

새로운 *GNPTAB* 유전자 돌연변이로 진단된 뮤코지방증 2형 1례를 포함한 국내 뮤코지방증 환자의 임상적 특징에 대한 분석

성균관대학교 삼성서울병원 소아청소년과¹
성균관대학교 삼성서울병원 진단검사의학과², 아주대학교병원 의학유전학과³

김진섭¹ · 양미선¹ · 양아람¹ · 조은혜² · 박형두² · 손영배³ · 조성윤¹ · 진동규¹

Comparison of Clinical Features of 11 Korean Patients with Mucopolipidosis II and III Including a Case of Mucopolipidosis II with a Novel Mutation of *GNPTAB*

Jinsup Kim¹, MisunYang¹, Aram Yang¹, Eun Hye Cho², Hyung-Doo Park²
Young Bae Sohn³, Sung Yoon Cho¹, Dong-Kyu Jin¹

Department of Pediatrics¹ and Department of Laboratory Medicine and Genetics²,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea
Department of Medical Genetics³, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: The aim of this study was to describe the clinical and biochemical features as well as the molecular analysis of a newly diagnosed illustrative case with ML II and to analyze the clinical features of 11 Korean patients with ML II/III.

Method: Including a newly diagnosed patient, total 11 patients in 10 families were diagnosed as ML II (n=7) or ML III (n=4) were enrolled in the study. A diagnosis of ML II or III was made by demonstrating increased lysosomal enzyme activities in the plasma and sequence analysis of *GNPTAB* with characteristic clinical features.

Result: A illustrative case of ML II patient was a 17 month-old boy showing characteristic facial appearance, multiple joint contractures with cardiac involvements. The enzyme assay showed increased lysosomal enzyme activities in the plasma. We identified compound heterozygous mutations in *GNPTAB* sequence analysis, including a frameshift (c.3428dupA [pAsn1143Lysfs*3]) and a nonsense variant c.673C>T (p.Gln225*). In total 11 patients with ML II/III, the patients with ML II showed severe growth retardation (height standard deviation score -3.2 [\pm 1.5]), compare to patients with ML III. Furthermore, patients with ML II patients had serious cardiac problem (n=4), hepatomegaly (n=3) and underwent tracheostomy (n=3) with further respiratory support due to respiratory distress. To improve osteoporosis and bone pain, all patients with ML III and four of 7 patients with ML II treated with intravenous pamidronate.

Conclusion: Here we showed a newly diagnosed case of ML II and clinical features of 11 Korean patients with ML II or III. These data could be helpful for further diagnosis of mucopolipidosis, a rare inherited metabolic disease, in Korea.

Key words: Mucopolipidosis, *GNPTAB*, Pamidronate

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410 3525; Fax: 02)3410-0043, E-mail: jindk@skku.edu

서 론

뮤코지방증 2형(I 세포 질환, MIM 252500)과 뮤코지방증 3형(classical pseudo-Hurler polydystrophy, MIM 252600)은 세포 내의 리소좀 관련 운송의 이상으로 인해 세포 내에 뮤코지질(mucolipid)이 축적되어 발병하는 상염색체 열성의 리소좀 축적질환(lysosomal storage disease)이다^{1,2)}. 유전자 검사에서 12번 염색체(12q23.2)에 위치하고 있는 *GNPTAB* 유전자의 돌연변이를 확인할 수 있으며 100개 이상의 돌연변이가 보고 되었다²⁾. *GNPTAB* 유전자의 돌연변이는 Mannose-6-phosphate (M6P)의 합성에 관여하는 UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase (GlcNAc-phosphotransferase) 효소의 결핍을 유발하여 몸의 조직과 세포 안에 뮤코지질과 탄수화물 복합체가 축적된다³⁾. 이로 인해 특징적인 얼굴 모양 및 골격계 이상, 발달 지연이 뚜렷하게 나타난다. 그 외에 두개골과 얼굴에 다양한 병변이 나타나고 성장도 지연되며 각막 혼탁을 비롯한 안과적 이상을 동반한다. 특징적인 검사 소견으로는 섬유아세포의 세포질에 다수의 봉입체(inclusion body)가 관찰되며, 혈청 내 리소좀 효소의 활성도 증가, GlcNAc-phosphotransferase 활성도의 감소를 보인다⁴⁾.

본 저자들은 최근 진단된 뮤코지방증 2형 환자를 포함하여, 총 10가계, 11명의 뮤코지방증 환자들의 임상적 특징을 분석하여 보고하고자 한다. 이를 통해 흔히 접하기 어려운 뮤코지방증 2형과 3형 환자의 임상적 차이를 설명하고 2형의 환자의 임상적 양상을 기술함으로써 진단에 도움을 주고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

이전에 보고된 환자들을 포함하여^{6,7)}, 2002년부터 2016년까지 삼성서울병원을 내원한 10가계로부터의 11명의 한국인 뮤코지방증 환자를 대상으로 후향적 의무기록 고찰을 통하여 임상적 특징을 분석하였다. 본 연구는 삼성서울병원 임상 시험 심사 위원회의 승인을

거쳐 환자와 보호자의 동의서를 받아 시행되었다(IRB File No. 2011-10-124).

2. 혈장 내 효소 활성도 검사

Arylsulfatase A 활성도를 측정하기 위하여, 검체를 p-nitrocatechol sulfate 용액에 반응시켜 arylsulfatase A에 의하여 유리된 p-nitrocatechol의 양을 분광광도측정기(Beckman Coulter DU-730, Fullerton, CA)를 이용하여 측정하였다. β-헥소사미니다제(β-hexosaminidase), β-글루코시다아제(β-glucosidase), 등의 리소좀 효소활성도는 각각의 효소가 해당 기질(4-metylumbellyferryl conjugate)을 주어진 시간 내에 분해하여 유리되는 4-metylumbelliferron을 분광형광측정기(Aminco-Bowman series 2, Thermo Fisher Scientific, Langensfeld, Germany)를 이용하여 정량적으로 측정하였다.

3. 유전자 검사

DNA 정제 키트(Promega, Madison, WI, USA)를 이용하여 말초혈액 백혈구에서 DNA를 추출하였다. 저자들이 설계한 프라이머를 이용하여 PCR 검사를 시행했고(Model 9700, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), *GNPTAB* 유전자의 21개 엑손 및 엑손-인트론 인접 부위가 증폭되었다. 증폭 산물을 BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems)를 이용하여 ABI 3100 유전자 분석기(Applied Biosystems)로 검사하였으며, *GNPTAB* (NM_024312.4)를 참고하여 유전자 염기서열을 분석하였다.

결 과

1. 새로 진단된 뮤코지방증 2형 1례

환자(Patient A)는 생후 17개월, 남아로 관절 구축 및 발달 지연을 주소로 내원하였다. 재태 연령 38주 2일, 출생 체중 2,520 g (3백분위수 미만)으로 출생하

였으며 근친간이 아닌 한국인 부모의 첫아이로 출생 시 특이 증상은 없었다. 생후 5개월부터 관절 구축 및 발달 지연이 뚜렷하여 재활치료를 받고 있었으며 생후 15개월경 타원에서 두개유합증으로 수술을 받았다. 신체 검진상 신장 74 cm (3 백분위수 미만), 체중 9.5 kg (3 백분위수 미만) 이었으며 높고 좁은 이마, 낮은 콧대 등의 소견을 보였다. 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이었으며 좌측 늑골 하연에서 1-2도의 수축기 잡음이 청진되었다. 복부는 부드럽게 촉지 되었으며 간비대 및 비장비대는 없었다. 혈액 검사상 큰 이상은 없

었으며 복부 초음파에서도 간비대는 관찰되지 않았으며 심장 초음파에서 승모판과 대동맥 판막의 비후 및 역류가 관찰되었다. 방사선 검사에서 척추 뼈가 새부리 모양으로 변형되었고 흉추의 측만이 관찰되었으며 갈비 뼈가 노 모양으로 보였다. 그 외에 골반 뼈 및 장골의 골단과 골간단 변형이 확인되었다(Fig 1).

리소좀 효소 검사에서 Arylsulfatase A 및 β -Hexosaminidase의 백혈구 내 활성도는 정상 범위였으나, 혈장내 활성도가 정상에 비해서 10배 이상 증가하였다 (Table 1). 뮤코지방증의 분자유전학적 진단을 위해

Table 1. Lysosomal Enzyme Activities in Patient A

Enzyme		Value (nmol/hr/mg protein)	Reference range (nmol/hr/mg protein)
Arylsulfatase A	Plasma	patient	2,011
		control	23
	Leukocyte	patient	76
		control	83
β -hexosaminidase	Plasma	patient	10,416.23
		control	573.26
	leukocyte	patient	1,009.28
		control	701.34
β - glucosidase	Plasma	patient	1.6
		control	2.1
	leukocyte	patient	9.8
		control	6.3

Abbreviations: Control, negative control; NA, not available.

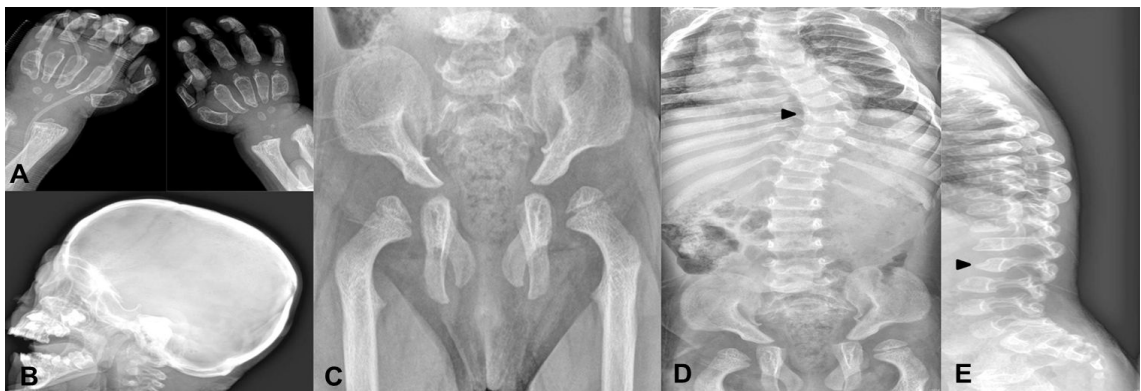


Fig. 1. Radiographs of patient A. (A) Hand shows short and thick metacarpal and phalangeal bones with proximal pointing of the metacarpal bones; (B) The skull shows bitemporal protrusion and prominent sella; (C) Flaring of the iliac bones with hypoplastic lower portion and poorly- formed acetabular roof; (D) decreased AP distance of the vertebral bodies and posterior scalloping associated with thoracic scoliosis. The ribs show canoe paddle appearance; (E) The spine shows anteroinferior beaking appearance of the upper lumbar vertebrae.

환자의 말초혈액으로부터 genomic DNA를 분리하여 중합효소연쇄반응-염기서열분석법으로 *GNPTAB* 유전자를 검사하였다. 기존에 보고된 바 있는⁵⁾ 병적 변이 (pathogenic variant)인 c.3428dupA (pAsn1143Lysfs*3)가 이형접합으로 확인되었다. 또한 종결 변이 (nonsense variant)인 c.673C>T (p.Gln225*)가 이형접합으로 확인되었으며 이는 기존에 보고된 바 없는 신생 변이 (novel variant)이나, 조기 종결 (early termination)을 유발하는 변이의 성격상 질환과 관련된 병적 변이의 가능성이 높다고 판단하였다 (Fig. 2). 이후 부모의 *GNPTAB* 유전자 검사를 시행하였고 각각 아버지가 c.3428dupA (pAsn1143Lysfs*3), 어머니가 c.673C>T (p.Gln225*)로 모두 이형접합자임을 확인하였다.

2. 11명의 한국인 뮤코지방증 환자의 임상 양상 분석

총 10가계로부터의 11 명의 환자 중 임상적인 특징으로 분류된 뮤코지방증 2형은 7명이었으며 3형은 4명이었다 (Table 2). 2형 환자들은 유아기에 조기 진단되었으며 진단 시 나이의 중간값은 2세 1개월이었다

(range 1세 6개월-2세 7개월), 3형 환자들은 2형 환자들에 비해 비교적 늦은 나이에 진단되어 중간 값은 6세 9개월이었다 (range 3세 10개월-11세 3개월).

특징적인 외모 및 관절 구축은 모든 환자들에서 관찰되었으며, 2형 환자들의 경우, 진단 시 평균 신장 표준편차점수 (Standard deviation score, SDS)가 -3.2 (±1.5)로 초기부터 성장 패턴이 저하되고 3백분위수 미만의 심한 저신장이 진단 시 대부분 관찰되었다 (N=6/7, 83%). 승모판과 대동맥관 비후와 역류가 심한 심장병이 관찰되었으며 1명의 환자는 관상동맥 폐쇄로 인하여 관상동맥 우회술을 받았다. 기관 절개나 인공호흡기가 필요했던 환자는 총 3명이며 간비대는 3명에서 관찰되었다. 3형 환자들의 경우, 진단 시 평균 신장 표준편차점수는 -1.3 (±1.1)로 저신장이 관찰되었으나 2형에 비해 심하지 않았으며 승모판과 대동맥관의 비후 및 역류는 있으나 심장의 변형은 관찰되지 않았다. 추가적인 처치가 필요한 호흡기 증상이 발생한 환자는 없었으며 간비대도 관찰되지 않았다.

모든 환자에서 골절력은 없었으나, 골성 통증은 2형의 3형 환자에서 호소하였다. Pamidronate 치료는 총 8명의 환자 (ML III 4명, ML II 4명)에서 시행하였으며 총 치료 기간은 9개월 (range 3-35개월)이었다. 골성

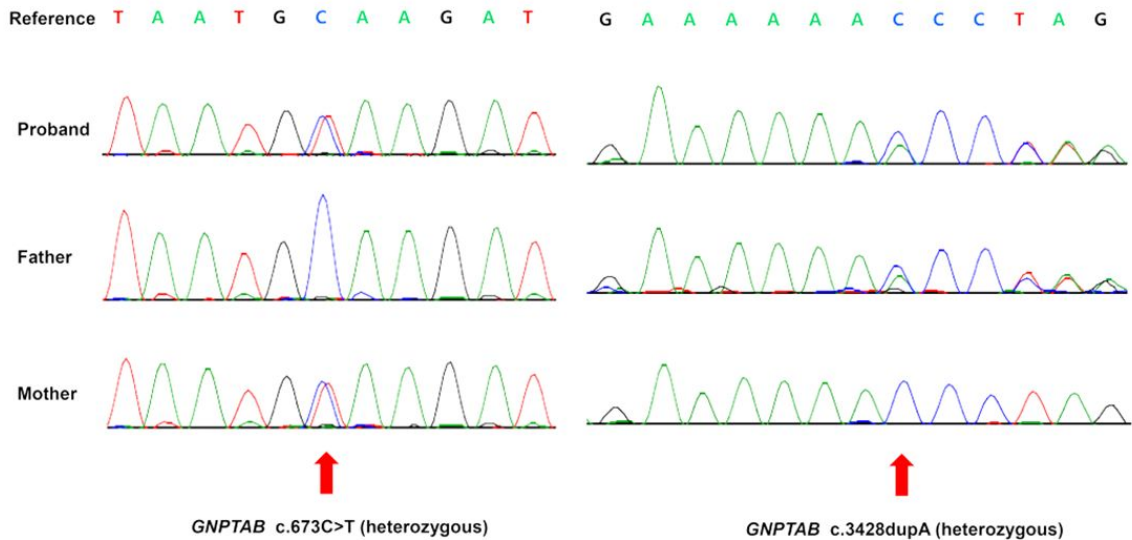


Fig. 2. Sequencing analysis of *GNPTAB* of patient A. The compound heterozygous mutations (c.3428 dupA [pAsn1143Lysfs*3], c.673C>T [p.Gln225*]) in the *GNPTAB* gene were found.

통증을 호소한 2명의 환자는 총 6개월간 치료하였으나 통증의 호전은 뚜렷하지 않았으며, 35개월간 치료한 1명의 3형 환자에서는 요추의 골다공증 소견이(z -score = -3.5) 정상으로 호전되었다. 치료와 관련된 부작용은 발진 등이 있었으나 대부분 특별한 치료 없이 호전되었으며, 약과 관련된 중대한 부작용은 없었다.

모든 환자에서 리소솜 효소의 혈장 내 효소 활성도가 정상치보다 높게 측정되었으며 백혈구 내 효소 활성도는 증가하지 않았다. *GNPTAB* 유전자 검사는 총 9명의 환자(2형 5명, 2형 4명)에서 시행하였고 병적 변이의 존재를 확인하였다(data not shown).

고 찰

뮤코지방증은 GlcNAc-phosphotransferase 효소의 부족으로 인하여 리소솜 수송의 문제로 인하여 뮤코지질이 체내에 축적되어 발생하는 질환이다²⁾. 12번 염색체 장완(12q23.3)에 위치한 *GNPTAB* 유전자의 변이는 GlcNAc-phosphotransferase 효소를 구성하는 α , β subunit의 기능의 이상을 유발하며 골지체(cis-Golgi cisterns)에 있는 리소솜 효소(lysosomal hydrolase)의 이동에 관여하는 M6P-specific receptor와의 결합을 저해한다³⁾. 리소솜 효소(lysosomal hydrolase)가 세포 내에 부족하게 되면서 리소솜 기능 이상 및 뮤코지질이 축적되게 된다. 또한 M6P-specific receptor와의 결합을 저해되기 때문에 혈장 내 리소솜

효소는 증가하며 백혈구나 섬유모세포에서 리소솜 효소는 부족하게 된다²⁾.

뮤코지질의 체내 축적으로 인하여 뮤코지방증은 길고 좁은 머리모양, 높고 좁은 이마, 내안각 주름, 낮은 콧대, 잇몸 비대, 두껍고 단단한 피부(얼굴, 팔, 다리 부분) 등의 특징적인 외모를 보이며, 저신장, 척추 모양 이상, 측만증, 후만증을 비롯한 골격계 증상 및 관절 움직임의 제한과 고관절의 탈골이 자주 일어날 수 있다⁸⁾. 그 외에 심장 판막의 이상, 심잡음, 심비대, 심부전, 빈번한 호흡기 감염, 배꼽탈장이나 서혜부 탈장, 간 비대, 발달 지연, 근육 긴장 저하, 청력 상실, 정신 지체가 동반될 수 있다. 뮤코지방증 2형은 생후 1년동안 발육이 저하되고 2년내로 성장이 멈추는 것이 특징적으로 본 연구에서 뮤코지방증 2형 환자들은 대부분 2세 정도의 유아기에 진단되었다. 대부분 생후 10년 이내에 사망하는 것으로 알려져 있으며 본 연구에서는 총 2명의 환자가 호흡기 문제로 사망하였다. 뮤코지방증 3형은 2형보다 증상이 심하지 않고 2-4세 경에 임상 증상이 나타나며 본 연구에서는 6세 9개월 정도의 학령기에 진단되었다. 뮤코다당증 2형 환자들은 진단시 평균 신장 SDS가 -3.2 (± 1.5)로 매우 작은 편이었으며 얼굴 및 관절의 변형도 심하였기 때문에 진단이 초기에 되었지만 뮤코다당증 3형 환자들은 저신장 및 얼굴의 변형도 뚜렷하지 않기 때문에 숙련된 대사유전 전문의의 진료가 꼭 필요하다.

유전자와 표현형에 대한 분석에 따르면, 뮤코지방증

Table 2. Clinical Characteristics of the Patients with Mucopolipidosis II or III

Type	ML II (N=7)	ML III (N=4)
Age at diagnosis (years), median (range)	2.1 (1.6-2.7)	6.9 (3.8-11.3)
Height SDS at diagnosis, mean \pm SD	-3.2 (± 1.5)	-1.3 (± 1.1)
Short stature at diagnosis (<-2SDS)	6/7 (86%)	3/4 (60%)
Characteristic facial appearance	7/7 (100%)	3/4 (75%)
Multiple joint contracture	7/7 (100%)	4/4 (100%)
Developmental delay	7/7 (100%)	2/4 (50%)
Cardiac problem		
Thickened MV & AV with regurgitation	7/7 (100%)	4/4 (100%)
HCMP	3/7 (43%)	0/4 (0%)
Respiratory problems need additional supports	3/7 (43%)	0/4 (0%)
Hepatomegaly	3/7 (43%)	0/4 (0%)

Abbreviations: ML, mucopolipidosis; SDS, standard deviation score; MV, mitral valve; AV, aortic valve; HCMP, hypertrophic cardiomyopathy.

2형의 경우, 대부분 *GNPTAB* 유전자의 nonsense, frameshift 변이의 동형접합자(homozygote) 또는 복합이형접합자(compound heterozygote)이며 GlcNAc-phosphotransferase 효소의 활성도가 매우 낮다^{8,9)}. 뮤코지방증 3형의 경우, 하나 이상의 missense, splicing 변이의 복합이형접합자이며 백혈구나 섬유모세포에서 측정된 GlcNAc-phosphotransferase 효소의 활성도가 정상 대조군의 1-10% 정도이다⁸⁾. 본 연구 대상환자들에 대한 유전자 검사에서는 이전 연구와 유사하게 뮤코지방증 2형의 경우 모두 nonsense 또는 frameshift 변이의 복합이형접합자였으며, 3형의 경우 모두 하나 이상의 missense 또는 splicing 변이의 복합이형접합자였다⁷⁾. 또한 3형 환자들의 효소 수치는 정상 대조군의 1% 정도로 측정되었다⁶⁾. 국내에서는 산전 진단된 신생아 및 특징적인 안과적 이상을 동반한 뮤코지방증 2형, 각각1례가 추가로 보고되어 있으며 *GNPTAB* 유전자 검사에서 c.3091C>T (p.Arg1031*)와 c.3456_3459dupCAAC (p.Ile1154Glnfs*3), c.2990A>G (p.Tyr997Cys)와 c.3565C>T (p.Arg1189*), nonsense, frameshift 또는 missense 변이의 복합이형접합자 돌연변이가 발견되었다^{10,11)}.

현재까지 뮤코지방증에 대한 근본적인 치료법은 없으며, 치료는 증상에 따라 다른 치료방법이 사용된다. 호흡기계 감염을 예방하고, 물리치료를 통해 관절의 기능과 움직임을 향상시킬 수 있으며 다른 정형외과적 합병증이 발생하면 그에 따라 치료를 한다. 뮤코지방증의 치료를 위해 골수 이식, 태반 추출 리소솜 효소의 투여, 유전자 치료 등이 시도되고 있다^{12,13)}. 뮤코지방증에서 리소솜 기능의 이상 및 뮤코지질의 축적이 질환의 발생을 어떻게 유발하는지는 아직 잘 밝혀져 있지 않으나, 뮤코지방증 쥐를 통한 연구에서는 골형성의 저하와 파골세포의 증가로 인하여 골 손실이 발생하고 bisphosphonate 투여를 통해 골량(bone mass) 및 안정성이 증가되는 것이 알려져 있다¹⁴⁾. 또한 AAV8 (adeno-associated viral vector) 유전자 치료를 통해 골 손실이 호전되는 것으로 보고되었다¹³⁾. 또한, 실제 뮤코지방증 3형 환자에서 pamidronate 투여를 통한 골밀도 개선이 골통증 호전에 도움이 된다는 보고가 있다¹⁵⁾. Pamidronate 정주를 통해 움직임이 호전되고 신체적

능력이 증가하였으나 아직 장기 치료에 대한 유효성, 안전성 평가 및, 치료의 시작과 중단 시기에 대한 추가 연구가 필요하다. 본 연구에서는 3명의 뮤코다당증 3형 환자 및 통증을 호소하는 1명의 2형 환자에 대한 pamidronate 치료를 시행하고 있으며 현재까지는 통증의 악화나 새로운 골절 없이 치료를 지속하고 있다.

뮤코지방증 2형과 3형의 특징적인 임상증상의 이해는 리소솜 효소 검사 및 유전자 분석을 통해 뮤코지방증의 빠른 진단을 가능하게 할 것이다. 아직까지는 근본적인 치료법은 없지만, 뮤코지방증 환자들의 자연 경과를 파악하고 pamidronate 치료를 포함한 적절한 대증요법을 통해 합병증의 이환률을 낮추고 환자의 건강 관련 삶의 질을 높일 수 있을 수 있기를 기대한다.

요 약

뮤코지방증 2형과 3형은 GlcNAc-1-phosphotransferase 효소의 기능 이상으로 인해 발생하는 상염색체 열성 유전질환이다. GlcNAc-1-phosphotransferase 효소의 기능 이상은 리소솜 효소의 세포 내 이동에 관여하는 mannose-6-phosphate와 리소솜 효소 간의 결합을 저해하여 리소솜 효소들이 세포 안으로 들어오지 못하게 된다. 리소솜 효소의 부족으로 인해 리소솜 기능 이상 및 뮤코지질의 축적으로 인해 다양한 임상상을 보이게 된다. 본 연구는 새롭게 진단된 뮤코지방증 환자의 임상 및 생화학, 분자유전학적 양상을 기술하고 본원에서 치료받은 11명의 뮤코지방증 2, 3형 환자들의 임상 양상을 비교하여 분석하였다. 본 저자들은 17개월에 특징적 얼굴 모양 및 관절 구축을 주소로 내원한 환자에서 효소 검사를 통해 리소솜 효소의 혈장 내 증가를 확인하였으며 *GNPTAB* 유전자의 직접염기서열분석을 통해 복합이형접합자 돌연변이 (c.3428dupA [p.Asn1143Lysfs*3], c.673C>T [p.Gln225*])를 발견하였다. 새로 진단된 환자를 포함하여 총 11명의 환자(뮤코지방증 2형: 7명, 3형: 4명)들을 대상으로 임상 양상을 분석하였고 진단 시 나이는 뮤코지방증 2형은 2세 1개월, 3형은 6세 9개월이었으며 진단 시 신장 표준편차지수는 각각 -3.2 (±1.5), -1.3 (±1.1)였다. 심초음파 결과에서 뮤코지방증 3형 환자들은 심

장 판막의 이상만을 보였으나 2형 환자들에서는 비후성 심근증(n=3), 좌심비대(n=1)이 동반되었다. 간비비대(n=4)는 뮤코지방증 2형 환자에서만 확인되었다. 뮤코지방증 2형의 경우, 3명의 환자가 호흡 곤란으로 기관 절개 및 호흡기 보조를 받았으며 2 명의 환자가 호흡기 문제로 사망하였다. Pamidronate 치료는 4명의 뮤코지방증 3형 환자와 4명의 2형 환자에서 시행하고 있으며 유효성 및 안정성에 대한 추가적인 평가가 필요하다.

참고문헌

- 1) Lightbody J, Wiesmann U, Hadorn B, Herschkowitz N. I-cell disease: multiple lysosomal-enzyme defect. *Lancet* 1971;1:451.
- 2) Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucopolipidosis II (I-Cell Disease) and Mucopolipidosis IIIA (Classical Pseudo-Hurler Polydystrophy) Are Caused by Mutations in the GlcNAc-Phosphotransferase α/β -Subunits Precursor Gene. *The American Journal of Human Genetics* 2006;78:451-63.
- 3) Hasilik A, Waheed A, von Figura K. Enzymatic phosphorylation of lysosomal enzymes in the presence of UDP-N-acetylglucosamine. Absence of the activity in I-cell fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1981;98:761-7.
- 4) Wiesmann U, Vassella F, Herschkowitz N. "I-cell" disease: leakage of lysosomal enzymes into extracellular fluids. *N Engl J Med* 1971;285:1090-1.
- 5) Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, et al. Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet* 2009;54:145-51.
- 6) Paik KH, Song SM, Ki CS, Yu H-W, Kim JS, Min KH, et al. Identification of mutations in the GNPTA (MGC4170) gene coding for GlcNAc-phosphotransferase α/β subunits in Korean patients with mucopolipidosis type II or type IIIA. *Human Mutation* 2005; 26:308-14.
- 7) Yang M, Cho SY, Park HD, Choi R, Kim YE, Kim J, et al. Clinical, biochemical and molecular characterization of Korean patients with mucopolipidosis II/III and successful prenatal diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:11.
- 8) Cathey SS, Leroy JG, Wood T, Eaves K, Simensen RJ, Kudo M, et al. Phenotype and genotype in mucopolipidoses II and III alpha/beta: a study of 61 probands. *J Med Genet* 2010;47:38-48.
- 9) Cathey SS, Kudo M, Tiede S, Raas-Rothschild A, Braulke T, Beck M, et al. Molecular order in mucopolipidosis II and III nomenclature. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2008;146A:512-3.
- 10) Heo JS, Choi KY, Sohn SH, Kim CK, Kim YJ, Shin SH, et al. A case of mucopolipidosis II presenting with prenatal skeletal dysplasia and severe secondary hyperparathyroidism at birth. *Korean J Pediatr* 2012;55: 438-44.
- 11) Suh SY, Cheon CK, Jung JH. Ocular Findings in Mucopolipidosis Type II. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:616-9.
- 12) Cho SY, Kim K-Y, Kim SJ, Sohn YB, Maeng SH, Kim CH, et al. Characterization of a Mucopolipidosis Type II Mouse Model and Therapeutic Implication of Lysosomal Enzyme Enriched Fraction Derived from Placenta. *Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2012;12(1):5-13.
- 13) Ko AR, Jin DK, Cho SY, Park SW, Przybylska M, Yew NS, et al. AAV8-mediated expression of N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase attenuates bone loss in a mouse model of mucopolipidosis II. *Mol Genet Metab* 2016;117:447-55.
- 14) Kollmann K, Pestka JM, Kuhn SC, Schone E, Schweizer M, Karkmann K, et al. Decreased bone formation and increased osteoclastogenesis cause bone loss in mucopolipidosis II. *EMBO Mol Med* 2013;5:1871-86.
- 15) Robinson C, Baker N, Noble J, King A, David G, Silence D, et al. The osteodystrophy of mucopolipidosis type III and the effects of intravenous pamidronate treatment. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:681-93.