachromatic leukodystrophy treated with bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1994;125(5 Pt 1):755-8.