

목 차

Defects in Ketone Body Metabolism and Pregnancy Toshiyuki Fukao ... 69

제2형 뮤코다당증의 임상적 스펙트럼과 효소대치요법의 단기간 효과 전종근 ... 78

선천성 염소성 설사를 가진 환아에서 국소 분절 사구체경화증이 발생하여

만성 신장병으로 발전한 사례 서영준 ... 87

진행성 양측 백내장이 동반된 미토콘드리아 질환 1례 이순이 ... 95

GNPTAB 유전자에서 새로운 돌연변이가 확인된 뮤코지방증 Ⅲ형 남매 김민선 ... 99

Defects in Ketone Body Metabolism and Pregnancy

Toshiyuki Fukao, MD, PhD

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, Yanagido, Gifu, Japan

Pregnancy and delivery pose a high risk of developing metabolic decompensation in women with defects of ketone body metabolism. In this review, the available reported cases in pregnancy are summarized. It is very important to properly manage women with defects of ketone body metabolism during pregnancy, especially nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy, and during labor and delivery. Pregnant women with deficiencies of HMG-CoA lyase or succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) often experience metabolic decompensations with nausea and vomiting of pregnancy, often requiring hospitalization. For successful delivery and to reduce stresses, vaginal delivery with epidural anesthesia or elective cesarean delivery with epidural or spinal anesthesia are recommended for women with HMG-CoA lyase and SCOT deficiency. In beta-ketothiolase deficiency, four pregnancies in three patients had favorable outcomes without severe metabolic problems.

Key words: Pregnancy, Labor, Delivery, Ketone body metabolism, HMG-CoA lyase, HMG-CoA synthase, Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase, Beta-ketothiolase

Introduction

The ketone bodies acetoacetate (AcAc) and 3-hydroxybutyrate (3HB) are short-chain (C4) carboxylic acids produced in the liver, using acetyl-CoA mainly via fatty acid beta-oxidation¹⁾. Ketone bodies are transported from the liver to other tissues, including the brain, where they are metabolized to acetyl-CoA to produce energy via the tricarboxylic acid cycle^{1,2)}. Ketone bodies are an important alternative fuel source for extrahepatic tissues, especially during a shortage in the glucose supply. Lypolysis and ketogenesis are induced by catecholamines and glucagon and are suppressed by insulin³⁾. Hence, catabolic conditions enhance ketone body synthesis.

Defects in ketone body synthesis (ketogenesis) result in hypoketotic hypoglycemic crises during catabolic conditions such as prolonged fasting or febrile illness; defects in ketone body utilization (ketolysis) result in ketoacidotic crises during similar conditions²⁻⁴⁾. The former includes deficiencies of mitochondrial HMG-CoA synthase (HMGCS2) and HMG-CoA lyase (HMGCL). The latter includes succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT) deficiency and beta-ketothiolase (T2) deficiency (Fig. 1). Deficiencies of HMGCL and T2 also affect leucine and isoleucine catabolism, respectively.

In general, the prognosis of ketone body metabolism disorders is favorable if there are no severe neurological sequelae of severe metabolic crises⁴⁾. Most patients develop metabolic crises in their infancy or early childhood and the frequency of metabolic crises decreases with age in these disorders. Hence, women with ketone body metabolism disorders reach reproductive age and can

책임저자: Toshiyuki Fukao, MD, PhD
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, Gifu 501-1194, Japan
Tel: +81-58-230-6380, Fax: +81-58-230-6387
E-mail: toshi-gif@umin.net

become pregnant.

Pregnancy and delivery have been reported to be risk factors for women with inherited metabolic diseases. Pregnancy dramatically changes the metabolic condition, especially lipid and amino acid metabolism⁵⁾. Nausea and vomiting of pregnancy (NVP) induces a catabolic state⁶⁾. Delivery is also a very stressful condition for the mother. Hence, it is understandable that pregnancy and delivery pose increased risks for women with defects in ketone body metabolism. Several reports of pregnancies in women with these disorders have been published⁷⁻¹⁴⁾.

In this review, I would like to discuss the risk of pregnancy and delivery in women with defects in ketone body metabolism by detailing several such reported cases.

Ketone body metabolism and its regulation

Free fatty acids (FFA) are the source of ketone body synthesis³⁾. In adipose tissue, FFA are re-

leased into circulation by hormone-sensitive lipase. FFA release is enhanced by catecholamines but suppressed by insulin. Circulating FFA are trapped by the liver and then enter hepatocyte mitochondria. The rate limiting step of mitochondrial free fatty acid uptake is mediated by carnitine palmitoyltransferase 1. This step is enhanced by glucagon and suppressed by insulin. Hepatic mitochondrial beta-oxidation of FFA yields plenty of acetyl-CoA and acetoacetyl-CoA, the latter produced by condensation of acetyl-CoA. HMGCS2 further catalyzes the condensation of acetyl-CoA and acetoacetyl-CoA to form HMG-CoA. Glucagon enhances, but insulin suppresses, HMGCS2 activity. HMG-CoA is then cleaved into AcAc and acetyl-CoA by HMGCL. A portion of the AcAc produced is converted into 3HB by 3-hydroxybutyrate dehydrogenase (3HBD). Hence, ketogenesis is promoted by catecholamines and glucagon and inhibited by insulin³⁾.

AcAc and 3HB are then exported into the blood. Extrahepatic tissues, including in the brain, incorporate these ketone bodies into mitochondria. Ketone bodies are converted into acetyl-CoA through the functions of 3HBD, SCOT, and T2 and used as fuel. A rate-limiting enzyme in ketolysis, SCOT, is expressed in extrahepatic tissues and is especially plentiful in heart muscle, the kidneys, and the brain. The SCOT expression level determines the capacity of ketone body utilization¹⁾.

Pregnancy and ketone body metabolism

Ketone body metabolism is important in catabolic conditions. There are two possible catabolic phases during pregnancy. Although the first trimester is generally an anabolic phase in which insulin-dominant lipid deposition occurs, NVP may lead pregnant women to a catabolic state. NVP is

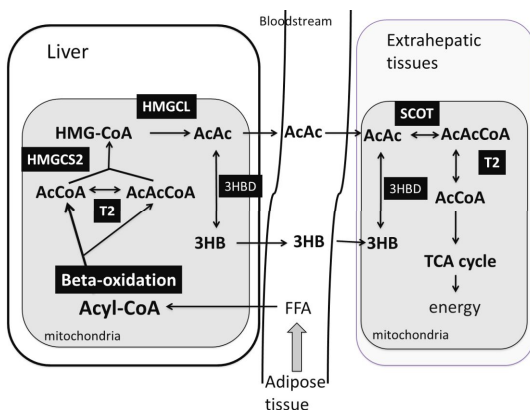


Fig. 1. Summary of ketone body metabolism. Abbreviations: FFA (free fatty acids), T2 (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase), HMGCS2 (HMG-CoA synthase), HMGCL (HMG-CoA lyase), 3HBD (3-hydroxybutyrate dehydrogenase), SCOT (succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase), AcCoA (acetyl-CoA), AcAcCoA (acetoacetyl-CoA), AcAc (acetoacetate), 3HB (3-hydroxybutyrate), TCA (tricarboxylic acid cycle).

a well-known and common condition, which begins 2–4 weeks after fertilization and peaks between 9 and 16 weeks of gestation; NVP generally resolves by 22 weeks' gestation⁶⁾. If a pregnant woman cannot intake sufficient calories because of nausea and vomiting, the catabolic condition can worsen. Women with defects in ketone body metabolism commonly have metabolic episodes during NVP.

Another catabolic phase occurs in the third trimester of pregnancy. Pregnant women turn from an insulin-dominant anabolic condition to a relatively insulin-resistant lipolytic condition in the third trimester⁵⁾. Under a fed condition, plasma ketone body levels remain low; however, in comparison with nonpregnant conditions, ketone body levels greatly increase under fasting. Ketone bodies can easily cross the placenta to be used as fuel and lipogenic substrates by the fetus. Hence, maternal ketosis is an important adaptive system for development of the fetus¹⁵⁾. In pregnant women who have a defect in ketogenesis, this adaptive mechanism does not function. Pregnant women with a ketolytic defect may develop ketoacidosis more easily during this period than women with this defect who are not pregnant.

Labor is another ketogenic condition as the physical and psychological stresses that occur during childbirth are ketogenic stresses. Prolonged labor may result in ketoacidosis in pregnant women with a ketolytic defect.

HMGCL deficiency

HMGCL deficiency is a defect in both ketogenesis and the leucine catabolic pathway¹⁶⁾. About one-third of patients present with hypoglycemic decompensation during the neonatal period. The remaining patients develop a hypoglycemic crisis,

which resembles Reye syndrome with severe metabolic acidosis, hyperammonemia, and fatty liver during their late infancy, usually precipitated by infectious diseases^{2,4)}. Some patients die or develop retardation owing to severe decompensation. Non-episodic treatment involves avoiding fasting and consuming enough calories in a low-fat, high-carbohydrate diet, with carnitine supplementation. HMGCL-deficient patients may have recurrent metabolic crises and may develop hypoglycemia, even in adulthood⁴⁾.

In 2012, Langendonk reported two cases of HMGCL-deficient women who experienced pregnancy and delivery⁹⁾ severe complications were reported. One woman died during a decompensation in week 9 of her second pregnancy (Case 1). Another woman had a miscarriage following a severe decompensation at 10 weeks of pregnancy (Case 2). In a previous review⁴⁾, we emphasized that pregnancy and delivery might lead to increased risks for both the woman and fetus. After that, other four pregnancies in three HMGCL-deficient women have been reported^{11,12,14)}. The outcomes for mother and fetus were favorable in all cases, but these results were obtained by careful management during pregnancy and delivery. Herein, these cases are summarized briefly. Additional details can be found in the original case reports.

Case 1^{9,12)}: A 22-year-old female with HMGCL deficiency successfully delivered a baby weighing 3,218 g at 40 weeks' gestation with induction of labor, although she had recurrent decompensation during pregnancy. The patient was treated with carnitine, uncooked cornstarch, and prednisolone during pregnancy. No further detailed information is available. However, owing to learning difficulties, this patient did not attend medical follow-up after her first successful pregnancy, and she had se-

veral episodes of metabolic acidosis. During her second pregnancy at age 24 years, coagulopathy resulted in spontaneous abortion at 9 weeks' gestation in this patient. Her condition was further complicated by hyperammonemia, sepsis, and pulmonary and cerebral edema, eventually leading to cardiac arrest.

Case 2⁹⁾: A 20-year-old female with HMG-CoA lyase deficiency also experienced metabolic acidosis with hyperammonemia and respiratory distress during her first pregnancy. She was treated with carnitine and metoclopramide; this resulted in intrauterine death of the fetus at 10 weeks of gestation. At 24 years of age, the patient decided to terminate her second pregnancy at 6 weeks' gestation, although she had been well until that time.

Case 3¹¹⁾ The patient presented with severe metabolic acidosis and hypoglycemia and was diagnosed with HMG-CoA lyase deficiency at 3 months of age. She had experienced several metabolic decompensations before age 12 but remained relatively stable thereafter. She is cognitively normal. At age 28 years, she presented for prenatal care at 4 weeks' gestation. This patient had no metabolic decompensation during her pregnancy, with strict metabolic control through adequate nutrition and monitoring of maternal and fetal weight gain. At 36 weeks 5 days, she had spontaneous rupture of membranes. During labor, 10% glucose-containing intravenous fluids and levocarnitine at 200 mg/kg/day were supplemented; however, she had two episodes of vomiting and subsequently developed metabolic acidosis. A baby was finally born by cesarean delivery. To minimize catabolism, 10% dextrose-based intravenous fluids were maintained after delivery, until adequate oral intake was achieved.

Case 4¹²⁾: This patient had hypoglycemia in the

neonatal period and experienced repeated decompensations with hypoglycemic episodes. At the age of 15 months, she was diagnosed with HMGCL deficiency. She is a homozygote of c.876+1G>C. During childhood and adolescence, treatment consisted of oral carnitine with a regular high-carbohydrate, low-protein, and low-fat diet (3-hourly meals). Various infections, together with hypoglycemia, resulted in inpatient treatment every 2-3 years. At age 19 years, the patient developed nausea and vomiting and was admitted to the hospital, where it was determined that she was pregnant, at 8 weeks of gestation. After metabolic control, she was discharged and had no further episodes of hypoglycemia during the entire pregnancy. Delivery was performed by elective cesarean delivery under spinal anesthesia and total parenteral nutrition at week 37+1 day of gestation. A healthy male infant (3,055 g) was delivered. Two years later, the patient presented to the outpatient clinic with vaginal spotting and nausea and was revealed to be pregnant, at 6 weeks' gestation. She was seen frequently in the metabolic outpatient clinic at 2- to 3-week intervals. She had an uneventful cesarean delivery at week 37 and 6 days under epidural anesthesia and gave birth to a healthy baby girl.

Case 5¹⁴⁾: This patient was diagnosed at the age of 10 months during a first hypoglycemic crisis following gastroenteritis. She had homozygous mutation in HMGCL (c.122G>A; p.R41Q), a common pathogenic variant seen in patients from Saudi Arabia. She was on a leucine-restricted diet and L-carnitine supplementation. There was no history of metabolic decompensation in her adult life. At age 20 years, she disclosed that she was 7 months pregnant during a routine follow-up appointment at the metabolic clinic. She had remained metabolically stable with an uneventful pregnancy thus

far. The patient was followed up in the high-risk pregnancy clinic for the remainder of her pregnancy. She was electively induced at 38 weeks and 3 days of gestation. During labor, she received intravenous 10% dextrose with electrolytes and carnitine injections. Elective epidural anesthesia was administered. She delivered a healthy male infant by normal vaginal delivery.

In HMG-CoA lyase-deficient patients, hypoglycemia may develop, even in adulthood⁴⁾. In HMGCL-deficient women, NVP with decreased food intake poses a very high risk for developing hypoglycemia and metabolic decompensation. NVP begins 2–4 weeks after fertilization and peaks between weeks 9 and 16 of gestation⁶⁾. NVP is the first sign of pregnancy in some women. In this disorder, maternal hypoglycemia with hypoketosis may mean a risk of energy shortage in the fetus. Regular metabolic evaluation and dietary control may be necessary, especially during the first trimester. Metabolic control should be individualized. Frequent meals with sufficient caloric intake, glucose polymer intake if glucose levels are low, and cornstarch at night are appropriate treatment measures for HMGCL-deficient pregnant women. In the case of a shortage in caloric intake, inpatient treatment with intravenous glucose infusion is necessary. In the third trimester, pregnant women also have a catabolic phase and tend to develop ketosis in cases of calorie restriction¹⁵⁾. During this period, it seems important to maintain adequate blood glucose levels to supply enough calories to the fetus, because ketone bodies are not supplied in HMGCL-deficient mothers. For successful labor, to reduce stresses, vaginal delivery with epidural anesthesia or elective cesarean delivery with epidural anesthesia or spinal anesthesia are recommended.

Langendonk's advice to women with HMG-CoA

lyase deficiency who are planning a pregnancy is very reasonable⁹⁾. If these women experience any nausea at all (even in the absence of vomiting), they should attend a hospital immediately for monitoring, antiemetic treatment, and to address nutrition or energy requirements. A very low threshold for hospital admission is recommended. Dietetic assessment should be carried out prior to pregnancy, to ensure adequate caloric intake, and this should be regularly reviewed and updated throughout pregnancy.

HMGS2 deficiency

This disorder only affects ketogenesis. HMGS2 deficiency is clinically characterized by hypoglycemic crises¹⁷⁾. Most patients present with symptomatic hypoglycemia with metabolic acidosis and fatty liver, often during a gastroenteritis episode, and patients show an absence of clinical symptoms between acute episodes⁴⁾. Thus far, no pathognomonic markers of urinary organic acids or blood acylcarnitine profiles have been identified, although the presence of urinary 4-hydroxy-6-methylpyrone¹⁸⁾ and elevated acetylcarnitine¹⁹⁾ is a possible marker, but only in decompensated conditions. Most patients do not develop severe hypoglycemic crisis after confirmation of the diagnosis, indicating that preventive measures are effective⁴⁾.

There are no reports of pregnancy in this disorder. However, similar considerations as for HMGCL-deficient pregnant women are needed for the safety of women with HMGS2 deficiency.

SCOT deficiency

SCOT deficiency is an autosomal recessive disorder of a ketolytic defect²⁰⁾. This disorder is clinically characterized by intermittent ketoacidotic

episodes and asymptomatic intervals between episodes. About one-half of patients develop their first ketoacidotic crisis in the neonatal period^{2,4)}. If present, permanent ketosis (i.e., the existence of ketosis at all times), even during asymptomatic periods when the patient is well nourished and not fasting, is pathognomonic for SCOT deficiency but is not present in all SCOT-deficient patients^{2,4)}. There are two reports of SCOT-deficient patients in pregnancy^{10,14)}. In Case 1, mutation was not reported and Case 2 is a homozygote of c.1402C>T(p.R468C) in OXCT1¹⁴⁾.

Case 1¹⁰⁾: A case report of an 18-year-old SCOT-deficient woman was written from the viewpoint of anesthesiologists. The patient developed the first ketoacidotic crisis at 22 months of age and had several similar episodes until age 5 years. She was given regular oral sodium bicarbonate. With this treatment, she remained essentially well from then on. She had severe NVP causing ketoacidosis during the first trimester of pregnancy and needed hospitalization twice to treat this condition and control her diet. However, the patient was stable during the second and third trimesters. She was admitted at 38 weeks of gestation for induction of labor. The anesthetist successfully managed labor with advice from a consultant in metabolic diseases. To avoid physiological stresses of labor, epidural anesthesia was administered, with careful monitoring, regular urinalysis, sufficient glucose infusion, and oxytocin infusion because of slow progression. A healthy girl weighing 2,810 g was delivered spontaneously, after labor was established.

Case 2¹⁴⁾: A 19-year-old female with SCOT deficiency presented with severe nausea and vomiting at 6 weeks of gestation. She had recurrent episodes of ketoacidosis since the age of 2 years. She had been on a protein-restricted, low-fat diet

and L-carnitine supplementation. She experienced nausea and vomiting resulting in ketoacidosis throughout her pregnancy and needed multiple admissions to her local hospital. She could not intake adequate amounts of calories and proteins owing to intractable nausea and vomiting during most of her pregnancy. This led to a 4-kg weight loss during the first trimester and intrauterine fetal growth restriction. She had elective induction of labor at 38 weeks gestation and delivered a female infant by normal vaginal delivery. During labor and delivery, she was given epidural anesthesia to avoid physiological stress of pain and received 10% glucose in 0.45% saline with 20 mmol of bicarbonate per each liter of infusion. Carnitine (100 mg/kg/day) was administered intravenously. Glucose infusion with sodium bicarbonate was continued for 24 hours after delivery.

For SCOT-deficient pregnant women, nutritional management during pregnancy is important, to avoid ketoacidotic episodes. However, the NVP period is a high-risk period for ketoacidosis development. Nausea and vomiting in gastroenteritis is a strong catabolic condition and the commonest trigger of ketoacidosis in SCOT-deficient patients. It is easy to understand that NVP reduces calorie intake and enhances stress, inducing ketogenesis and resulting in ketoacidosis in SCOT-deficient patients. It is important to suppress ketogenesis in such conditions; providing sufficient and continuous glucose infusion is effective for this purpose. A low threshold for hospital admission is recommended if the patient cannot intake sufficient calories.

During labor, both of the above patients had epidural anesthesia to reduce physiological stresses and had sufficient glucose infusion to suppress ketogenesis; these measures were effective in these patients.

T2 deficiency

T2 deficiency is an autosomal recessive disorder of a ketolytic defect and isoleucine catabolism²¹⁾. This disorder is clinically characterized by intermittent ketoacidotic episodes but patients are generally asymptomatic between episodes. Neonatal onset is rare in T2 deficiency. In most T2-deficient patients, the frequency of ketoacidotic crises decreases with age and ketoacidotic crises are very rare after age 12 years in reported cases^{2,4,22)}. The cases of three T2-deficient patients who experienced pregnancy are described^{7,8,13)}.

Case 1¹³⁾: A 25-year-old T2-deficient German woman presented in the 32nd week of gestation. She was diagnosed with T2 deficiency at 8 years of age. She is a compound heterozygote of c.1033_1035delGAA (p.345Edel) and c.1084delA; both mutations are null mutations. Since her pregnancy was first confirmed at 6 weeks of gestation, she had no complications and had taken no specific medications. At 32 weeks' gestation, urinary organic acid analysis showed increased excretion of 2-methyl-3-hydroxybutyrate and tiglylglycine. Thereafter, she received oral L-carnitine supplementation (100 mg/kg/day). This patient delivered a male infant by cesarean delivery because of cephalopelvic disproportion.

Case 2⁷⁾: A T2-deficient Japanese woman experienced two uncomplicated pregnancies and deliveries before she was diagnosed with T2 deficiency. She developed severe metabolic acidosis and was treated with peritoneal dialysis at age 9 months. She had a similar but milder episode at age 3 years. She had no further episodes and received a possible diagnosis of SCOT deficiency. The patient was diagnosed with T2 deficiency at 25 years of age. She is a compound heterozygote

of c.431A>C (p.H144P) and c.1168T>C (p.S390P); c.431A>C (p.H144P) is a mutation that retains significant residual activity. This woman was a typical T2-deficient patient with "mild mutation" with subtle urinary metabolites specific to T2 deficiency (2-methyl-3-hydroxybutyrate, tiglylglycine).

Case 3⁸⁾: A 32-year-old T2 deficient women at 40 weeks' gestation delivered a baby by emergency cesarean delivery for fetal bradycardia. No clinical history before pregnancy and mutational information is available. This case report was written from the standpoint of anesthesiologists. A multidisciplinary team developed a delivery plan for her management in advance. Spinal anesthesia with invasive blood pressure and temperature monitoring was used, with successful outcome for both mother and baby.

Although SCOT deficiency and T2 deficiency are both ketolytic defects and the above described women with SCOT deficiency were symptomatic during their first trimester, these three T2-deficient women had no significant problems during pregnancy, even though Case 1 had two null mutations. As T2 is involved not only in ketolysis but also in ketogenesis and another medium-chain mitochondrial 3-ketoacyl-CoA thiolase may compensate for the ketolytic pathway in T2 deficiency²²⁾, women with SCOT deficiency may be more vulnerable to NVP than those with T2 deficiency.

Conclusion and Outlook

In general, an increasing number of individuals with inherited metabolic diseases reach adulthood. In defects of ketone body metabolism, the clinical course during childhood is usually well described; however, most clinical reports lack clinical information about these individuals in adulthood.

Pregnancy and labor are the most metabolically stressful events in women. Several reports of pregnancy have been published with respect to three disorders of ketone body metabolism. In general, pregnancy is a high-risk condition for women with ketone body metabolism disorders, especially those with HMG-CoA lyase deficiency as well as SCOT deficiency. Physicians can attempt to manage pregnant women metabolically in pregnancy, but it is too early to detail the best way to manage these patients. Minimum recommendations for the management of pregnant women according to the literature are summarized in Fig. 2. However, patient management should be individualized. Further accumulated information on pregnant women with defects of ketone body metabolism is needed, to develop more precise recommendations.

Acknowledgements

I thank Professor emeritus Tadao Orii (Gifu University) and Professor emeritus Seiji Yamaguchi (Shimane University) for their mentorship. I also thank Ms Naomi Sakaguchi for her dedicated

assistance with laboratory work regarding defects in ketone body metabolism. This research was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan grant number 16K09962), by AMED under grant number JP17ek0109276, and by Health and Labor Sciences Research Grants (H29-nanchitou(nan)-ippan-051) for research on rare and intractable diseases. Finally, the author thanks Analisa Avila, ELS, of Edanz Group (www.edanzediting.com/ac) for editing a draft of this manuscript.

Conflict of interest

Toshiyuki Fukao declares that he has no conflict of interest.

References

- 1) Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism, In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic & molecular basis of inherited disease McGraw-Hill, New York. NewYork: McGraw-Hill; 2001. p. 2327–56.
- 2) Fukao T, Harding C. Ketone synthesis and utilization

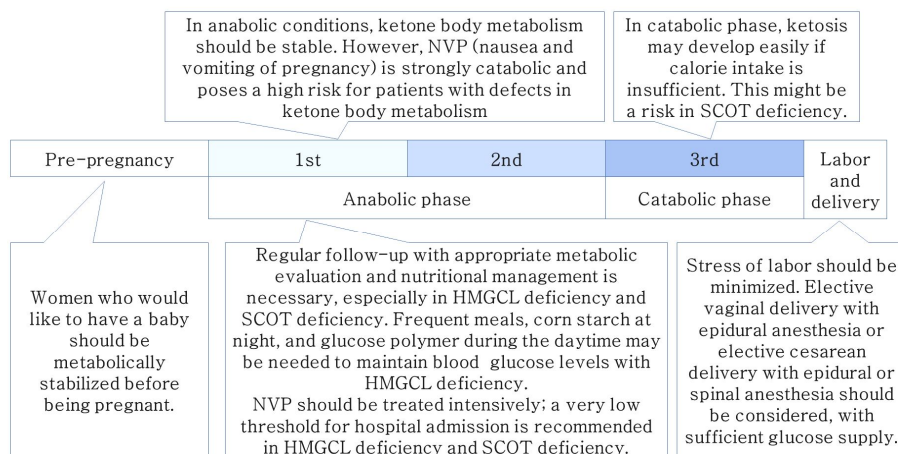


Fig. 2. Minimum recommendations to manage pregnant women with defects in ketone body metabolism.

- defects. In: Sarafoglou K HG, Roth KS, editor. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism* 2nd edition. NewYork: Mc Graw Hill Education; 2017. p. 145–59.
- 3) Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:243–51.
- 4) Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y. Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:541–51.
- 5) Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Annals of nutrition & metabolism* 2017;70:59–65.
- 6) Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy – What's new? *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 2017;202:62–72.
- 7) Fukao T, Maruyama S, Ohura T, Hasegawa Y, Toyoshima M, Haapalainen AM, et al. Three Japanese Patients with Beta-Ketothiolase Deficiency Who Share a Mutation, c.431A>C (H144P) in ACAT1 : Subtle Abnormality in Urinary Organic Acid Analysis and Blood Acylcarnitine Analysis Using Tandem Mass Spectrometry. *JIMD Rep* 2012;3:107–15.
- 8) Kayani R, Botros S, Moore P. Beta-ketothiolase deficiency and pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2013;22:260–1.
- 9) Langendonk JG, Roos JC, Angus L, Williams M, Karskens FP, de Klerk JB, et al. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:419–24.
- 10) Merron S, Akhtar R. Management and communication problems in a patient with succinyl-CoA transferase deficiency in pregnancy and labour. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:280–3.
- 11) Pipitone A, Raval DB, Duis J, Vernon H, Martin R, Hamosh A, et al. The management of pregnancy and delivery in 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *American journal of medical genetics Part A* 2016;170:1600–2.
- 12) Santosa D, Donner MG, Vom Dahl S, Fleisch M, Hoehn T, Mayatepek E, et al. Favourable Outcome in Two Pregnancies in a Patient with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency. *JIMD Rep* 2017; 37:1–5.
- 13) Sewell AC, Herwig J, Wiegratz I, Lehnert W, Niederhoff H, Song XQ, et al. Mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (beta-ketothiolase) deficiency and pregnancy. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:441–2.
- 14) Sulaiman RA, Al-Nemer M, Khan R, Almasned M, Handoum BS, Al-Hassnan ZN. Successful Management of Pregnancies in Patients with Inherited Disorders of Ketone Body Metabolism. *JIMD Rep* 2017.
- 15) Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* 2002;19:43–55.
- 16) Faull K, Bolton P, Halpern B, Hammond J, Danks DM, Hahnel R, et al. Letter: Patient with defect in leucine metabolism. *N Engl J Med* 1976;294:1013.
- 17) Thompson GN, Hsu BY, Pitt JJ, Treacy E, Stanley CA. Fasting hypoketotic coma in a child with deficiency of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase. *N Engl J Med* 1997;337:1203–7.
- 18) Pitt JJ, Peters H, Boneh A, Yapfite-Lee J, Wieser S, Hinderhofer K, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: urinary organic acid profiles and expanded spectrum of mutations. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:459–66.
- 19) Aledo R, Mir C, Dalton RN, Turner C, Pie J, Hegardt FG, et al. Refining the diagnosis of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:207–11.
- 20) Tildon JT, Cornblath M. Succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy. *J Clin Invest* 1972;51:493–8.
- 21) Daum RS, Scriver CR, Mamer OA, Delvin E, Lamm P, Goldman H. An inherited disorder of isoleucine catabolism causing accumulation of alpha-methylacetoacetate and alpha-methyl-beta-hydroxybutyrate, and intermittent metabolic acidosis. *Pediatr Res* 1973; 7:149–60.
- 22) Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, Otsuka H, Ago Y, Matsumoto H, et al. Recent advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. *J Hum Genet*. In press 2018.

제2형 뮤코다당증의 임상적 스펙트럼과 효소대치요법의 단기간 효과

부산대학교 의과대학 부산대어린이병원 소아청소년과학 유전대사과¹
타이완 의과대학 타이완국립대학병원 소아청소년과학 유전의학과²

전종근¹ · 휴우리양²

Clinical Spectrum and Short-term Effects of Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Type II

Chong Kun Cheon¹, Wuh-Liang Hwu²

Division of Pediatric Genetics¹, Department of Pediatrics,

Pusan National University Children's Hospital,

Pusan National University School of Medicine, Yangsan, South Korea

Department of Pediatrics and Medical Genetics², National Taiwan University Hospital and

National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan

Purpose: We aimed to delineate clinical spectrum and short-term effects after enzyme replacement therapy (ERT) for 5 mucopolysaccharidosis type II (MPS II).

Methods: Five patients were diagnosed with MPS II by clinical findings, enzyme activity, and genetic testing. Idursulfase was administered by intravenous infusion at a dose of 0.5 mg/kg every week. Observational chart analysis of patients, who underwent systematic investigations more than 12 months after initiation of ERT was done retrospectively.

Results: Three patients were classified as having the attenuated type, and 2 patients were classified as having the severe type. The median age at the diagnosis was 9.6 years (range 3.4-26 years). Four different mutations in 5 Korean patients (4 families) with MPS II were identified, among which two were novel mutations (1 small insertion mutation: p.Thr409Hisfs*22, and 1 missense mutation: p.Gly134Glu). Two severe type sibling patients with the same mutation had different clinical manifestation. Urinary glycosaminoglycan excretion decreased within the twelve months of ERT ($P=0.043$). Liver and spleen volumes showed reductions that were maintained in all patients ($P=0.043$ and $P=0.043$, respectively). Improvements were also noted in left ventricular mass index ($P=0.042$), shoulder flexion ($P=0.043$), shoulder abduction ($P=0.039$), knee flexion ($P=0.043$), elbow flexion ($P=0.042$), and respiratory distress index ($P=0.041$).

Conclusion: This study demonstrates that Korean patients with MPS II are clinically heterogeneous and indicates that idursulfase is relatively effective in several clinical parameters including heart size and respiratory distress index without infusion-related reactions in patients with MPS II.

Key words: Mucopolysaccharidosis type II, Clinical spectrum, Idursulfase

Introduction

책임저자: 전종근, 경상남도 양산시 금오로 20
부산대학교병원 어린이병원 소아청소년과
Tel.: 055)360-3158, Fax: 055)360-2181
E-mail: chongkun@pusan.ac.kr

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II or Hunter syndrome) is an X-linked recessive disease caused

by a deficiency of the lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase (*IDS*), which catalyses the degradations of the glycosaminoglycan (GAG) dermatan sulfate and heparan sulphate^{1,2)}. The resulting lysosomal accumulation of upstream metabolites affects a variety of organ systems, including the visceral organs, skeleton, connective tissue, and the central nervous system^{3,4)}. MPS II occurs worldwide with an incidence of about 1 per 162,000 births⁵⁾. Its common clinical manifestations are; coarse facial features, upper airway obstruction, cardiac valve regurgitation, restrictive lung disease, hepatosplenomegaly, hernias, joint contractures, and reduced quality of life⁶⁾. More than 400 different genotypic variations have been documented in the *IDS* gene, which is located at Xq28.16. Variation in mutations type of *IDS* gene results in differences in symptoms within patients⁷⁾. Recombinant human *IDS* (Idursulfase, Elaprase[®]) was approved for the treatment of MPS II by the Korea Ministry of Food and Drug Safety in 2009. Our goals in this study were to investigate the clinical manifestation and short-term clinical efficacy and safety of ERT for 5 patients with Korean patients with MPS II in a single center.

Patients and Methods

1. Patients

Five male patients from four unrelated Korean families were diagnosed to have MPS II at the Pusan National University Children's Hospital. The diagnosis of MPS II was confirmed by reduced or undetectable *IDS* enzyme activity in leukocyte and genetic testing. Mutation analysis and clinical review of these patients were approved by the institutional review board at Yangan Pusan National Hospital (IRB Number: 05-2013-073). Five

patients were treated with idursulfase (Elaprase[®]), at a dosage of 0.5 mg/kg weekly, for more than 12 months. Comparison of efficacy changes between before and after 12 months of treatment with idursulfase was performed, including urinary GAG, liver/spleen volume, 6-Min Walk Test, left ventricular mass index (LVMI), Forced vital capacity, respiratory distress index (RDI), passive joint range of motion, and growth velocity. The change from baseline was analyzed with a Wilcoxon signed-rank test. All statistical calculations were performed with SPSS version 21.0.

2. Molecular genetic analysis

Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes of each patient using the PUREGENE DNA isolation kit (Gentra, Minneapolis, MN, USA). All 9 coding exons and exon-intron boundaries of the *IDS* gene were amplified by PCR on a thermal cycle (Applied Biosystems, Foster city, CA, USA) with primer pairs by the authors. Direct sequencing was performed with the BigDye Terminator V3.0 Cycle Sequencing Ready Reaction kit (Applied Biosystems) on an ABI Prism 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). The sequences were analyzed using the with SeqScape v.2.5 (Applied Biosystems) and were compared to the reference sequence. Sequence variation was described according to the recommendations of the Human Genome Variation Society (www.hgvs.org/mutnomen) using a reference sequence (NM_000202.5). The pathogenic probability for each sequence variation of novel mutations in the *IDS* gene was predicted automatically by software MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org/>).

Results

1. Clinical and molecular characteristics

We identified five Korean patients (3 attenuated type and 2 severe type) with MPS II. The median patient age at the diagnosis was 9.6 years (range 3.4–26 years). The median age of the patient at

assessment was 9 years (range 3–25 years). Biochemical analysis results, genotype, and phenotype characterization of all patients were summarized in Table 1. Patient 1–3 were diagnosed with attenuated type MPS II without neurologic involvement. Patient 1 presented with stunted growth at 9 years of age. He had episodes of recurrent acute otitis media after 3 years. At 4 years of age he

Table 1. Summary of Clinical and Genotypic Characteristics of 5 Korean Patients with MPS II

No. of patients	1	2	3	4	5
Height (percentile)	10–25	<3	<3	75–90	<3
Body weight (percentile)	50–75	25	3–5	>97	<3
Age at diagnosis (years)	9.6	26	12	3.4	4.9
Age at first symptom (years)	4	6	5	2	2
Phenotype	attenuated	attenuated	attenuated	severe	severe
Coarse facial features	present	present	present	present	present
Hepatosplenomegaly	present	present	present	present	present
Dysostosis multiplex	present	present	present	present	present
Developmental delay/ mental retardation	absent	absent	absent	present	present
SNHL	both	both	both	both	both
Valve disease	MV/AV thickening	severe MV stenosis MV regurgitation	MV thickening MV prolapse	MV thickening MV prolapse	MV thickening
EMG/NCV	CTS	CTS	CTS	CTS	CTS
Brain MRI findings	normal	diffuse brain atrophy and multiple small low densities in periventricular deep white matter	normal	hydrocephalus	Chiari type I malformation
Operation	adenoid– tonsillectomy	repair of uh, replacement of MV	repair of ih and uh	repair of uh	meningomyelocele repair
Inheritance	familial	familial	familial	familial	familial
Phenotype	attenuated	attenuated	attenuated	severe	severe
Urine GAG (Ref: <36 mcg/mL)	220.06	37.00	943.00	535.00	927.00
IDS activity (Ref: 18–57 nmol/4hr/mg protein)	1.03	0.30	0.40	0.10	0.03
Nucleotide change	c.1224_1225insC	c.401G>A	c.187A>G	rearrangement	rearrangement
Amino acid change	p.Thr409Hisfs*22	p.Gly134Glu	p.Asn63Asp	lacking exon 4,5,6,7	lacking exon 4,5,6,7
Location	Exon 9	Exon 3	Exon 3	Intron 3,7	Intron 3,7
Novelty	novel	novel	known	known	known
Start of ERT (years)	9.7	26.3	12.2	3.5	5
Duration of ERT (months)	26	18	21	12	12

Abbreviations: GAG, glycosaminoglycan; IDS, iduronate-2-sulfatase; ERT, Enzyme replacement therapy; m, months; SNHL, Sensorineural hearing loss; Mitral valve, MV; Aortic valve, AV; Carpal tunnel syndrome, CTS; PPN, peripheral neuropathy; inguinal hernia, ih; umbilical hernia, uh.

underwent adenoid–tonsillectomy. Coarse facial features, including macrocephaly were noted. His height was between the 10th and 25th percentiles. He had hepatosplenomegaly and dysostosis multiplex. In addition, he had high tone sensorineural hearing loss, reduced pulmonary function, and carpal tunnel syndrome (CTS). He showed high intelligence (IQ score 140). He showed elevated urinary GAG level (220.06 mcg/mL; reference range (RR), <36 mcg/mL) and decreased *IDS* enzyme activity (1.03 nmol/4hr/mg protein; RR, 18–57 nmol/4hr/mg protein) in leukocyte. Mutation analysis revealed a 1-bp small insertion mutation, c.1224_1225insC (p.Thr409Hisfs*22) in exon 9, which caused frameshifts starting from codon 409 with a premature stop codon. This hemizygous mutation was derived from his mother (p.Thr409Hisfs*22) and has not been reported previously. Patient 2 complained of dyspnea due to severe mitral valve stenosis and pulmonary hypertension at 26 years of age. At 2 years of age he underwent umbilical hernia operation. He had a profound short stature, hepatosplenomegaly and dysostosis multiplex. He had undergone mitral valve replacement. He showed normal intelligence (IQ score 115). He had a slightly elevated urinary GAG level (37.0 mcg/mL; RR, <36 mcg/mL) and showed decreased *IDS* enzyme activity (0.3 nmol/4hr/mg protein; RR, 18–57 nmol/4hr/mg protein) in leukocyte. DNA studies revealed a missense mutation, c.401G>A (p.Gly134Glu) in exon3, which was novel mutation and derived from his mother (p. Gly134Glu). This novel variant identified in the patient, is expected to be a mutation by in silico analysis. Patient 3 complained of a profound short stature. He had coarse facial features, CTS, and joint contracture; and had previously undergone surgery for an inguinal and umbilical hernia at 6 years of age. He showed high intelligence (IQ

score 135). He had an elevated urinary GAG level (120 mcg/mL; RR, <36 mcg/mL) and diminished *IDS* enzyme activity (0.4 nmol/4hr/mg protein; RR, 18–57 nmol/4hr/mg protein) in leukocyte. A known missense mutation, c.187A>G (p.Asn63 Asp) in exon 3, was detected in this patient. Patients 4 and 5 were siblings and diagnosed with severe type MPS II with neurologic involvement. Patient 4 complained of intellectual disability (second grade level) at 3 years of age. He had hepatosplenomegaly, dysostosis multiplex and Mongolian spots. He had undergone an umbilical hernia operation at two years of age, and had markedly elevated urinary GAG level (535.0 mcg/mL; RR, <36 mcg/mL) and reduced *IDS* enzyme activity (0.1 nmol/4hr/mg protein; RR, 18–57 nmol/4hr/mg protein) in leukocyte. DNA studies revealed an *IDS*–*IDS2* recombination mutation. Patient 5 complained of intellectual disability (first grade level) at 3 years of age. He had a profound short stature, hepatosplenomegaly, and dysostosis multiplex. He underwent a meningomyelocele operation at age three years, and showed a highly elevated urinary GAG level (927.0 mcg/mL; RR, <36 mcg/mL) and reduced *IDS* enzyme activity (0.03 nmol/4hr/mg protein; RR, 18–57 nmol/4hr/mg protein). He had the same mutation as his sibling. He showed severe cognitive impairment (IQ score 40) at the age of 5 year old.

2. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy

Five male patients, ages 3–26 years, received weekly intravenous infusions of 0.5 mg/kg idursulfase for 12 months. Most patients, including an adult with MPS II, showed several clinical improvements during the study (Table 2). Urinary GAG excretion decreased rapidly within the twelve

months of treatment ($P=0.043$). Liver and spleen volumes also showed reductions that were maintained in all patients by 12 months ($P=0.043$ and $P=0.043$, respectively). Improvements were also noted in LVMI ($P=0.042$), shoulder flexion (degrees) ($P=0.043$), shoulder abduction ($P=0.039$), knee flexion (degrees) ($P=0.043$), elbow flexion (degrees) ($P=0.042$), and RDI ($P=0.041$). However, two severe type patients with MPS II did not show improvement of neurological deficit and the neurological imaging findings did not show marked improvement in attenuated and severe type patients with MPS II. No infusion-related reactions occurred in all patients.

Discussion

This study was performed to investigate the clinical spectrum and short-term clinical efficacy and safety of ERT in Korean patients with MPS II. Clinically, MPS II should be regarded as a continuum between the two extreme forms of the disease (severe and attenuated)⁸⁾. In the present study, three patients were classified as having the

attenuated type, and 2 patients were classified as having the severe type. However, two sibling patients (patient 4 and 5) with the same mutation had different clinical manifestation: Patient 5 had a profound short stature and underwent a meningocele surgery. However, patient 4 had a normal stature and severe Mongolian spots on whole body and underwent an umbilical hernia. This result suggested the clinical heterogeneity of MPS II. Although the phenotype of MPS II depends on the mutation types and deletions at the *IDS* gene⁸⁻¹⁰⁾, no strict relationship between genotype and clinical phenotype has been established¹¹⁾. In MPS II patients, more than 400 different genotypic variations have been documented in the *IDS* gene, which is approximately 24 kb in length with 9 exons⁷⁾. Furthermore, it has been estimated that 55% to 57% of these are missense variations, 21% are nonsense variations, 14% to 20% are small deletions (20 bp), and 4% to 10% are major structural alterations such as large deletions (<20 bp) and rearrangements¹⁰⁻¹²⁾. In this study, we reported 4 mutations in 5 Korean patients (4 families) with MPS II, that is, 2 missense

Table 2. Comparison of Efficacy Changes between before and after 12 Months of Treatment with Idursulfase

	Number	Baseline	12 months	Change	<i>P</i> -value
Urinary GAG (mg/mL)	5	415.8±340.6	69.7±55.3	-345.9±352.5	0.043
Liver volume (cc)	5	1,087.9±329.1	786.5±207.6	-301.5±184.6	0.043
Spleen volume (cc)	5	196.5±71.6	184.2±47.1	-24.3±26.3	0.043
6-Min Walk test (m)	3	519.7±92.7	629.0±139.8	109.3±82.1	0.109
Forced vital capacity (L)	3	1.4±0.5	2.4±0.4	0.9±0.6	0.157
LVMI (g/m ²)	5	64.0±26.8	55.9±23.7	-8.1±9.7	0.042
Shoulder flexion (degrees)	5	86.8±25.5	110.0±15.9	23.2±10.5	0.043
Shoulder abduction (degrees)	5	62.4±20.6	79.2±20.5	16.8±2.4	0.039
Knee flexion (degrees)	5	100.0±12.0	109.0±15.2	9.0±4.6	0.043
Elbow flexion (degrees)	5	110.8±22.2	125.0±26.7	14.2±4.0	0.042
Growth velocity (cm/year)	4	3.7±1.4	7.3±1.5	3.7±0.7	0.068
Respiratory distress index (RDI)	5	10.4±3.1/hour	7.4±2.3/hour	-3±1.2/hour	0.041

Abbreviations: GAG, glycosaminoglycan; m, meters; Left ventricular mass index, LVMI; NA, not applicable.

Note: All values are the observed means±SEM. The change from baseline was analyzed with a Wilcoxon signed-rank test.

mutations, one small insertion mutation, and two *IDS-IDS2* recombination mutations (Fig. 1). Of these mutations, 2 are novel (1 small insertion mutation: p.Thr409Hisfs*22, and 1 missense mutation: p.Gly134Glu). Even if *In vitro* functional analysis for a novel missense variant could not be performed in this study, this novel variant has not been detected in more than 100 control alleles and found in dbSNP [<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>]. Conserved sequence elements of glycine residues at position 134 was observed (Fig. 2). The 3D structure of *IDS* containing 134 amino acid residues was determined by X-Ray crystallography at a resolution of 2.0Å (PDB ID:5FQL). The Gly134 residue is close to active site (Fig. 3), suggesting that this mutation might affect electrostatics and catalytic activity. Therefore, it could be assumed that this novel variant is likely to be

pathogenic. In patients with the attenuated phenotype (2 of the 3 patients), missense mutations were identified. Two patients with the *IDS-IDS2* recombination mutation in this study had severe MPS II phenotypes which was consistent with previous study¹³⁾. The rearrangement mutation identified in our patients involves homologous recombination between intron 3, 7 of the *IDS* gene and the homologous region of its closely related

species	match	aa alignment
Human		134FKENGYVTMSVGVKVFHPGISSNH
mutated	not conserved	134FKENGYVTMSVEKVFHPGISSNH
Ptroglydotes	no homologue	
Mmulatta	all identical	135FKENGYVTMSVGVKVFHPGITSNH
Fcatus	all identical	132FKENGYVTMSVGVKVFHPGISSNY
Mmusculus	all identical	136FKENGYVTMSVGVKVFHPGISSNH
Ggallus	all identical	99 FKENGYVTMSVGVKVFHPGISSNY
Trubripes	all identical	126FKSKGYFTMSVGVKVFHPGIASNH
Drerio	all identical	128FKSNGYITLSVGVKVFHPGIAS

Fig. 2. Conserved sequence elements of glycine residues at position 134 was observed.

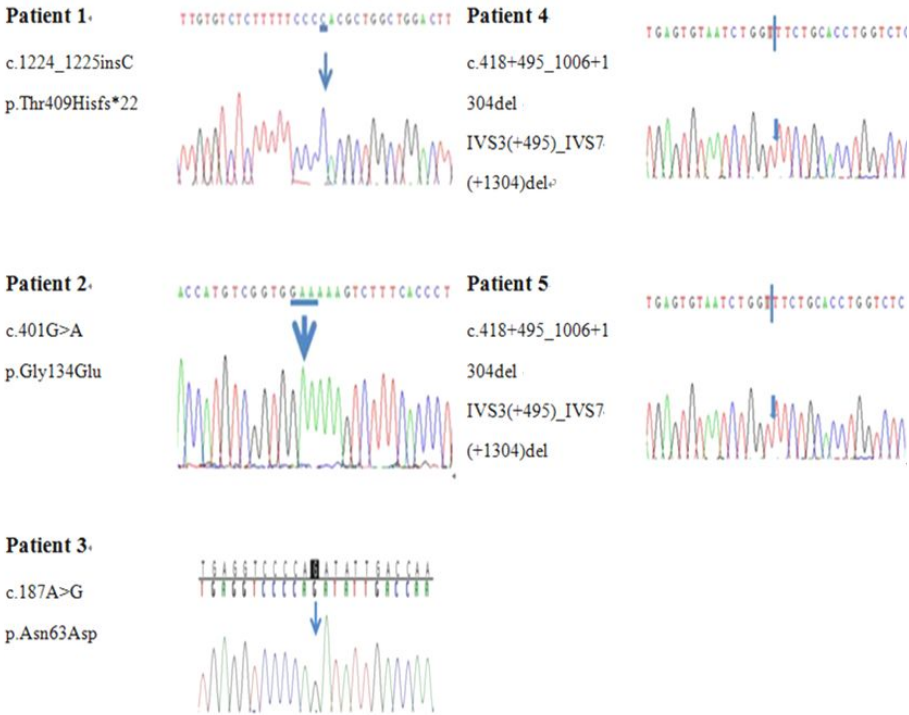


Fig. 1. Partial sequences of *IDS* gene (Patient 1-5) showing the mutations detected in this study.

pseudogene (*IDS2*), and leads to the loss of exons 4, 5, 6, and 7 in genomic DNA. In terms of clinical effectiveness of ERT in patients with MPS II, it has been demonstrated that ERT is helpful in relation to liver and spleen volumes, functional capacity (distance walked in six minutes and forced vital capacity), and urine GAG excretion in patients with MPS II compared with placebo¹⁴⁾. However, there is no available evidence in the literature on outcomes such as improvement in cardiac function, sleep apnea, quality of life and mortality¹⁴⁾. In the present study, significant improvements were noted in LVMI and sleep apnea. On the other hand, ERT may have limited effects on the central nervous system (CNS) and skeletal system because of limited enzyme uptake across the blood-brain barrier¹⁵⁾. The brain atrophy in patient 2 does not show significant progression through the different MR examination, suggesting that ERT therapy does not seem to improve the appearance of neurological imaging findings. Brain atrophy usually develops earlier in MPS II, becoming visible during the first few years of life. A strong correlation was found between severity

of brain atrophy and cognitive impairment in MPS^{16,17)}, whereas other authors did not find the same correlation¹⁸⁾. Also, patients 4 and 5 with severe forms of the disease did not show improvement of neurological deficit in spite of 12 months of ERT. Sohn et al.¹⁹⁾ reported that continuous intrathecal infusion of the deficient enzyme was effective in improving CNS defects in the MPS II mice. Additional study on the continuous intrathecal infusion of the drugs in clinical settings is required.

In conclusion, several clinical improvements in patients with MPS after 12 months of ERT, including liver and spleen volumes, LVMI, RDI, ROM, and urine GAG excretion, were observed without infusion-related complications. Further researches are needed to acquire more information on the long-term effectiveness and safety of ERT due to the short-term period and small numbers in this cohort.

Acknowledgments

We thank the Korean Society of Inherited Metabolic Disease for financial support.

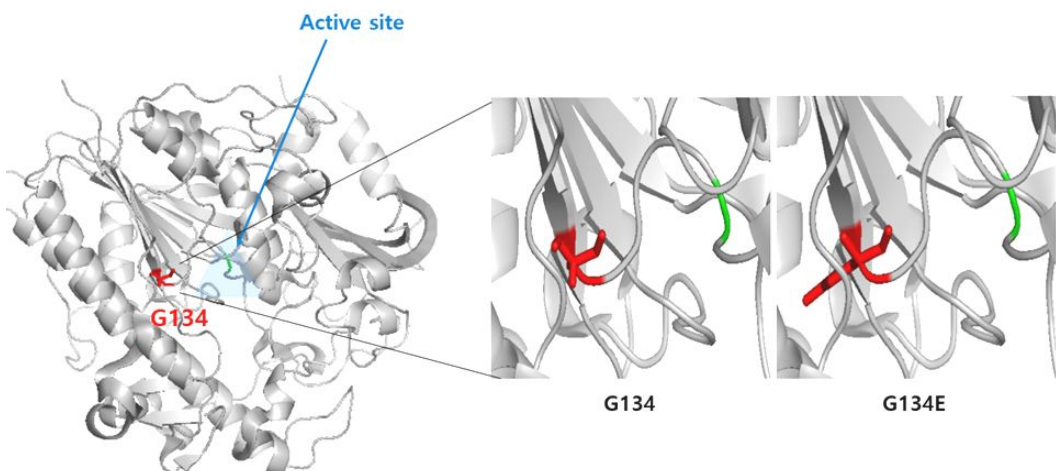


Fig. 3. The 3D structure of IDS containing 134 amino acid residues was determined by X-Ray crystallography at a resolution of 2.0 Å (PDB ID:5FQL). The Gly134 residue (red color) is close to active site (blue triangle). Conformational change was shown by the p.Gly134 Glu mutation.

요 약

목적: 5명의 제2형 뮤코다당증 환자들의 임상적 스펙트럼과 효소대치요법의 단기간 치료 효과에 관해 알아 보고하고자 하였다.

방법: 5명의 환자들은 임상적 소견, 효소활성화 및 유전자검사에 의해 제2형 뮤코다당증으로 진단되었다. 이두설파제는 일주일 간격으로 0.5 mg/kg의 용량으로 정맥주사 주입을 하였으며, 효소대치요법 시작 전 후 12개월 이상 전신평가를 하였으며, 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 3명의 환자들은 경증 유형, 2명의 환자들은 중증 유형의 제2형 뮤코다당증으로 진단되었다. 진단 시 중위연령은 9.6세(범위 3.4-26세)였다. 네 가계 중 다섯 명의 환자에서 4개의 서로 다른 유전자변이가 확인되었으며, 이중 두 개의 변이는 새로운 돌연변이였다(1개의 작은 삽입돌연변이: p.Thr409Hisfs*22, 1개의 과오돌연변이: p.Gly134Glu). 이중 동일한 유전자돌연변이를 지닌 두 명의 중증 유형의 형제 환자들은 서로 다른 임상적 특징들을 보였다. 12개월 간의 효소대치요법 후 소변 글리코사미노글리칸 배출은 유의하게 감소하였다($P=0.043$). 간 및 비장의 용적은 모든 환자에서 유의하게 감소하였다(각각 $P=0.043$, $P=0.043$). 이외에도 좌심실질량지수($P=0.042$), 어깨관절굽힘각도($P=0.043$), 어깨관절벌림각도($P=0.039$), 무릎관절굽힘각도($P=0.043$), 팔꿈관절굽힘각도($P=0.042$), 호흡장애지수($P=0.041$)가 모두 호전된 소견을 보였다.

결론: 한국인 제2형 뮤코다당증 환자들은 임상적으로 다양한 특징을 보이며, 단기간의 이두설파제 치료는 주사주입관련 이상반응 없이 심장크기, 호흡장애지수를 포함한 여러 임상적 지표들의 호전에 효과적이었다.

References

- 1) Glamuzina E, Fettes E, Bainbridge K, Crook V, Finnegan N, Abulhoul L, et al. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) with idursulfase: the relevance of clinical trial end points. *J Inherit Metab Dis* 2012;34:749-54.
- 2) Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med* 2011;13:95-101.
- 3) Holt J, Poe MD, Escolar ML. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. *J Pediatr* 2011;159:320-6.
- 4) Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, Meirleir LD, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008;167:267-77.
- 5) Burton BK, Whiteman DA; HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab* 2011;103:113-20.
- 6) Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: Comparison in two siblings. *Mol Genet Metab* 2013;108:172-7.
- 7) Christiano A, Watanabe H, Nakajima T, Inazu T. Idursulfase enzyme replacement therapy in an adult patient with severe Hunter syndrome having a novel mutation of iduronate-2-sulfatase gene. *Clin Chim Acta* 2013;423:66-8.
- 8) Brusius-Facchin AC, Moura De Souza CF, Schwartz IV, Riegel M, Melaragno MI, et al. Severe phenotype in MPS II patients associated with a large deletion including contiguous genes. *Am J Med Genet A* 2012;158:1055-9.
- 9) Schulze-Frenking G, Jones SA, Roberts J, Beck M, Wraith JE. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:203-8.
- 10) Holt JB, Poe MD, Escolar ML. Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II. *Pediatrics* 2011;127:e1258-65.
- 11) Keeratichamroen S, Ketudat Cairns JR, Wattanasiri-chaigoon D, Wasant P, Ngisara L, Suwannarat P, et al. Molecular analysis of the iduronate-2-sulfatase gene in Thai patients with Hunter syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2008;suppl2:S303-311.
- 12) Chkioua L, Khedhiri S, Ferchichi S, Tchong R, Chahed H, Froissart R, et al. Molecular analysis of iduronate-2-sulfatase gene in Tunisian patients with mucopolysaccharidosis type II. *Diagn Pathol* 2011;6:42.
- 13) Sohn YB, Ki CS, Kim CH, Ko AR, Yook YJ, Lee SJ, et al. Identification of 11 novel mutations in 49 Korean patients with mucopolysaccharidosis type II. *Clin Genet* 2012;81:185-90.

- 14) da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD008185.
- 15) Al Sawaf S, Mayatepek E, Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: pathology and possible therapeutic effects reviewed. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31:473-80.
- 16) Manara R, Priante E, Grimaldi M, Santoro L, Astarita L, Barone R, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:763-80.
- 17) Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, Schuch A, Puga AC, Pinto LL, et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1029-33.
- 18) Gabrielli O, Polonara G, Regnicolo L, Petroni V, Scababino T, Coppa GV, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. *Am J Med Genet A* 2004;125:224-31.
- 19) Sohn YB, Lee J, Cho SY, Kim SJ, Ko AR, Nam MH, et al. Improvement of CNS defects via continuous intrathecal enzyme replacement by osmotic pump in mucopolysaccharidosis type II mice. *Am J Med Genet A* 2013;161:1036-43.

선천성 염소성 설사를 가진 환아에서 국소 분절 사구체경화증이 발생하여 만성 신장병으로 발전한 사례

한림대학교 의과대학 춘천성심병원 소아청소년과

서영준 · 정한빈 · 안석민 · 신우철 · 배은주 · 윤종형 · 정활림 · 이흥진

A Case of Progressive FSGS and Chronic Kidney Disease in Congenital Chloride Diarrhea with *SLC26A3* Mutation

Young-Jun Seo, Han Bin Cheong, Seok Min An, Woo Cheol Sin
Eun Joo Bae, Jong Hyung Yoon, Hwal Rim Jeong, Hong Jin Lee

Department of Pediatrics, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital,
Chuncheon, Gangwondo, Republic of Korea

We present the case of long-term observation of a patient with chronic kidney disease (CKD) caused by advanced focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) resulting from underlying congenital chloride diarrhea (CLD). A 20-year-old woman was admitted for prolonged proteinuria despite conservative treatment for CLD. She was diagnosed with CLD and started taking KCl salt supplementation from the time of birth. Mild proteinuria was first found at 12 years of age, which progressed to moderate proteinuria at 16 years of age. At 16 years of age, CKD stage 2 with FSGS was diagnosed based on the initial assessment of the glomerular filtration rate (GFR) and kidney histology. On admission, we re-assessed her renal function, histology and genetic analysis. GFR had deteriorated to CKD stage 4 and renal histology revealed an advanced FSGS combined with tubulointerstitial fibrosis. A homozygous mutation in the *SLC26A3* gene (c.2063-1G>T) was found by diagnostic exome sequencing and may have been inherited from both parents. CLD patients can be more vulnerable to renal injury, which may also cause progression of renal failure. Therefore, even if there is an early diagnosis and adequate salt supplementation, close monitoring of renal function and tailored treatment should be emphasized for renal protection and favorable CLD prognosis.

Key words: Congenital chloride diarrhea, Focal segmental glomerulonephritis, Chronic kidney disease

Introduction

Congenital chloride diarrhea (CLD) is a rare autosomal recessive inherited disorder that results from a mutation of solute carrier family 26

member 3 (*SLC26A3*) on the minus strand of chromosome 7q31.1 (Online Mendelian Inheritance in Man: 126650 and 214700)¹⁾. *SLC26A3* is a $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger that affects apical epithelial Cl^- absorption and HCO_3^- secretion, secondary absorption of Na^+ , and secretion of H^+ through coupling to the Na^+/H^+ exchanger in the intestinal epithelium²⁾. Mutation of *SLC26A3* causes disruption of Na^+ and Cl^- reabsorption in the intestinal epithelium resulting Cl^- -rich diarrhea, hy-

^{*}The study was approved by the institutional review board (IRB) and the consent was waived due to the nature of the retrospective study.

책임저자: 이흥진, 강원도 춘천시 삭주로 77

한림대학교 춘천성심병원 소아청소년과

Tel: 033) 240-5802, Fax: 033) 241-8063

Email: hjlee@hallym.or.kr

pochloremia, hyponatremia, hypokalemia, metabolic alkalosis, and dehydration.

Approximately 250 cases of CLD have been reported worldwide and some countries have a higher incidence such as Finland (1:30,000–40,000), Poland (1:200,000), and some other middle-eastern Asian countries including Kuwait and Saudi Arabia (1:3,200–1:5,000 of regional estimate) where consanguineous marriage is allowed³⁾. However, CLD is extremely rare in Korea and only a few cases have been reported to date. Although the long-term prognosis of patients with CLD was relatively favorable with abundant salt supplementation treatment, the incidence of renal impairment in a long-term follow-up period has not been estimated in Korea. One previous study reported that one of five investigated pediatric CLD patients showed an increased BUN/creatinine value and abnormal kidney ultrasound findings at 14 months of age⁴⁾; however, there was no information about genetic analysis. One patient with FSGS was reported recently, and this patient had renal complications that resulted from an activated renin-angiotensin system because of CLD and concomitant congenital renal dysplasia, but no other long-term follow-up has been reported⁵⁾. We report the single-center long-term follow up data from a CLD patient who developed CKD stage 4 resulting from FSGS, and the diagnostic exome analysis of the patient and her family.

Case Report

A 20-year-old woman, who had been taking KCl salt supplementation for CLD and who was previously diagnosed with FSGS at 16 years of age, was admitted for evaluation of renal insufficiency. She was referred from the department of orthopedics before exploratory surgery for left

ankle pain, which developed 1 year before referral and was worse when she was walking. MRI findings showed suspicious pigmented villo-nodular synovitis. The patient complained of mild fatigue, frequent diarrhea, and left ankle pain, but no other symptoms.

She was born via cesarean section at 36+2 weeks gestation, weighed 3.5 kg, and had polyhydramnios. Her Apgar score was 7 at 1 minute and 8 at 5 minutes. The patient was suspected of having CLD or other congenital intestinal problems before birth because generalized fetal bowel dilatation with polyhydramnios showed on a prenatal ultrasound test. Frequent watery diarrhea was observed since birth and her first hospitalization was at day 9 after birth because of lethargy and diarrhea. The patient started KCl salt supplementation during the neonatal period. CLD was confirmed by a stool test, in which the fecal electrolytes were Cl^- , 90 mmol/L; K^+ , 21 mmol/L; and Na^+ , 78 mmol/L. During the infant and toddler periods, she was hospitalized six times for moderate dehydration with electrolyte imbalance, but no other episode occurred in the child to early adolescent period. She remained in generally good condition and developed well based on regular check-up records (Fig. 1).

In January, 2013, at age 16 years, the patient was referred for proteinuria $\geq 3+$ on a dipstick test. The in-hospital evaluation showed that proteinuria was 0.45 g/24 h ($0.404 \text{ g}/24 \text{ h}/\text{m}^2$), serum albumin was 3.8 g/dL, and the estimated glomerular filtration rate (GFR) was $72.88 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ using the Schwartz formula. Blood pressure and serum electrolyte values were within normal range but kidney ultrasound revealed increased renal parenchymal echogenicity in both kidneys. In the kidney biopsy, renal parenchymal global sclerosis was identified in one glomerulus among

seven retrieved glomeruli, which suggested segmental sclerosis. The glomerular mesangial matrix also showed a focal patch of tubular atrophy and mild interstitial lymphocyte infiltration (Fig. 2A).

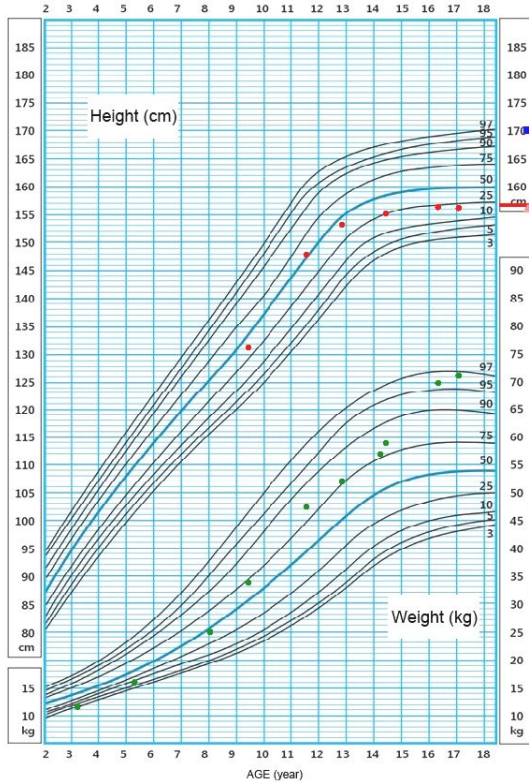


Fig. 1. Growth velocity of our patient.

However, glomerular basement membranes appeared normal in thickness (Fig. 2B). Immunofluorescence analysis showed nonspecific deposits for IgM and C3. Electron microscopy revealed that glomerular capillary endothelial cells were swollen and obliterated fenestrae, and there was diffuse effacement of the visceral epithelial cell foot processes (Fig. 2C). In a follow-up evaluation after 3 months, proteinuria worsened to $\geq 4+$ on the dipstick test, and oral prednisolone 60 mg/day (1 mg/kg/day) was initiated and continued for 3 months. Proteinuria then improved to 2+ by the dipstick test, after which the steroid therapy was tapered and stopped. Proteinuria persisted at 2+ by the dipstick test, which was estimated as 1.81 g/24 h in the follow-up evaluation at 3 months after prednisone withdrawal. For the next 3 years during the outpatient follow-up period, the patient had taken no other medication for proteinuria except salt supplementation, but sustained proteinuria $\geq 3+$ remained, and the patient was in a relatively good general condition.

On admission, we examined the patient's physical findings, complete blood count (CBC), routine blood chemistry, urinalysis, assessment of GFR,

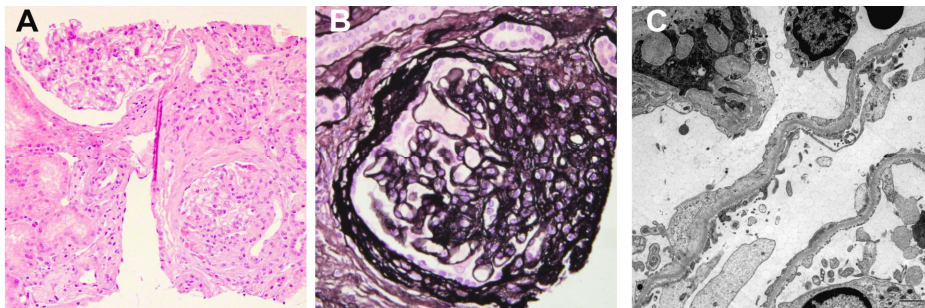


Fig. 2. Kidney histology of FSGS, a biopsy at patient 16 years old. (A) Light microscope image of glomeruli shows an increase in size but normal cellularity with mild variable mesangial matrix expansion. There is also focal patch tubular atrophy and mild interstitial lymphocytes infiltration (H&E, $\times 200$). (B) Silver staining shows that the glomerular basement membranes appear normal in thickness, contour, and texture (silver staining, $\times 400$). (C) An electron micrograph (EM) image reveals that most of the glomerular capillary lumen are patent with mild mesangial expansions but glomerular capillary endothelial cells are swollen and obliterate the fenestrae. Visceral epithelial cells show diffuse effacement of foot processes on about 70% of the external capillary surfaces (scale bar=5 μ m).

and secondary kidney biopsy. She was obese (body mass index, 33.41; height, 154 cm; weight, 86.1 kg), but her blood pressure was normal (120/80 mmHg) without other findings associated with chronic kidney disease. In laboratory tests, the patient's CBC count was unremarkable: WBC, 7,870/ μ L (seg 68.7%); hemoglobin, 12.7; and platelets, 459,000/ μ L. The serum Na^+ level was within the normal range at 143 mmol/L, K^+ was 3.5 mmol/L, and Cl^- was 99 mmol/L, but serum uric acid was increased, at 14.8 mg/dL. The patient's medical records revealed that hyperuricemia was first observed at 7 months of age and intermittently recurred through the toddler years to school age, ranging from 9.0–15.0 mg/dL. Serum protein and albumin levels were within the normal range at 7.2 and 3.7 g/dL, respectively. The patient's serum blood urea nitrogen level was increased at 51.2 mg/dL and the patient's kidney function was decreased, with a serum creatinine (Cr) level of 3.7 mg/dL, and an estimated GFR of 18.92 mL/min/1.73 m^2 . Serum 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone were 13.1 ng/mL and 250.5 pg/mL, respectively. Serum calcium, phos-

phate, and alkaline phosphatase levels were 8.8 mg/dL, 4.5 mg/dL, and 90 IU/L.

Urinalysis showed proteinuria (4+/4+), but was otherwise within the normal range. Twenty-four-hour collected urine chemistry showed that the urine calcium level was 4 mg/day. Renal ultrasound showed that both kidneys were in chronic renal failure (right and left kidneys were approximately 8 cm), and a small cyst (approximately 1 cm) was found in the right kidney. Kidney biopsy revealed diffuse tubular atrophy with interstitial fibrosis (Fig. 3A). Immunofluorescence showed a few granular deposits for C3 (1+) but the results were negative for other markers such as IgG, IgA, IgM, C1q, C4, Kappa, Lambda, and fibrinogen (Fig. 3B). On electromicroscopic findings, glomerular basement membranes (GBMs) showed some large electron-dense deposits (hump) in subepithelial locations and some in intramembranous and mesangial locations (Fig. 3C). These results overall suggested advanced FSGS and tubulointerstitial findings.

To clarify affected mutation of *SLC26A3* gene as well as other possible genetic predisposition to

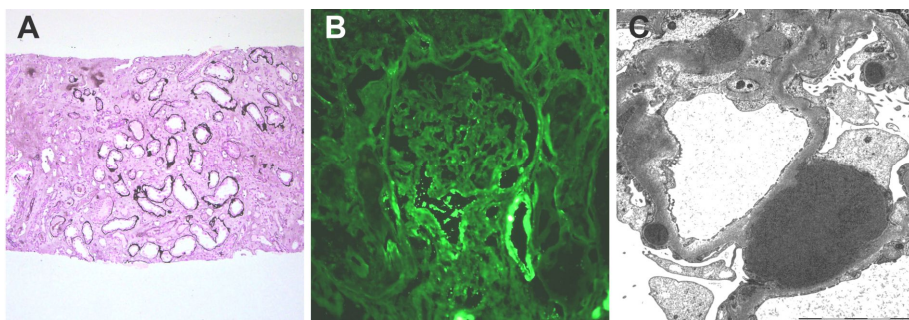


Fig. 3. Histologic examination of the patient's second renal biopsy at patient 20 years of age. (A) Silver-stained section reveals medullary portion without glomerulus. Tubules show diffuse atrophy with interstitial fibrosis (silver staining, $\times 100$). (B) Sections for the immunofluorescence (IF) study reveal a few granular deposits for C3 (1+) with glomerular hypertrophy, diffuse tubular atrophy, and dilations containing cast (IF, $\times 400$). (C) EM image showing that most of the glomerular capillary lumen are partially compressed by mesangial expansions. Glomerular basement membranes show some large electron-dense deposits (hump) in subepithelial locations and some in intramembranous and mesangial locations. Visceral epithelial cells show partial effacement of the foot process on about 30% of the external surface (scale bar=5 μ m).

CKD in CLD, diagnostic exome sequencing was conducted using Nextseq (Illumina, San Diego, CA) and the TruSight one–sequencing panel capturing 4,813 genes and 62,000 exons (Greencross Medical Genetics Co.). Sequencing analysis data revealed that the patient had a splice site mutation in intron 18 (c.2063–1G>T) of the *SLC26A3* gene, which has been listed in the Korean Mutation Database (https://kmd.nih.go.kr/kmd/search?type=geneid&query=NM_000111.2).

A family study showed that her mother and one of elder sibling were heterozygous healthy carriers with a splice site mutation (c.2063–1 G>T). The patient's father was not assessed because he died in car accident at approximately 40 years of age; he had no underlying diseases (Fig. 4).

The patient was discharged after a diagnostic work–up and was recently followed–up monthly at the out–patient clinic. She has started to take additional medications including xanthine oxidase inhibitor (febuxostat, 40 mg/day) for hyperuricemia and calcitriol (0.25 µg/day) for suspected vitamin D insufficiency. An exploratory surgery for her left ankle was postponed, because the ankle pain was relatively well–controlled by intermittent analgesics and surgery was not considered to be critical considering her general condition.

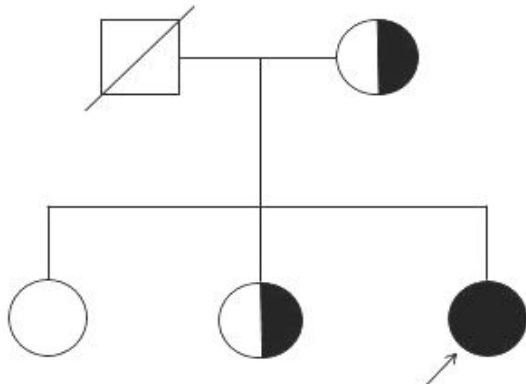


Fig. 4. Pedigree analysis of the patient's *SLC26A3* gene (c.2063–1G>T mutation).

Discussion

Renal complications are frequently accompanied by CLD^{6–8}. According to one Finnish study, CKD develops in approximately 28% of CLD patients (10 of 35 investigated patients) during an average of 27.6 years of observation, and nephrocalcinosis was the major comorbid finding with CKD⁷. The nephrocalcinosis pathophysiology seems to be independent of *SLC26A3* mutations because of recurrent nephrocalcinosis in transplanted kidneys in CLD patients⁹, but other congenital kidney problems such as congenital nephrotic syndrome, renal hypoplasia, and dysplasia have also been suggested to be involved in renal injury in CLD patients⁶. It is unclear whether congenital abnormalities occur because of genetic mutations in *SLC26A3* or secondary to the generalized growth failure. However, major risk factors for CKD in childhood are consistent with congenital renal abnormalities, and they have been considered to be contributing factors to renal injury in CLD patients.

In this report, we present the case of a CLD patient with a homozygous mutation of c.2063–1G>T in the *SLC26A3* gene, who also had advanced FSGS and CKD stage 4 that was identified through serial kidney evaluations. A family study revealed that her mother and one elder sister were heterozygous carriers of the splice site mutation. Parental genotyping could not be completed, because the patient's father died at 40 years of age in a car accident. However, a heterozygous mutation in one elder sibling suggested that both parents might be heterozygous carriers and the patient's genetic mutation was likely inherited from her parents.

Early suspicion and prompt diagnosis such as an antenatal ultrasound screening were emphasized in Finland, where CLD is the most prevalent in

the world, because early sufficient salt substitution could improve clinical outcomes¹⁰⁾. Our patient was also suspected of having CLD at the antenatal ultrasound screening test, which was confirmed in the neonatal period and this result caused initiation of early disease management and salt supplementation (KCl 1–2 mmol/kg/day). The possible cause for renal injury might be the KCl-only supplement that is no longer recommended because of the risk of chronic volume contraction causing renal impairment and growth retardation¹⁰⁾. In this case, we cannot rule out the chronic electrolyte deficit, which may have resulted in renin-angiotensin-aldosterone system activation, thereby exacerbating an injury cascade that leads to FSGS progression. As described above, the patient's medical records showed that she had several hyperuricemia events since 10 months of age, with a range between 9.0 to 15.0 mg/dL. Hyperuricemia may occur because of a reduction in the renal urate clearance secondary to high angiotensin activity, which returns to normal with adequate control, and this could be additional evidence that supports electrolyte insufficiency. Uric acid results in pro-oxidative effects and subsequent deleterious effects in renal tissues, and thus, it might exacerbate renal failure in our patient. Additionally, blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system using an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker should be beneficial at slowing the progression of kidney disease, but these management strategies were not applied, which also might result a relatively faster rate of GFR decline after our patient was diagnosed with FSGS.

On the other hands, salt and volume deficits may have not been serious enough to cause growth retardation or nephrocalcinosis in our case. Because the average Korean dietary sodium is ap-

proximately 1.5 g/day higher than other western-European countries or the United States, according to a survey of global, regional, and national sodium intake in 1990 and 2010, we speculate that the reason may be because of the patient's extra sodium intake. Additionally, at the out-patient follow-up visits, it was recommended to our patient that she should have a salty diet for extra sodium intake, which may explain why she showed less salt deficiency.

The c.2063–1G>T mutation is a splicing mutation in the acceptor site of intron 18, and it has been suggested to be the likely cause of a splicing error and the loss of function of the *SLC26A3* protein¹¹⁾. Recently, characterization of the *SLC26A3* gene mutation has been reported in eight Korean CLD patients, in whom c.2063–1G>T was the most common mutation, in four of the eight patients¹²⁾. Kim et al. previously reported a rare case of a secondary FSGS patient with CLD who had the c.2063–1G>T mutation⁵⁾. The author described a 7-year-old boy who had mild proteinuria since 10 months of age but who maintained normal kidney function at the time of renal biopsy. This seems similar to our patient's renal histology and genetic background, and one important finding was the patient had congenital renal dysplasia, which may, on its own, initiate or promote kidney disease.

Low-level *SLC26A3* expression in the kidney was shown to play a minor role in regulation of acid-base and NaCl balance¹³⁾, but differential disease characteristics such as male subfertility or drug response to diarrhea-modulating agents depends on the *SLC26A3* mutation variant^{14,15)}. Although the leading cause for patients' FSGS might be functional maladaptation to renal stress such as insufficient salt replacement and a subsequent increase in glomerular pressure and ca-

pillary flow rate, the severity of renal involvement could depend on genotypic-phenotypic differences. However, the differential renal involvement according to variant gene mutations has not been investigated, and whether the c.2063-1G>T variant is likely contribute to renal insufficiency in CLD patients should be investigated in future studies.

Although considerable improvement in CLD management has decreased the mortality rate and early hospitalization for severe dehydration and electrolyte deficit, chronic complications and the long-term prognosis of patients on salt replacement therapy are still important issues. Patients with the same genotype may show different kidney complications throughout their life, and therefore sufficient salt substitution as well as a regular follow-up of kidney function should be emphasized in all CLD patients to prevent CKD.

요 약

선천성 염소성 설사를 가진 환아에서 국소 분절 사구체경화증이 발생하여 말기 신장병으로 발전한 사례를 보고 하고자 한다. 20세 여자 환자로, 본원에서 출생 전 산전진단에서 양수과다 및 초음파 소견으로 선천성 염소성 설사가 의심되었으며, 출생 직후 확진되어 신생아기 때부터 KCl 보충을 통하여 증상 조절을 시작하였다. 환아는 이후 특별한 건강의 문제가 없었으나 12세에 단백뇨가 관찰되었고, 16세때 본원에서 국소분절 사구체경과증 과 2기 만성신장병 진단을 받았다. 이후 보존적 치료를 하였으며, 지속적인 단백뇨에 대한 재 평가를 위하여 입원하게 되었다. 입원 후 확인된 검사에서 사구체여과율(GFR)은 4기 신장병으로 악화되어 있었으며 신생검에서도 국소분절 사구체신염으로 인한 만성 신장병이 재 확인 되었다. 환아 및 가족을 대상으로 시행한 유전자 검사(diagnostic exome sequencing)에서는 *SLC26A3* 유전자의(c.2063-1G>T) 동형 접합체 변이가 각각 부모에서 전달된 것을 확

인하였다. 선천성 염소성 설사 환자는 적절한 전해질 보충에도 불구하고 신기능 손상이 되기 쉬운 경향이 있으며, 따라서 조기 진단 및 충분한 전해질 보충이 이루어지는 경우에서도 환자의 신장 기능에 대한 정기적 관찰 및 적절한 보조 치료가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Haila S, Hoglund P, Scherer SW, Lee JR, Kristo P, Coyle B, et al. Genomic structure of the human congenital chloride diarrhea (CLD) gene. *Gene* 1998;214(1-2):87-93.
- 2) Shcheynikov N, Wang Y, Park M, Ko SB, Dorwart M, Naruse S, et al. Coupling modes and stoichiometry of Cl⁻/HCO₃⁻ exchange by slc26a3 and slc26a6. *J Gen Physiol* 2006;127(5):511-24.
- 3) Hoglund P, Auranen M, Socha J, Popinska K, Nazer H, Rajaram U, et al. Genetic background of congenital chloride diarrhea in high-incidence populations: Finland, Poland, and Saudi Arabia and Kuwait. *Am J Hum Genet* 1998;63(3):760-8.
- 4) Rhie DH, Bae SH, Choi JE, Yun BY, Son DW, Shin CH, et al. Congenital Chloride Diarrhea in 5 Korean Infants. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:1465-72.
- 5) Kim BK, Lee HS, Yim HE, Cheong HI, Yoo KH. A Case of Secondary FSGS due to Chronic Chloride Diarrhea. *Childhood Kidney Diseases* 2016;20(2):83-7.
- 6) Al-Hamad NM, Al-Eisa AA. Renal abnormalities in congenital chloride diarrhea. *Saudi Med J* 2004;25(5):651-5.
- 7) Hihnala S, Hoglund P, Lammi L, Kokkonen J, Ormala T, Holmberg C. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(4):369-75.
- 8) Wedenoja S, Ormala T, Berg UB, Halling SF, Jalanko H, Karikoski R, et al. The impact of sodium chloride and volume depletion in the chronic kidney disease of congenital chloride diarrhea. *Kidney Int* 2008;74(8):1085-93.
- 9) Wedenoja S, Khamaysi A, Shimshilashvili L, Anbtawe-Jomaa S, Elomaa O, Toppari J, et al. A missense mutation in *SLC26A3* is associated with human male subfertility and impaired activation of CFTR. *Sci Rep* 2017;7(1):14208.
- 10) Wedenoja S, Hoglund P, Holmberg C. Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(4):477-85.
- 11) Wedenoja S, Pekansaari E, Hoglund P, Makela S,

- Holmberg C, Kere J. Update on SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2011;32(7):715-22.
- 12) Hong J, Seo JK, Ko JS, Cheong HI, Choi JH, Lee JH, et al. Congenital chloride diarrhea in Korean children: novel mutations and genetic characteristics. *Eur J Pediatr* 2013;172(4):545-50.
 - 13) Soleimani M. SLC26 Cl⁻/HCO₃⁻ exchangers in the kidney: roles in health and disease. *Kidney Int* 2013; 84(4):657-66.
 - 14) Hoglund P, Hihnala S, Kujala M, Tiitinen A, Dunkel L, Holmberg C. Disruption of the SLC26A3-mediated anion transport is associated with male subfertility. *Fertil Steril* 2006;85(1):232-5.
 - 15) Berni Canani R, Terrin G, Cirillo P, Castaldo G, Salvatore F, Cardillo G, et al. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. *Gastroenterology* 2004;127(2):630-4.

진행성 양측 백내장이 동반된 미토콘드리아 질환 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실

이 순 이 · 이 영 목

A Case of Mitochondrial Respiratory Chain Defect with Progressive Bilateral Cataracts

Soonie Lee, Young-Mock Lee

Department of Pediatrics, Gangnam Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

A striking feature of mitochondrial disorders is the vast heterogeneity in their clinical symptoms that ranges from a single organ to severe multisystem involvement. Though a variety of ocular symptoms such as ptosis, pigmentary retinal degeneration, external ophthalmoplegia, and optic nerve atrophy can occur in association with mitochondrial cytopathies, progressive bilateral cataracts are rare among their ocular findings. A 5-year-old girl with no previous medical history came to our hospital presenting symptoms of seizure. She started showing progressive developmental regression, increased seizure frequency, hypotonia, general weakness, dysphagia and decreased vision. Lactic acidosis was noted in metabolic screening test and we confirmed mitochondrial respiratory chain complex I defect in spectrophotometric enzyme assay using the muscle tissue. Progressive bilateral cataracts then developed and were fully evident at the age of 7. She underwent cataract extraction with posterior chamber lens implantation. We are reporting a case of mitochondrial respiratory chain defect with multiorgan involvements including bilateral progressive cataract, an uncommon ocular manifestation. Ophthalmologic evaluation is highly recommended not to overlook the possible ocular manifestations in mitochondrial disorders.

Key words: Mitochondria, Respiratory chain complex, Lactic acidosis, Cataract

Introduction

Mitochondrial cytopathy is a complex and heterogeneous multisystem disorder that is caused by mitochondrial dysfunction, particularly defects in the mitochondrial respiratory chain (MRC) complex and related aberrant oxidative phosphorylation^{1,2)}. It preferentially affects the muscle and nervous system while involving the cardiovascular, oph-

thalmic, skeletal, or gastrointestinal systems depending on each patient³⁾. A variety of ocular symptoms and signs such as pigmentary retinal degeneration, external ophthalmoplegia and optic atrophy occur in association with mitochondrial cytopathies⁴⁾. However, progressive bilateral cataracts are quite rare⁵⁾. This report describes a 7-year-old female with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency suffering bilateral cataracts.

책임저자: 이영목, 서울시 강남구 언주로 211
강남세브란스병원 소아청소년과
Tel: 02) 2019-3350, Fax: 02) 3461-9473
E-mail address: ymleemd@yuhs.ac

Case Report

The patient was a full term baby born after an uncomplicated pregnancy. She was the first child of healthy, nonconsanguineous parents. She developed symptoms of seizure the age of 5 years old and came to our hospital for evaluation. She then started showing other symptoms including progressive developmental regression, increased seizure frequency, hypotonia, general weakness, and dysphagia. She was full time wheelchair-bound and partially dependent for daily activities, able to do brief communication and had mild mental retardation. There were no definite abnormal findings in auditory function test and cardiac evaluation. Her brain magnetic resonance imaging (MRI) showed progressive diffuse cerebral and cerebellar atrophy while the magnetic resonance spectroscopy showed no significantly abnormal finding (Fig 1). Serum lactate was markedly elevated to 5.4 mmol/L with an elevated lactate to pyruvate ratio of 20:1. Urine organic acid showed severe lactic aciduria and ketonuria. Muscle biopsy was performed when she was 7 years of age. The residual enzyme activity of mitochondrial respiratory chain complex I was checked as less than 10% residual enzyme activity compared to that of the age-matched controls in spectrophotometric enzyme assay, therefore we confirmed mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. However, she was not diagnosed with a specific syndrome of mitochondrial disease or mitochondrial myopathy in routine histology, immunohistochemistry, and electron microscopy examinations. She was consecutively referred to an ophthalmologist for evaluation of decreased vision. Fundus examination result was unremarkable but progressive bilateral cataract was noted (Fig. 2). The cataract progressed in a rapid rate for the

following 5 months. She underwent right-side cataract extraction and posterior chamber lens implantation. After the operation, the right-side visual acuity improved. She started having regular ophthalmologic checkups to determine the need for the left-side cataract extraction. The cataract progressed rapidly, but she was unable to receive neither the extraction nor the lens implantation due to her poor general condition. She expired at the age of 8 because of sepsis.

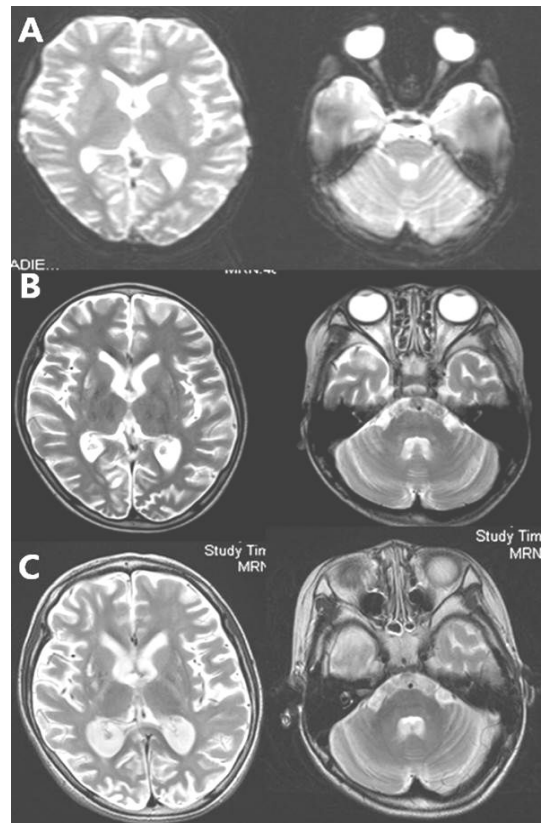


Fig. 1. Magnetic resonance image of the brain (T2 weighted image). (A) Axial T2-weighted magnetic resonance imaging when she was 5 years old demonstrated mild cortical atrophy and increased T2 signal in basal ganglia. (B) Axial T2-weighted magnetic resonance imaging when she was 6 years old revealed that cortical atrophy was progressed and T2 signal increased more in basal ganglia. Cerebellar atrophy was also noted. (C) Axial T2-weighted magnetic resonance imaging when she was 7 years old revealed progression of cortical atrophy and cerebellar atrophy as well as ventriculomegaly.

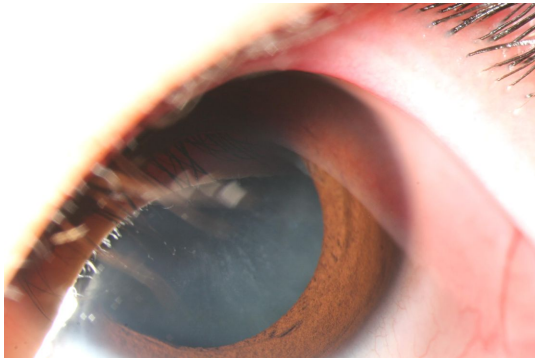


Fig. 2. Ophthalmologic evaluation. Fundus examination result was unremarkable but progressive bilateral cataract was noted.

Discussion

Mitochondrial cytopaties are known to show a diverse spectrum of clinical manifestations⁶⁾. They involve the central and peripheral nervous system and as well as the muscular system resulting in patients suffering altered levels of consciousness, developmental delays, seizures, involuntary movements, peripheral neuropathies, hypotonia and muscle weakness³⁾. They are also known to involve non-muscular systems such as cardiovascular, ophthalmic, auditory, gastrointestinal, urologic, endocrinologic, and hematologic system⁷⁾.

Mitochondrial diseases that involve ocular symptoms as a major manifestation include chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) and Kearns-Sayre syndrome (KSS), among others⁸⁾. There are several studies describing the ophthalmological manifestations in patients with mitochondrial diseases^{9,10)}. However, a comprehensive literature search demonstrated that either information about ophthalmologic phenotypes were small case series, not discussed in detail. In this report we described a relatively rare ophthalmic manifestation of mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. To our knowledge, the association of cataracts in childhood and complex I

deficiency has been rarely reported in other countries and has not yet been reported in Korea.

Our patient had progressive developmental regression, increased seizure frequency, hypotonia, general weakness, dysphagia and cataract. Several classic mitochondrial disorders of ophthalmic importance include Leber Hereditary optic neuropathy, chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) or Kearns-Sayre syndrome, MERRF syndrome and MELAS syndrome. But none of these syndromes has been found to include progressive bilateral cataract⁵⁾.

We report a case of mitochondrial respiratory chain defect with multiorgan involvements including an uncommon ocular manifestation that is bilateral progressive cataract. Early ophthalmic evaluation of children with mitochondrial disorders or respiratory chain enzyme defects is very important to detect the various manifestations in mitochondrial disorders including the uncommon ones.

요 약

미토콘드리아 질환은 단일 장기에서부터 여러 장기에 걸쳐 침범할 수 있다는 임상 증상의 광범위한 이질성이 특징이다. 안검하수, 색소 망막 퇴화, 외안근 마비, 시신경 위축 등과 같은 다양한 안구 증상이 미토콘드리아 질환에서 함께 나타날 수 있지만, 진행성 양안 백내장은 미토콘드리아 질환의 안과적 증상에서 매우 드물다. 저자들은 미토콘드리아 호흡 연쇄 복합체 결핍 환자에서 흔히 않은 안구 발현 현상인 진행성 양안 백내장 침범 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

References

- 1) Ciulla TA, North K, McCabe O, Anthony DC, Korson MS, Petersen RA. Bilateral Infantile cataractogenesis in a patient with deficiency of complex I, a mitochondrial electron transport chain enzyme. *Pediatr*

- Ophtalmol Strabismus 1995;32:378-82.
- 2) Debray FG, Lambert M, Chevalier I, Robitaille Y, Decarie JC, Shoubridge EA, et al. Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial diseases. *Pediatrics* 2006;119:722-33.
 - 3) García-Cazorla A, De Lonlay P, Nassogne MC, Rustin P, Touati G, Saudubray JM. Long-term follow-up of neonatal mitochondrial cytopathies: a study of 57 patients. *Pediatrics* 2005;116:1170-7.
 - 4) Lee HF, Lee HJ, Chi CS, Tsai CR, Chang P. Corneal clouding: an infrequent ophthalmic manifestation of mitochondrial disease. *Pediatr Neurol* 2006;34:464-6.
 - 5) Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004;114:925-31.
 - 6) Schmiedel J, Jackson S, Schafer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies *J Neurol* 2003;250:267-77.
 - 7) Eom S, Lee HN, Lee S, Kang HC, Lee JS, Kim HD. Cause of death in children with mitochondrial disease. *Pediatr Neurol* 2017;66:82-8.
 - 8) Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur J Neurol* 2004; 11:163-86.
 - 9) Gronlund MA, Honarvar AK, Andersson S, Moslemi AR, Oldfors A, Holme E, et al. Ophthalmological findings in children and young 285 adults with genetically verified mitochondrial disease. *Br J Ophthalmol* 2010;94:121-7.
 - 10) Rose LV, Rose NT, Elder JE, Thorburn DR, Boneh A. Ophthalmologic presentation of oxidative phosphorylation diseases 287 of childhood. *Pediatr Neurol* 2008;38:395-7.

GNPTAB 유전자에서 새로운 돌연변이가 확인된 뮤코지방증 III형 남매

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²

김민선¹ · 박에스터¹ · 송아리¹ · 임민지¹ · 박형두² · 조성윤^{1*} · 진동규^{1*}

A Case Report of Novel Mutation in *GNPTAB* in Two Siblings with Mucopolipidosis Type III Alpha/beta

Min-Sun Kim¹, Esther Park¹, Ari Song¹, Minji Im¹
Hyung-Doo Park², Sung Yoon Cho^{1*}, Dong-Kyu Jin^{1*}

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

Mucopolipidosis type III (pseudo-Hurler polydystrophy) is a mucolipids degrading disorder caused by a mutation in the *GNPTAB* gene and is inherited by autosomal recessive. It is diagnosed by examining highly concentrated mucolipids in blood and the diagnosis can be confirmed by genetic testing. Mucopolipidosis type III is a rare and progressive metabolic disorder. Its initial signs and symptoms usually occur around 3 years of age. Clinical manifestations of the disease include slow growth, joint stiffness, arthralgia, skeletal abnormalities, heart valve abnormalities, recurrent respiratory infection, distinctive facial features, and mild intellectual disability. Here, we are presenting two siblings of mucopolipidosis type III, a 4-year-old female and a 2 years and 7 months old male with features of delayed growth and coarse face. The diagnosis was confirmed by [c.2715+1G>A(p.Glu906Leufs*4), c.2544del(p.Glu849Lysfs*22)] mutation in targeted gene panel sequencing. In this case, c.2544del is a heterozygote newly identified mutation in mucopolipidosis type III and was not found in the control group including the genome aggregation database. And it is interpreted as a pathogenic variant considering the association with phenotype. Here, we report a Korean mucopolipidosis type III patients with novel mutations in *GNPTAB* gene who have been treated since early childhood. Owing to recent development of molecular genetic techniques, it was possible to make early diagnosis and treatment with pamidronate was initiated appropriately in case 1. In addition to these supportive therapies, efforts must be made to develop fundamental treatment for patients with early diagnosis of mucopolipidosis.

Key words: Mucopolipidosis types III, N-acetylglucosamine-1 phosphotransferase, *GNPTAB*

서 론

책임저자: 조성윤, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)6190-5227, Fax: 02)3410-0043
E-mail: sungyoon.cho@samsung.com

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

뮤코지방증 II, III형은 *GNPTAB* 유전자의 돌연변이로 인해 리소좀 효소단백질의 당 결사슬 합성 과정의 장애로 발생하는 점액(Mucolipids) 분해 능력 장애 질환이며 상염색체 열성으로 유전된다¹⁾. *GNPTAB*는 염색체 12q23.3에 위치하고, 1,256개의 아미노산을 암호화하는 21개의 엑손으로 구성되어 있다²⁾. 이러한

GNPTAB 유전자의 돌연변이는 GlcNAc-1-phospho-transferase의 활성을 감소시키고 mannose-6-phosphate (M6P) 분자 결합이 안 되어 효소를 리소솜에 표적화 시키지 못하여, 혈청 및 체액에서 과량의 효소가 축적되게 한다.

뮤코지방증 II형은 전 세계적으로 출생아 당 1:100,000-625,500의 빈도로 발생하고^{1,3)} 뮤코지방증 III형의 발병률은 출생아 당 1:53,000-500,000으로 추정된다⁴⁾. II형 환자는 출생 시부터 심한 정신 운동 발달 지연, 다발성 골격 형성 장애, 근긴장 저하, 간비 비대 등의 증상이 나타나며 10세 무렵에 거의 사망에 이르게 되나 III형 환자는 II형에 비해 증상의 시작이 느리고 그 정도가 경하여, 3-5세까지 특별한 증상을 보이지 않다가 그 이후부터 성장 속도가 점진적으로 느려지고, 경미한 골격 이형성, 관절의 경직 및 통증, 거친 얼굴과 두꺼워진 피부, 발달 지연과 지적 장애가 경미한 정도이거나 혹은 거의 없는 것이 특징이다^{1,5,6)}.

본 증례에서는 성장 지연과 거친얼굴을 보인 남매에게서 시행한 targeted gene panel sequencing을 통해 뮤코지방증을 진단한 증례를 보고하는 바이다.

증 례

1. Case 1

환자는 재태 연령 39주 3일로 출생했고 당시 신장 46.5 cm (3-10th percentile), 체중 2,500 g (3-10th percentile), 두위 33 cm (25th percentile), 이었으며 3세 6개월 무렵부터 양쪽 손가락 관절 구축을 주소로 내원하였다. 내원 당시 신장 95.6 cm (3th percentile), 체중 19 kg (75th percentile), 두위 50 cm (50th percentile)이었고 저신장, 평평한 얼굴과 낮은 콧대의 거친 얼굴(coarse facial feature), 관절 경직이 관찰되었다. 골격계 엑스선 촬영 결과 척추뼈 전안부에 새부리모양(anteroinferior beaking appearance of L5 vertebral body)과 양측 손과 발의 말단 지골의 총알 모양(bullet shaped), 양측 갈비뼈의 노모양(canoe paddle shape), 작고 좁은 장골뼈가(Fig. 1) 확인되어 뮤코다당증 및 뮤코지방증 의심 하에 targeted gene panel sequencing을 시행하였다. 말초 혈액으로부터 genome DNA를 추출하였고, 라이브러리는 임상

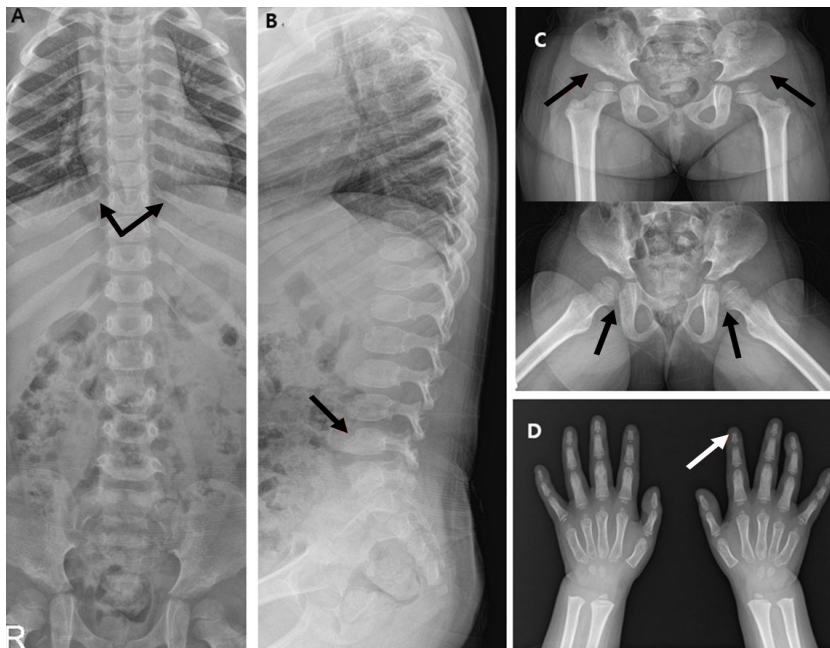


Fig. 1. Skeletal survey of a patient in case 1 (A) A canoe paddle shape of both ribs. (B) Anteroinferior beaking appearance of L5 vertebral body. (C) Constricted iliac wings, underdeveloped acetabula. (D) Bullet-shaped phalanges.

관련성 있는 총 4,813개의 유전자의 약 62,000개의 표적 exon을 TruSight One sequencing panel을 사용하여 capture 했고 Illumina NextSeq plat form을 사용하여 대규모 parallel sequencing이 시행되었다. 검사 결과 뮤코다당증 관련 *IDUA*, *IDS*, *HGSSNAT*/*GNS*/*NAGLU*/*SGSH*, *GALNS*/*GLB1* 유전자 변이가 발견되지 않았으며 뮤코지방증 II/III alpha/beta와 관련된 *GNPTAB* 유전자에서 c.2715+ 1G>A (p.Glu906 Leufs*4), c.2544del (p.Glu849Lys sfs*22), 두 개의 변이가 복합 이형접합체로 발견되었다(Fig. 2).

c.2715+1G>A 변이는 exon 13의 변두리에 위치한 intron의 염기서열이 G에서 A로 치환되는 변이로, canonical splice site에 해당하고, 기존에 뮤코지방증 III형 환자에서 보고된 바 있다²⁾. c.2544del 변이는 exon 13에 위치한 2544번째 염기인 A가 결실되어 849번째 아미노산인 Glutamic acid가 Lysine으로 치환되고 이로부터 22번째 위치에서 protein이 조기에 종결되는 변이로 기존에 보고되지 않은 새로운 변이이며, truncating variant이고 KRGDB (Korean Reference Genome database) 1,722명, 1000G database 1,000

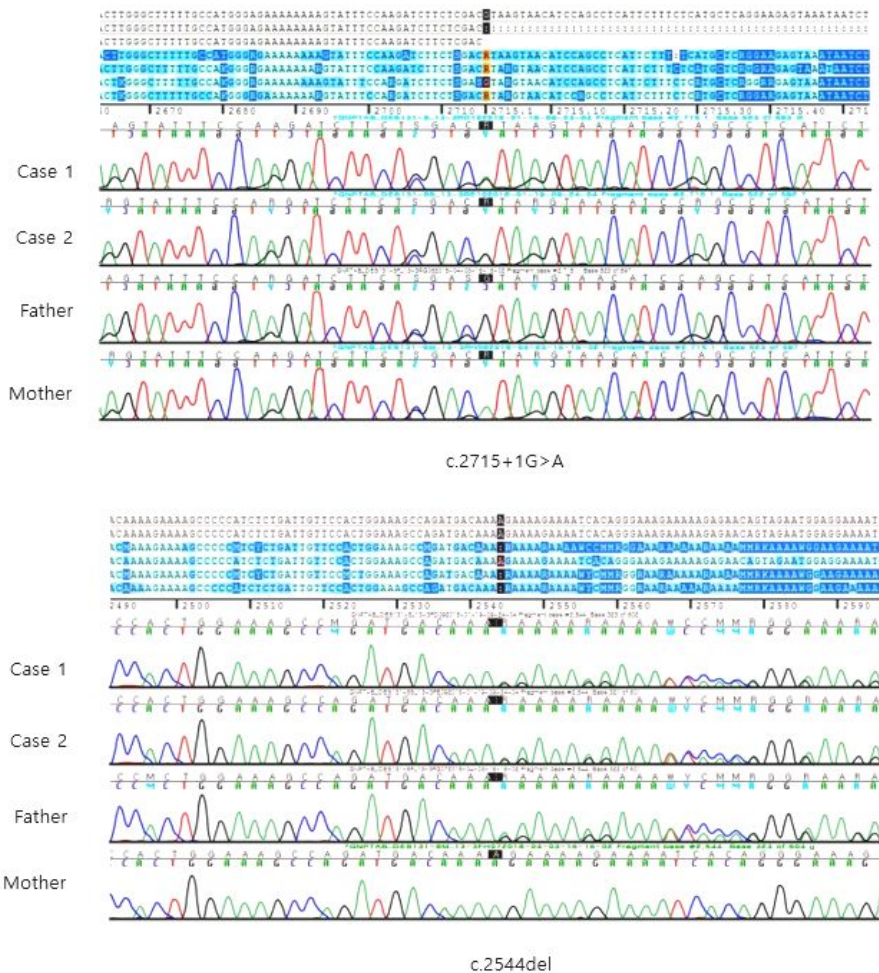


Fig. 2. Chromatogram of mutations in mucopolipidosis type III in two siblings and their parents. Mucopolipidosis type III pathogenic variants were identified by targeted exome sequencing in the patients and confirmed by Sanger sequencing in the patients and parents. Compound heterozygous mutation, c.2715+1G>A (p.Glu906Leufs*4) and c.2544del (p.Glu849Lysfs*22), were found in the patients, and the parents were heterozygous carriers.

명, EPS6500 database 6,503명, ExAC database 60,706명의 게놈 집계 데이터베이스(Genome Aggregation Database)로 123,136개의 exome sequences와 15,496개의 whole genome sequence를 포함한 대조군에서 발견되지 않았고 표현형과의 연관성을 고려하였을 때 pathogenic variant로 해석된다. Mannose-6-phosphate dependent pathway에 해당하는 네 가지 효소 활성도를 측정하였다. 환자의 혈장과 배양된 섬유아세포 추출물을 이용한 전기 영동 분석을 했으며 그 결과 혈장 내는 Arylsulfatase α 1,150.1 (control 검사 결과, 57.4 nmol/hr/mg protein), β -hexosaminidase 6,945 (참고치, 374-666 nmol/hr/mg protein), β -glucosidase 5.49 (control 검사 결과, 0.99 nmol/hr/mg protein) 및 α -N-acetylglucosaminidase 204.52 (참고치, 22.3-60.9 nmol/hr/mg protein)로 정상에 비해서 확연하게 증가되어 있다. 백혈구의 효소 활성도는 Arylsulfatase α 55.6 (control 검사 결과, 59.5 nmol/hr/mg protein), β -glucosidase 9.09 (control 검사 결과, 9.86 nmol/hr/mg protein), 및 α -N-acetylglucosaminidase 0.81 (control 검사 결과, 1.19 nmol/hr/mg protein)으로 감소되어 있었다. 이는 리소좀으로 운반에 관여한 효소의 결핍으로 인해, 골지(golgi)에서 합성된 효소가 리소좀으로 이동되지 못하고 세포 밖(혈장)으로 빠져나오기 때문에 뮤코지방증에 합당한 소견이다. 소변 검체로 시행한 Toluidine blue spot test와 Cetylpyridinium chloride precipitation test는 음성이었다. 시행한 생화학적 검사 결과와 GNPTAB 유전자 검사 결과를 종합하여 볼 때 뮤코지방증에 합당하며 환자에게서 관찰되던 임상 양상을 고려하면 뮤코지방증 III형이라 할 수 있다.

혈액 검사 상 백혈구 수 $8,780/\text{mm}^3$ (참고치, $3,800-10,508/\text{mm}^3$), 혈색소 12.7 g/dL (참고치, 13.6-17.4 g/dL), 혈소판 수 $323,000/\text{mm}^3$ (참고치, $141,000-316,000/\text{mm}^3$) 이었다. 혈청 생화학 검사 상, AST/ALT 23/10 unit/L (참고치, 0-40 unit/L), BUN/Creatinine 11.5/0.29 mg/dL (참고치, 8-22/0.6-1.1 mg/dL), 혈청 전해질 농도는 나트륨 141 mEq/L (참고치, 136-145 mEq/L), 칼륨 4.0 mEq/L (참고

치, 3.5-5.1 mEq/L), 칼슘 9.7 mg/dL (참고치, 8.4-10.2 mg/dL), 인 5.0 mg/dL (참고치, 2.5-4.5 mg/dL), C-반응단백 0.03 mg/dL (참고치, 0.0-0.3 mg/dL), 갑상선 자극 호르몬(TSH) 0.443 $\mu\text{IU/mL}$ (참고치, 0.4-5.0 $\mu\text{IU/mL}$), 유리형 티록신 1.26 ng/dL (참고치, 0.8-2.0 ng/dL), 오스테오칼신(osteocalcin) 67.23 ng/mL (참고치, 14-46 ng/mL) 이었다. 심초음파 검사상 판막은 모두 정상이었고 복부 초음파 검사에서 간비 비대는 없었다. 4세 9개월에 시행한 골밀도 검사(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)에서는 1번에서 4번 요추뼈(L1-L4)의 Z 점수가 -2.89로 골다공증이 확인되었다. 안과 검진 상 각막 혼탁 없으며 시각 정상이었고 청력 검사 정상이었으며 고막 상태도 정상이었다. 발달 평가 시행 결과는, KABC-II (Kaufman Assessment Battery for Children-second edition)로 전반적인 지능 평가 시 순차 처리 지수 80, 9.0%, 동시처리 지수 104, 61%, 학습력 지수 108, 70%, 지식 지수는 85, 16% '보통 정도'로 나타났다 K-Vineland-II를 이용한 적응 행동 조합은 72, 3%로 '약간 낮음' 수준으로 평가됐다. 운동 발달은 정상이었고 언어 평가는 취학 전 아동의 수용언어 및 표현언어 척도로 PRES (Preschool Receptive-Expressive Language Scale)를 사용하여 평가했고 수용언어와 표현언어에서 약 4-6개월 정도 지체를 보였고 자음 정확도 약 72.09%로 저하된 조음능력 관찰됐다. 따라서 이후 환자는 언어 재활 치료를 받고 있으며 또한 관절의 기능과 움직임을 향상시키기 위해 운동 재활 치료를 받고 있다. 안과, 이비인후과 검진도 정기적으로 받고 있으며 골다공증 치료를 위하여 파골세포(osteoclast)를 억제해서 뮤코지방증 환자에게 통증이나 골절을 예방하는데 도움이 된다고 알려져 있는⁷⁾ pamidronate 7.5 mg/m²을 정맥 주사로 1개월 마다 투약 중이며 특별한 부작용 없이 치료를 지속하고 있다.

2. Case 2

Case 1 환자의 남동생으로, 재태 연령 39주에 출생했고 당시 신장 49 cm (10-25th percentile), 체중 2,700 g (3-10th percentile), 두위 34cm (25-50th

percentile)이었으며 특별한 증상 없이 건강하게 지냈다. 환자의 누나(Case 1 환자)의 관절 구축 증상에 대해 시행한 검사상 *GNPTAB* 유전자에서 두 개의 변이가 발견되어 환자도 유전자 변이에 대해 추가 확인 위해 2세 7개월에 내원했다. 내원 당시 체중 14 kg (50th percentile), 신장 85 cm (10th percentile) 이었고 평평한 얼굴과 낮은 콧대의 거친 얼굴(coarse facial feature)이 관찰되었다. 환자는 관절 경직이나 통증은 없었다. 골격계 엑스선 촬영 결과 양측 갈비뼈 노 모양이 확인되었고 L2 척추전방전위증, L5 척추뼈 형성 장애, 작고 좁은 장골뼈 소견을 보였다(Fig. 3). Sanger sequencing으로 확인된 유전자 검사 결과 Case 1 환자와 동일하게 뮤코지방증 IIIA 환자에서 보고된 바 있는 c.2715+1G>A 변이와 Novel mutation인 c.2544del이 복합 이형접합체로 확인되었다(Fig. 2). Mannose-6-phosphate dependent pathway에 해당하는 네 가지 효소 활성도를 측정한 결과 혈장 내는 Arylsulfatase α 977.9 (control 검사 결과, 57.4 nmol/hr/mg protein), β-hexosaminidase 6,294.7 (참고치, 374-666 nmol/hr/mg protein), β-glucosidase 5.49 (control 검사 결과, 0.99 nmol/hr/mg protein) 및

a-N-acetylglucosaminidase 233.39 (참고치, 22.3-60.9 nmol/hr/mg protein)로 정상에 비해서 확연하게 증가되어 있었다. 반면 백혈구의 효소 활성도는 Arylsulfatase α 63.4 (control 검사 결과, 59.5 nmol/hr/mg protein), β-glucosidase 8.93 (control 검사 결과, 9.86 nmol/hr/mg protein), 및 a-N-acetylglucosaminidase 0.79 (control 검사 결과, 1.19 nmol/hr/mg protein)으로 감소되어 있었다. 소변 검체로 시행한 Toluidine blue spot test와 Cetylpyridinium chloride precipitation test는 음성이었다. 환자의 임상 소견과 생화학적 검사 결과, *GNPTAB* 유전자 검사 결과를 종합하여 볼 때 환자의 누나(Case 1 환자)와 동일하게 뮤코지방증 III형을 진단할 수 있었다.

혈액 검사 상 백혈구 수 9,170/mm³ (참고치, 3,800-10,508/mm³), 혈색소 12.5 g/dL (참고치, 13.6-17.4 g/dL), 혈소판 수 236,000/mm³ (참고치, 141,000-316,000/mm³) 이었다. 혈청 생화학 검사 상, AST/ALT 25/8 unit/L (참고치, 0-40 unit/L), BUN/Creatinine 10.7/0.28 mg/dL (참고치, 8-22/0.6-1.1 mg/dL), 혈청 전해질 농도는 나트륨 141 mEq/L (참고치, 136-145 mEq/L), 칼륨 4.4 mEq/L (참고치,

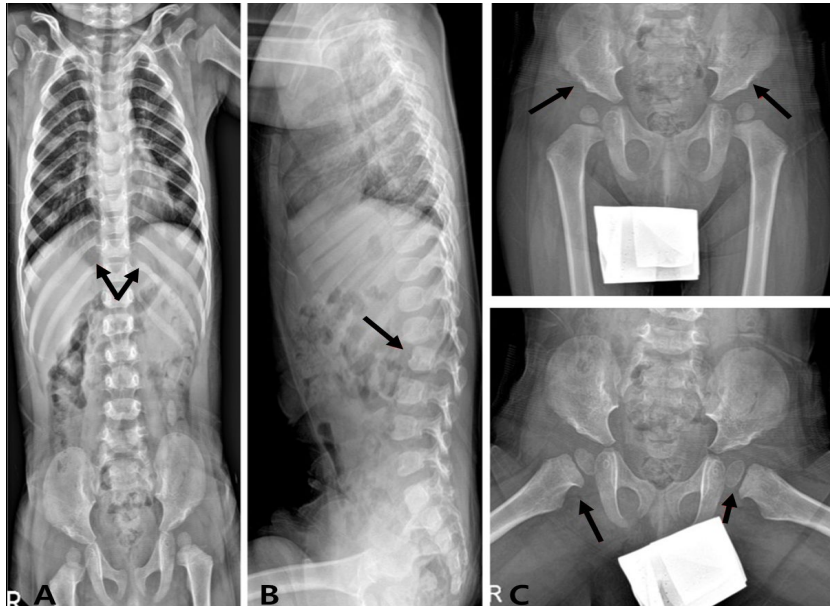


Fig. 3. Skeletal survey of a patient in case 2. (A) A canoe paddle shape of both ribs. (B) Anteroinferior beaking appearance of L2 vertebral body. (C) Constricted iliac wings, underdeveloped acetabula.

3.5-5.1 mEq/L), 칼슘 9.9 mg/dL (참고치, 8.4-10.2 mg/dL), 인 5.8 mg/dL, (참고치, 2.5-4.5 mg/dL), C-반응단백 0.03 mg/dL (참고치, 0.0-0.3 mg/dL) 갑상선 자극 호르몬(TSH) 0.957 μ IU/mL (참고치, 0.4-5.0 μ IU/mL), 유리형 티록신 1.32 ng/dL (참고치, 0.8-2.0 ng/dL), 오스테오칼신(osteocalcin) 70.91 ng/mL (참고치, 14-46 ng/mL) 이었다. 심초음파 검사 상 대동맥 판막 두꺼우나 대동맥 역류는 없으며 심박출률 64.9% 로 정상이었다. 복부 초음파 검사에서 경미한 간비대 11.6 cm (참고 장축길이, 7.4-11.9 cm), 비장비대 7.2 cm (참고 장축길이, 4.1-9.3 cm)^{5,8)}가 있었다. 2세 5개월에 시행한 골밀도 검사(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)에서는 L1-L4 0.401 g/cm², L2-L4 0.424 g/cm²이나 환자 연령이 뼈 형성 초반의 단계라 연령 대비 참고 문헌이 없어 Z 점수 산출이 어려웠다. 골절력이나 일상 생활에서의 통증이 없고 아직 환자의 나이가 어리기에 pamidronate 치료는 시작하지 않았다. 청력 검사로 청성뇌간반응 (Brainstem evoked response audiometry, BERA) 검사는 정상, 이음향방사(optoacoustic emissions, OAEs) 검사상 양쪽 모두 무반응 확인되어 경도의 난청이 있었으며 안과 검진 시 각막 혼탁 없었고 시력 정상이었다. 발달 평가 시행 결과는, K-Vineland-II로 시행한 적응 행동 조합은 77, 6% (95% 신뢰구간 74-80), '약간 낮음' 수준으로 평가됐다. 운동 발달은 18개월에 혼자 걷기 시작하여 경도의 운동 발달 지연 소견이었고 언어 발달은 수용언어와 표현언어를 PRES를 이용하여 평가했을 시 각각 백분위수 69%, 64% 수준으로 양호한 발달을 보였다. 따라서 이후 환자는 안과, 난청에 대해 이비인후과, 치과 검진을 정기적으로 받고 있으며 소아내분비, 심장, 소화기 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

뮤코지방증은 1967년에 소변에서 낮은 점액다당류와 섬유아세포 내 저장물질(abundant inclusions)의 특징을 가진, 뮤코다당증과 유사한 질병으로 처음 기술되었다⁹⁾. 이후로 뮤코지방증 II형은 I-Cell disease로,

뮤코지방증 III형은 pseudo-Hurler polydystrophy로 명명되었다. 뮤코지방증 II/III 형은 *GNPTAB* 유전자의 돌연변이에 의해 야기된다. 상염색체 열성 유전으로 GlcNAc-1-phosphotransferase의 알파, 베타 및 감마 서브유닛으로 구성되는 효소가 II형에는 존재하지 않으며 III형에는 결여되어 있어 II형이 보다 심각한 표현형을 나타낸다^{10,11)}. 본 증례의 두 남매는 뮤코지방증 III형으로, 이 질환의 증상은 전형적으로 3세 무렵에 나타나며 80-99% 환자에서 인지 기능 이상, 두개 안면골 과다증, 난청, 시각장애, 관절 경직, 척추뼈 이상이 동반되고 30-79% 환자에서 평평한 얼굴과 낮은 콧대의 거친 얼굴, 각막혼탁, 척추 과전만, 서혜부 탈장이 동반될 수 있고 5-29% 환자에서 대동맥 판막 이상, 골다공증, 구개열이 동반될 수 있다¹⁾. 또한 기도 내경이 좁아질 수 있어 호흡기 감염이 반복적으로 발생하는 특징이 있고 이로 인해 호흡 능력이 감소되어 중년기에 사망할 수 있다. 본 증례의 환자 Case 1, 2는 각각 4세, 2세 7개월에 뮤코지방증 III형으로 진단되었다.

Human Gene Mutation Database에 따르면 뮤코지방증 II/III 환자에서 130개 이상의 *GNPTAB* 돌연변이가 보고되었다¹⁰⁾. 40명의 일본 뮤코지방증 환자를 대상으로 한 연구에서 가장 빈번하게 관찰된 돌연변이는 c.3565C>T (33/80, 41.25%)이고²⁾, 13명의 우리나라 뮤코지방증 환자를 대상으로 한 연구에도 가장 빈번하게 관찰된 돌연변이가 역시 c.3565C>T (5/26, 11.5%) 이었고, 두번째로 흔한 돌연변이는 c.2574_2575del (3/26, 7.7%)이었다¹⁰⁾. 16명의 중국 뮤코지방증 환자를 대상으로 한 연구에서는 가장 빈번하게 관찰된 돌연변이가 c.2715+1G>A (9/32, 28%), 두번째로 흔한 돌연변이는 c.1090C>T (4/32, 13%)이었다¹²⁾. 프랑스-캐나다에서 시행한 연구에서 c.3503_3504delTC 돌연변이가 가장 빈번히 발생하였고(27/54, 50%), 이 변이는 아시아에서 관찰되지 않았음을 고려할 때 돌연변이 유형은 인종적 차이를 나타내는 것으로 보인다¹³⁾. 본 증례에서 발견된 돌연변이 중 c.2715+1G>A 는 기존에 알려진 변이고 중국환자 대상 연구에서 가장 빈번하게 나타났으며¹²⁾ 이 환자들의 경과에는 1-6세 사이에 손가락 관절 경직 증상이 나타나고 심한 경우 걷기 장애가 발생하였다. 또 6세 전에는

거의 모든 환자에게서 손목의 움직임 제한이나 어깨 경직이 동반되었고 심장 판막 이상이 동반되었다¹²⁾. 본 증례 환자들의 임상증상은, Case 1에서 뼈 형성 이상, 관절 경직, 골다공증, 성장지연 및 언어 발달 지연을 보였고, Case 2에서는 뼈 형성 이상, 난청, 대동맥 판막 두께 이상, 경미한 간비 비대가 있었다. 이 환자들의 치료로, Case 1 환자에게 투약중인 pamidronate는 비스포스포네이트의 한 종류로, 오심, 구토, 설사, 두통 등의 경미한 부작용이 있을 수 있으며 골흡수를 감소시켜 골밀도 향상 효과가 있으며 따라서 뼈 관련 통증이 감소하고 호흡기 감염 시에도 통증 없이 기침할 수 있는 능력도 향상되어 만성 감염률도 감소시키는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

소아에서 관절 경직, 성장 지연, 골격계 엑스선 검사 이상 및 골다공증이 확인될 시 뮤코지방증을 의심해야 하며 특히 뮤코지방증 III형의 임상 양상은 경증에서 중증 형태의 뮤코다당증 I형(Hurler 증후군) 및 IVA형(Morquio 증후군)에서 나타나는 증상과 유사하므로 이들 질환과 감별해야 한다. 뮤코다당증 I, IVA형 질환과 달리 뮤코지방증 III형은 소변에서 점액 다당류가 검출되지 않아¹⁵⁾ 감별진단에 도움이 되나 뮤코다당증 모든 환자에서 소변 점액 다당류가 양성인 것이 아니므로 진단이 어려운 경우가 있다. 또한 GlcNAc-1-phosphotransferase 활성도를 직접 측정하는 방법이 우리나라를 포함하여 대부분의 나라에서 불가능하므로 본 증례의 환자들처럼 간접적인 방법을 사용하게 되며, 유전자 검사가 진단에 도움이 될 수 있다. 최근 분자유전학적 진단 기술의 발달로 인해, 임상 증상이 확연하게 나타나기 전, 조기에 뮤코지방증을 진단하는 것이 가능해졌다. 실제로 융모막융모표본(Chorionic villi samples)을 채취한 산전 검사를 이용해 뮤코지방증 II형을 조기에 진단하기도 하였다¹⁶⁾. 또한 치료제 개발을 위한 노력도 진행되고 있으며 실제로 *GNPTAB* knock out 마우스 모델에서 adeno-associated viral vector (AAV 2/8-*GNPTAB*)를 이용한 치료를 시도하여 골밀도의 유의한 증가를 확인하기도 했다¹¹⁾. 그러나 아직 이 질환의 효소치료제는 개발되어 있지 않다. 따라서 pamidronate 등과 같은 보조적 치료 외에도 향후 뮤코지방증 환자들을 위한 근본적인 치료법을 개발하기 위한 노

력이 필요하다.

요 약

뮤코지방증 III alpha/beta는 *GNPTAB* 유전자의 돌연변이로 야기되는 점액(Mucolipids) 분해 능력 장애이며 상염색체 열성으로 유전된다. 이는 혈액에서 고농축의 점액을 검사하여 진단되며 유전자 검사를 통해 진단을 확인할 수 있다. 뮤코지방증 III형은 희귀하고 점진적으로 진행되는 대사장애로 증상은 3세 경에 나타나며 성장지연, 관절 경직, 관절통, 골격 이상, 심장 판막 이상, 반복되는 호흡기 감염, 평평한 얼굴과 낮은 콧대의 거친 얼굴, 지적장애 또는 학습 문제를 보인다. 본 증례는 성장 지연과 거친 얼굴을 보이는 4세, 2세 7개월 남매에서 targeted gene panel sequencing으로 [c.2715+1G>A (p.Glu906Leufs*4), c.2544del (p.Glu849Lysfs*22)] 두 개의 변이가 이형 접합체로 발견되어 뮤코지방증 III형을 진단하였으며 c.2544del은 새로운 돌연변이로 대조군에서 발견되지 않았고 표현형과 연관성 고려 시 pathogenic variant로 해석된다. 이와 같이 *GNPTAB* 유전자에서 새로운 돌연변이가 확인되어 뮤코지방증 III형 남매 증례를 보고하는 바이다. 본 증례처럼 최근 분자유전학적 기술이 발달함에 따라 조기 진단이 가능해지고 진단 후 Case 1 환자에서와 같이 치료를 위하여 pamidronate 투약 가능하나, 이와 같은 보조적 치료 외에도 조기 진단을 받은 뮤코지방증 환자들을 위한 근본적인 치료법 개발을 위한 노력이 필요하다.

참고문헌

- 1) Leroy JG, Cathey SS, Friez MJ. Mucopolidosis III Alpha/Beta. Synonyms: Mucopolidosis IIIA, Pseudo-Hurler Polydystrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA): University of Washington, 1993.
- 2) Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, et al. Mucopolidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. J Hum

- Genet 2009;54:145-51.
- 3) Leroy JG, Cathey S, Friez MJ. Mucopolipidosis II. Gene-Reviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828/>.
- 4) Niwa T, Aida N, Tachibana K, Shinkai M, Ohhama Y, Fujita K, et al. Congenital absence of the portal vein: clinical and radiologic findings. J Comput Assist Tomogr 2002;26:681-6.
- 5) Paik KH, Song SM, Ki CS, Yu HW, Kim JS, Min KH, et al. Identification of mutations in the GNPTA (MGC4170) gene coding for GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta subunits in Korean patients with mucopolipidosis type II or type IIIA. Hum Mutat 2005;26:308-14.
- 6) Mueller OT, Honey NK, Little LE, Miller AL, Shows TB. Mucopolipidosis II and III. The genetic relationships between two disorders of lysosomal enzyme biosynthesis. J Clin Invest 1983;72:1016-23.
- 7) Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet 2004;12:87-92.
- 8) Dhingra B, Sharma S, Mishra D, Kumari R, Pandey RM, Aggarwal S. Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. Indian Pediatr 2010;47:487-92.
- 9) Leroy JG, Demars RI. Mutant enzymatic and cytological phenotypes in cultured human fibroblasts. Science 1967;157:804-6.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Liu S, Zhang W, Shi H, Yao F, Wei M, Qiu Z. Mutation Analysis of 16 Mucopolipidosis II and III Alpha/Beta Chinese Children Revealed Genotype-Phenotype Correlations. PLoS One 2016;11:e0163204.
- 13) Plante M, Claveau S, Lepage P, Lavoie EM, Brunet S, Roquis D, et al. Mucopolipidosis II: a single causal mutation in the N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gene (GNPTAB) in a French Canadian founder population. Clin Genet 2008;73:236-44.
- 14) Noble J. Intravenous pamidronate treatment in mucopolipidosis II/III. http://www.ismrd.org/__data/assets/pdf_file/0006/10500/IntravenousPamidronateTreatmentInMucopolipidosis.pdf.
- 15) Pseudo-Hurler Polydystrophy, Mucopolipidosis III. <https://themedicalbiochemistrypage.org/pseudo-hurlerpolydystrophy.php>.
- 16) Alegra T, Koppe T, Acosta A, Sarno M, Burin M, Kessler RG, et al. Pitfalls in the prenatal diagnosis of mucopolipidosis II alpha/beta: A case report. Meta Gene 2014;2:403-6.

대한 유전성 대사질환 학회 회원 연락처

성명	직장	주소	전화번호	Fax번호	E-mail
강은경	동국대학교 일산병원 소아청소년과	410-773 경기 고양시 일산동구 식사동 814	031-961-7183		silbear@duih.org
강정구	순천향대학교병원 진단검사의학과	140-743 서울시 용산구 한남동 657	02-709-9350	02-790-5820	
강지선	북구미래아동병원	500-839 광주시 북구 오치2동 752-1	062-250-2500		applepie72@daum.net
강훈철	연세의대 세브란스 어린이병원 소아청소년과	120-752 서울시 서대문구 신촌동 134	02-2228-2056	02-393-9118	
강희경	서울대학교 어린이병원 소아청소년과	110-744 서울시 종로구 대학로 101	02-2072-0568	02-743-3455	kanghg@snu.ac.kr
고선영	서울삼성병원 진단검사의학과	135-710 서울시 강남구 일원본동 50	02-3410-2684	02-3410-0022	
고정민	서울대학교 어린이병원 소아청소년과	110-769 서울시 종로구 대학로 101	02-2072-3570 010-9041-6945	02-743-3455	
고 준	국군 대전병원				
공병구	우리연합소아청소년과	780-949 경주시 용강동 1359-21	054-746-8787		bgped@hanmail.net
구교연	연세의대 세브란스 어린이병원 의학유전학과	120-752 서울시 서대문구 신촌동 134 연세의대 세브란스병원 의학유전학		02-3010-6978	
구미림	소화 아동병원 소아청소년과	140-829 서울시 용산구 서계동 224-32	02-705-9006	02-703-2976	
구본석	하나소아청소년과의원	449-940 용인시 구성읍 보정리 두암2동 822-12	031-202-3113		bskoo@hanafos.com
권순학	경북대학교병원 소아청소년과	700-721 대구광역시 중구 동덕로200	053-420-5714	053-425-6683	
권영세	인하대학교 부속병원 소아청소년과	400-711 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206	032-890-3660	032-890-2844	
권일선	아주대학교의과대학 해부학교실	442-721 경기도 수원시 팔달구 원천동 산5번지	031-219-5034 018-326-6174	031-219-5039	
권혜나	보건복지부 건강증진국 가족건강과	110-793 서울시 종로구 율곡로 75번지 (계동140-2)	02-2023-7539	02-2023-7531	
기미나	연세우리 소아청소년과의원	110-805 서울시 종로구 누하동5-2	02-732-5275		
김경례	성균관대학교 약학부	440-746 경기도 수원시 장단구 천천동 300 약학대학 임상분석실	031-290-7703	031-292-8800	
김경모	울산의대 서울아산병원 소아청소년과	138-736 서울시 송파구 풍납동 338-1	02-3010-3380		
김달현	서울여성병원 소아청소년과	402-859 인천시 남구 주안4동 1534-4	032-230-3881		
김두권	동국대학교 경주병원 소아청소년과	780-150 경상북도 경주시 석장동 1090-1 동국의대 경주병원	054-770-8254	054-770-8318	
김두산	에덴병원 소아청소년과	500-806 광주시 북구 두암2동 822-12	062-260-3434		pedusan@hanmail.net
김문규	한동대학교 선린병원	791-704 경북 포항시 북구 대신동 69-7	054-245-5152		
김문일	마이크로메스 코리아				
김문희	녹십자 의료재단 진단검사의학과	135-960 서울시 강남구 포이동 164-10 녹십자 의료재단	02-578-0131(교130) 019-287-2150	02-578-0161	
김병의	인제대학교 상계백병원 소아청소년과	139-707 서울시 노원구 상계7동 상계백병원	02-950-1071 016-589-6630		
김병주	인제대학교 해운대백병원 소아청소년과	612-030 부산광역시 해안대구 좌동 1435	051-797-0114		
김보선	곰돌이 소아청소년과의원	445-360 경기도 화성시 병점동 259-15 우남프라자 303호	031-234-0029		
김부진	김부진소아청소년과의원	621-917 김해시 어방동 356-8	055-325-4369		thron-tree@hanmail.net
김서정		110-871 종로구 내수동 경희궁의아침 APT 2단지 1004호	031-719-6633 011-713-5576		

성명	직장	주소	전화번호	Fax번호	E-mail
김성미	부산성모병원 소아청소년과	603-838 부산광역시 남구 용호동 538-41	051-933-7984	051-933-7531	
김세영	분당제생병원 소아청소년과	463-774 경기도 성남시 분당구 서현동 255-2	031-779-0279	031-779-0894	
김수진	동국대학교병원				
김수현	기초과학지원연구원				
김수현		437-080 의왕시 내손동 842 삼성래미안에버하인 303-903	031-467-9142		
김숙자	김숙자 소아청소년병원	360-841 충청북도 청주시 흥덕구 운천동 965	043-216-8280/ 215-8289	043-215-8288	
김영래	연세두리 소아청소년과의원	463-808 경기도 성남시 분당구 구미동 24-1 분당현대벤처빌 2층	031-714-5775		
김영애	김스연합 내과 소아청소년의원	446-904 용인시 기흥구 보라동 D4-1 제일프라자 301호	031-274-8331		
김은미	서울삼성병원 영양과	135-710 서울시 강남구 일원본동 50	02-3410-3185	02-3410-3199	
김은아	연세대학교의과대학				
김응석		472-735 경기도 남양주시 와부읍 도곡리 한강우성APT 118-502			beetlbun@nownuri.net
김인호	정화과학기술기상사				
김일수		780-753 경기도 동천동 우방APT 101-1102			
김재복		435-736 경기도 군포시 군내동 백두한양APT 982-1302			
김재영	충남대학교병원 소아청소년과	301-721 대전시 중구 문화로 33	042-280-7252	042-255-3158	
김재호	정화과학기술기상사				
김접수		641-777 창원시 상남동 토월대동APT 114-2202	055-268-7325		jeumsu@hanmail.net
김정심	삼성드림 소아청소년과의원	121-854 서울시 마포구 신수동 66-2 우석빌딩3층	02-730-0098		
김제우	연세우리 소아청소년과의원	135-808 서울시 강남구 개포4동 655-4 메디시스빌딩404호	02-3463-8875		
김종수	아주대학교병원 소아청소년과	442-721 경기도 수원시 팔달구 원천동 산5번지	031-219-5791	031-219-5762	
김종원	성균관대의대 서울삼성병원 진단검사의학과	135-710 서울시 강남구 일원본동 50	02-3410-2705	02-3410-2719	
김종태	김종태 소아청소년과의원	745-883 경상북도 문경시 모전동 872-7	054-555-8555		
김주완	군산우리들소아청소년과의원	573-864 군산시 나운2동 316-12 2층	063-463-1686		pedjw@mdhouse.com
김준호	키즈메디소아청소년과의원	680-812 울산시 남구 무거2동 1550-4 에스마켓 2층	052-277-7797		jun71@hanmail.net
김지영	성균관대의대 서울삼성병원 영양과	135-710 서울시 강남구 일원본동 50	02-3410-6403	02-3410-3199	
김지은	동국대학교병원				
김진경	대구가톨릭대학교병원 소아청소년과	705-718 대구광역시 남구 대명4동 3056-6	053-650-4597	053-622-4240	
김천수	계명대학교 동산의료원	700-712 경북 대구시 중구 동산동 194	053-250-7526	053-250-7783	
김철규		143-190 서울시 광진구 자양동 더샵스타시티 A-2703			
김태완		406-738 인천시 연수구 송도동 송도신도시 현대아파트 111-502	032-876-5288		
김현상	굿모닝소아청소년과의원	130-817 서울시 동대문구 용두동 33-1 홈플러스동대문점 지하2층	016-464-8453 02-957-7550		49687@hanmail.net
김현미	울산대학교병원 소아청소년과	682-714 울산광역시 동구 전하동 290	052-250-7060	052-250-8071	
김현숙	보건복지부 건강증진국 건강정책과	110-793 서울시 종로구 율곡로 75번지 (계동140-2)	02-2023-7530	02-2023-7531	
김현주	희귀질환연맹				

성명	직장	주소	전화번호	Fax번호	E-mail
김형기	김 소아청소년과의원	412-270 경기도 고양시 덕양구 화정동 2블럭 라이프 상가 205호	031-967-9192		
김형래	이화여대 의대 생화학교실	158-056 서울시 양천구 목 6동 이화여대 의대 생화학 교실 403호	02-650-5727	02-650-5791	
김형수	부산의료원 소아청소년과	611-706 부산광역시 연제구 거제2동 1330	051-607-2216	051-607-2216	
김효정					
김홍식	계명대학교 동산의료원 소아청소년과	700-712 대구광역시 중구 동산동 194번지	053-250-7516	053-250-7783	
김희주	서울영재 소아청소년과의원	13-849 서울시 강남구 대치3동 987-14 한도빌딩 203호	02-566-8781		
남상욱	양산부산대학교병원 소아청소년과	602-770 경남 양산시 물금읍 범어리	055-360-2180	055-360-2181	
노혜미	서울대학교 병원 소아과	138-798 서울시 송파구 잠실 7동 우성 APT 27동 707호	02-419-6195	02-760-3717	
류나은	미래아동병원	503-310 광주시 남구 주월동 1250-2	062-620-2500		mjschj@chollian.net
문여옥	포미즈여성병원 소아청소년과	158-808 서울시 양천구 목2동 513	02-2651-7500		
문연숙	삼광의료재단 진단검사의학과	137-887 서울시 서초구 양재1동 9-60 삼안빌딩	02-3497-5132	02-3497-5129	
문전수	전남대학교 병원 소아과	광주직할시 동구 학동 8번지	062-220-6646	062-222-6103	naeun@hitel.net
문정희	아이모메디소아청소년과	730-908 구미시 도량2동 228-1 4층	054-450-2640	02-3410-0043	
문진화		158-754 서울시 양천구 목5동 목동4단지APT 411-505	02-2061-7900		ipedi@hotmail.com
문철진	녹십자의료재단 특수생화학	135-960 서울시 강남구 포이동 164-10	02-578-0131	02-578-0161	
문혜란					
민원기	서울아산병원 진단검사의학과	138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1	02-2224-4503	02-478-0884	
박 익	계명대학교의과대학				
박도심	원광대학교 병원 진단검사의학과	570-170 전라북도 익산시 신용동 344-2	063-850-1541	063-842-3786	
박미정	상계백병원 소아청소년과	139-707 서울시 노원구 상계7동 761-1 상계백병원 소아청소년과	02-950-1071		
박상기	조선대학교 의과대학 소아청소년과	501-717 광주광역시 동구 서석동 588	062-220-3043	062-227-2904	
박셋별		706-776 대구시 수성구 수성동4가 수성태영테시아APT 104-2603			mm824@naver.com
박선미	예쁜 소아청소년과의원	500-814 광주시 북구 두암3동 969-5 모아미래상가 104호	062-262-7775		
박성섭	서울대학교병원 진단검사의학과	110-744 서울시 종로구 연건동 28 서울대학교병원 진단검사의학과	02-760-3206	02-764-6542	
박성식	양산부산대학교병원 소아청소년과	626-770 경남 양산시 물금읍 범어리	055-360-2180		pedstar@hanmail.net
박성원	관동의대 제일병원 소아청소년과	100-380 서울시 목정동 1-19	02-2000-7169	02-2000-7078	swped@naver.com
박순옥	한국에보트주식회사 의료영상사업부	135-735 서울시 강남구 대치동 947-3 삼탄 빌딩 6층	02-3429-9371	02-567-8535	
박순재	LG 화학 미생물학	150-721 서울시 영등포구 여의도 20 LG B/D 동관 16F	02-3773-7803	02-7773-3132	
박은경	연세의대 신촌 세브란스 병원 영양과	120-752 서울시 서대문구 신촌동 134 연세의대 세브란스 병원 영양과	02-361-6956		
박재현	연세꾸러기 소아청소년과의원	406-824 인천시 연수구 462-158 신송빌딩 301호	032-833-7533		
박지혜	선린병원 소아과	791-100 경상북도 포항시 북구 대신동	054-245-5000	054-245-5311	sspark@pusan.ac.kr
박진길	부산위생병원 소아청소년과	602-819 부산광역시 서구 서대신동2가 382	051-600-7714		

성명	직장	주소	전화번호	Fax번호	E-mail
박해정	한양대학교 병원 소아과	133-792 서울시 성동구 행당동 17번지	02-2290-8380, 8296		bgped@hitel.net
배상남		613-010 부산시 수영구 남천동 48-6 21/2	051-625-2300		
배제현	순천향대학교부천병원 영양과	420-853 경기도 부천시 원미구 중동 1174 순천향대학교부천병원	031-621-5751	031-621-5757	
백만정	성균관대학교약학부	440-746 경기도 수원시 장단구 천천동 300	031-290-7743	031-292-8800	
백승우	글로벌	110-350 서울시 종로구 운니동 98-78 가든타워 BD 1803호	02-3673-2367	02-3673-2369	
백영종	한마음소아청소년과의원	740-978 경북 김천시 신음동 783-9	054-436-3175		chickenpox@hanmail.net
서원석	순천향대학교 부천병원 소아청소년과	420-767 경기도 부천시 원미구 중동 1174	032-621-5404	032-621-5596	
서정호	부산대학교 의과대학 소아과		051-240-7248	051-248-6205	bminu@hanmail.net
송규영	서울아산병원 의학과 생화학교실	138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1	02-224-4277	02-224-4182	
송문영	송문영 소아청소년과	134-020 서울시 강동구 천호동 397-3 광호 BD2층	02-470-5575	02-470-5675	
송승미	삼성트림 소아청소년과의원	132-854 서울시 도봉구 방학1동 720-33 도봉월드 304호	02-954-1199		
송운홍					
송재호	미르소아청소년의원	560-852 전주시 완산구 효자동1가 218-6	063-229-0114		
송정환	서울대학교분당병원 진단검사의학과	463-707 경기 성남시 분당구 구미동 300	031-787-7691 019-599-2805	02-764-6542	
송혜경	경북대학교 병원 소아과	700-432 대구광역시 중구 삼택2가 50번지	053-420-5708		pddoc@pednet.co.kr
신광승	신소아청소년과의원	403-023 인천시 부평구 산곡3동 2001아울렛 1층	032-527-5575		ljh3642@hanmail.net
신소영	한국에보트주식회사 식품사업부	135-735 서울시 강남구 대치동 947-3 삼탄 빌딩 6층	02-3429-9357 011-9083-6112		
신영림	순천향대학교 부천병원 소아청소년과	420-767 경기도 부천시 원미구 중동 1174	032-621-5407	032-621-5596	
신용희			02-576-8816 010-9001-8816	02-556-9284	
신윤정		121-040 서울시 마포구 도화동 556 sk허브그린 1209호	02-2055-1136		sks7623@hanmail.net
심계식	경희대학교 동서신의학병원	137-727 서울시 강동구 상일동 149	02-440-6131	02-440-7175	
안경옥		501-797 광주시 서구 금호동 남양APT 101-401			
안영민	을지의대 을지병원 소아청소년과	139-711 서울시 노원구 하계1동 280-1	02-970-8221	02-976-5441	
안혜영	연세한가족의원	437-815 의왕시 삼동 208-3 태광빌딩201호	031-348-8275		
양세원	서울대학교 어린이병원 소아청소년과	110-744 서울시 종로구 대학로101	02-2072-3631	02-743-3455	
양현중	순천향대학교서울병원	140-743 서울시 용산구 대사관길 22	02-709-9580	02-794-5471	
여연경	포천중문의대 분당차병원 소아과	473-070 경기도 성남시 분당구 야탑동 351	031-780-6223	031-780-5239	esthermd@hanmail.net
염도학		406-130 인천시 연수구 동춘동 923 동아금호APT 111-901	032-471-8875		
오필수	한림의대 춘천 성심병원 소아청소년과	200-704 강원도 춘천시 교동 153		033-241-7805	
용환극		134-758 서울시 강동구 성내1동 삼성APT 202-208			
유경화	아주대학교병원 소아청소년과	442-721 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5 아주대학교 병원 소아특수 검사실	031-219-5791	031-219-5762	

성명	직장	주소	전화번호	Fax번호	E-mail
유기숙	이원입상검사센터	138-050 서울시 송파구 방이동 219-8	02-420-0921	02-420-1308	
유재홍	조이소아청소년병원	302-859 대전시 서구 탄방동 672	042-485-2235	041-550-3937	
유지숙	단국대학교병원 소아청소년과	330-715 충남 천안시 동남구 안서동 산16-5	041-550-3938	041-550-3937	
유한옥	울산의대 서울아산병원 의학유전학과	138-736 서울시 송파구 풍납2동 338-1	02-3010-3374 011-738-4695	02-3010-6978	
유혜영	우리청소년과의원	302-122 대전시 서구 둔산2동 1126 시온연합진료 1층	042-382-5252		BOMSEL@hitel.net
윤경식	울지의대 대전을지병원 생화학교실	301-726 대전광역시 중구 목동 24-14	042-259-1082		
윤상태	LG 생명과학	110-062 서울시 종로구 신문로2가 92번지 LG 광화문빌딩	02-3773-0667	02-3773-3132	
윤성옥	녹십자 의료재단 특수생화학	135-960 서울시 강남구 포이동 164-10	02-578-0131(대) 02-573-7377	02-578-0161	
윤신원	국민건강보험공단 일산병원	410-719 경기 고양시 일산동구 백성동 1232	031-900-0259	031-900-0343	
윤여옥	전남대학교 병원 소아과		062-220-6646	062-222-6103	ryu3708@hanmail.net
윤희란	덕성여대 약학대학 생의학분석실 312	132-714 서울시 도봉구 삼양로 144길 33	02-901-8387 010-7170-1990	02-937-1990	
은백린	고려대학교 구로병원 소아청소년과	152-703 서울시 구로구 구로동 80	02-2626-3153	02-2626-1249	
은소희	고려대학교 안산병원	425-707 경기 안산시 단원구 고잔1동 516	031-412-4845		
이경옥	서울임상병리검사센터 (SCL)	140-230 서울시 용산구 동빙고동 7-14	02-7906-180	02-7906-517	
이경원		157-200 서울시 강서구 가양동 가양APT 605-401			
이동곤	조선대학교병원				
이동환	순천향대학교병원 소아청소년과	140-743 서울시 용산구 한남동 657	02-709-9341 010-4721-3621	02-709-9135 02-794-5471	
이문향	삼성서울병원 소아청소년과	135-710 서울시 강남구 일원동 50번지	02-3410-3522	02-3410-0043	
이미자	가족보건복지협회 경기 도지부 진단검사의학과	441-083 경기도 수원시 권선구 매산로3가 126-12	031-256-4644	031-256-5321	
이백희	정진 소아청소년과의원	339-803 충남 연기군 조치원을 원리 7-23	041-865-7733		
이범희	울산의대 서울아산병원 소아청소년과	138-736 서울시 송파구 풍납2동 338-1		02-3010-6978	
이봉미	순천향대학교병원 영양과	140-743 서울시 용산구 한남동 657	02-709-9794	02-709-9796	
이선우	강동성심병원				
이선주	동국대학교 경주병원 소아청소년과	780-350 경상북도 경주시 석장동 1090-1	054-770-8591	054-770-8378	
이선주	계명대의대 동산의료원 소아과	대구광역시 동산동 동산의료원 소아과	053-250-7630	053-250-7783	mirshe@hanmail.net
이성열	글로빌	110-350 서울시 종로구 윤니동 98-78 가든타워 BD 1803호	02-3673-2367	02-3673-2369	
이소영	순천향대학교 부천병원 정신과	420-021 경기도 부천시 원미구 중동 1174	031-621-5233		
이수영	아주대학교 의과대학 소아청소년과	443-721 경기 수원시 영통구 원천동 5	031-219-5164	031-219-5169	
이승민		140-744 서울시 용산구 이촌1동 코오롱APT 102-504			
이연미	서울아산병원 소아청소년과	138-736 서울시 송파구 풍납동 338-1	02-3010-5146 017-393-3828	02-3010-6973	bonbon@amc.seoul.kr
이영석	순천향대학교 서울병원	140-743 서울시 용산구 한남동 657			
이용화	순천향대학교 부천병원 진단검사의학과	420-767 경기도 부천시 원미구 정동 1174			

성명	직장	주소	전화번호	Fax번호	E-mail
이원배	가톨릭의대 부천성모병원 소아청소년과	420-717 경기도 부천시 원미구 소사동 2	032-340-7045	032-340-2673	
이윤진	부산대학교병원				
이은실	영남대학교병원 소아청소년과	705-717 대구광역시 남구 대명동 317-1 영남의대병원	053-620-3534	053-620-3530	
이은하	아주대학교병원 소아청소년과	442-721 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5	031-219-5791	031-219-5762	
이은희	녹십자 의료재단 진단검사의학과	135-260 서울시 강남구 포이동 164-10	02-578-0131(대)	02-578-0161 02-573-7377	
이인규	두정이진병원 소아청소년과	충남 아산시 서북구 두정동 633번지	041-562-2021	041-562-2036	
이인자	대구효성가톨릭대학교 약대	712-702 경상북도 경산시 하양읍 금락리 330번지	054-850-3619	054-850-3602	
이재상					
이정호	서울순천향대학교병원 소아청소년과	140-743 서울시 용산구 한남동 657			
이준화	성균관대학교 마산삼성병원 소아청소년과	630-723 경남 마산시 합성2동 50	055-240-6140	055-20-5554	
이준화		630-723 경남 창원시 마산회원구 합성동 50번지			
이지연	한국보건산업진흥원 품질평가센터				
이지연	원주기독병원				
이지은	인하의대부속병원 소아청소년과	400-711 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206	032-890-3617 017-218-4303	032-890-2844	
이진성	연세의대 세브란스 어린이병원 의학유전학과	120-752 서울시 서대문구 신촌동 134	02-361-5533 017-323-2197	02-393-9118	
이현승	부산대학교 의과대학 소아과		051-240-7248	051-248-6205	
이호영	아이안 소아청소년과의원	420-863 경기도 부천시 원미구 상2동 540-1 삼성홈플러스내 2층	032-321-4215 017-274-8929		
이흥진	한림의대 춘천성심병원 소아청소년과	200-704 강원도 춘천시 교동 153	033-240-5230 019-254-5406	033-241-7805	
인수미	노은예소아청소년과의원	305-330 대전시 유성구 지족동 986-2 옥타브2빌딩 208	042-826-7576		
임동진		142-772 서울시 강북구 수유2동 삼성APT 104-1502	031-593-7131		
임백근	연대원주의과대학 소아청소년과	220-701 강원도 원주시 일산동 162	033-741-1282	033-732-6229	
임혜경	임혜경소아청소년과의원	132-814 서울시 도봉구 도봉1동 563-17	02-3492-2685		playsumi@hanmail.net
정경중	운남푸른소아청소년과의원	506-308 광주시 광산구 운남동 785-1 석경빌딩2층	062-961-7575		implim@hanmail.net
정도석	아이빛소아청소년과의원	151-844 서울시 관악구 청룡동 927-1	02-872-7543		jkjkkj@unitel.co.kr
정민경	한림병원소아청소년과	407-060 인천시 계양구 작전동 900-4	032-540-9074		doctorjds@hanmail.net
정선윤	영남대학교의과대학				
정소정	건국대학교병원 소아청소년과	143-729 서울시 광진구 화양동 4-12	02-2030-7553		
정소희	해맑은연합 소아청소년과의원	560-814 전주시 완산구 평화동1가 708-3 2층	063-237-5577		
정윤숙		530-420 목포시 옥암동 한국아텔리움 105-403	061-280-5533		
정정순	대한가족보건의복지협회	150-046 서울시 영등포구 당산동 121-146	02-2634-7970	02-2636-4177	
정희정	국민의료보험관리공단 일산병원 소아청소년과	411-719 경기도 고양시 일산동구 백석동 1232	031-900-0260	031-900-0343	
조규남	아주대학교병원 소아청소년과	442-721 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지	031-219-5791	031-219-5762	
조민정	인제대학교 부산백병원	614-735 부산시 부산진구 개금동 633-165	051-890-6290		

성명	직장	주소	전화번호	Fax번호	E-mail
조영숙	삼광의료재단	137-130 서울시 서초구 양재동 9-60	02-3497-5100	02-3497-5149	
조완		448-160 용인시 수지구 죽전동 도당마을 대우푸르지오APT 602-1502	031-633-6250		jmkped@hanmail.net
조윤수	연세대의대 신촌 세브란스병원 영양과	120-752 서울시 서대문구 신촌동 134	02-361-6943		
조윤희	한양대학교의과대학 유전학교실	133-792 서울시 성동구 행당동 17	02-2290-8285	02-2298-4857	
조창이		500-110 광주시 북구 문흥동 라인동산APT 204-1201			
조혜정	튼튼소아청소년과의원	122-883 서울시 은평구 신사2동 40-3 2층	02-305-3875		
진동규	성균관대의대 서울삼성병원 소아청소년과	135-710 서울시 강남구 일원동 50	02-3410-3525	02-3410-0043	
차규동	마미안연합 소아청소년과의원	712-802 경상북도 경산시 중방동 849-1	053-813-5151		
채규영	차의과대학분당차병원 소아청소년과	463-712 경기도 성남시 분당구 야탑동 351	031-780-5230	031-780-5239	
채종철	순천향대학교병원 진단검사의학과	140-743 서울시 용산구 한남동 657	010-4232-1073		
천정미	관동의과대학교제일병원 소아청소년과	100-380 서울시 중구 목정동 1-19	02-2000-7274	02-2000-7778	
최규철	우리소아청소년과의원	302-122 대전시 서구 둔산2동 1126 시온연합진료1층	042-382-5252		
최명범	사랑샘 소아청소년과의원	449-935 용인시 처인구 유방동 328-2 해피랜드 307호	031-338-6808		
최봉석	키큰나무 소아청소년과의원	506-054 광주시 광산구 월곡동 683-5 소진빌딩 3층	062-954-5004		
최선정	아주대학교병원 영양팀	442-721 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5	031-219-5702	031-219-5701	
최유경	샘소아청소년과의원	437-813 경기도 의왕시 상동 170-48 2층	031-416-0140		bomsel@hanmail.net
최재홍	보부 양행				
최지영	㈜녹십자 경영컨설팅				
최진호	울산의대 서울아산병원 소아청소년과	138-736 서울시 송파구 풍납2동 338-1	017-220-4845	02-3010-6978	
최태윤	순천향대학교병원 진단검사의학과	140-743 서울시 용산구 한남동 657	02-709-9425	02-790-5820	
하승희	소중한1 소아청소년과의원	641-839 부산광역시 부산진구 부암3동 504 성우빌딩3층	051-818-7575		
하월규	매일유업 중앙연구소		031-660-9133	031-668-0247	
한승규	미즈메디병원 소아청소년과의원	157-723 서울시 강서구 내발산1동 701-4	02-2007-1000		
한승표	우리아동 소아청소년과의원	502-858 광주시 서구 금호동 795-7	062-670-7000		sdjichoi1230@hanmail.net
한시훈	Sihoun Hahn, MD, PhD Professor, Dept of Pediatrics	University of Washington School of Medicine 4800 Sand Point Way, NEA6901 Seattle WA98105	206-987-7610		
한영자	연대 보건대학원		02-355-8003 010-3269-1340		
한형곤		410-716 경기도 고양시 일산동구 마두2동 783 강촌마을 2단지 한신APT			gkstmdvy@pediatrics.or.kr
허 년	군산우리들 소아청소년과의원	573-864 군산시 나운2동 316-12 2층	063-468-3333		
홍광선	건강관리협회		02-2601-6141-5	02-690-4905	kah6144@yahoo.co.kr
홍금석	대한가족복지협회대전충남 진단검사의학과	301-120 대전광역시 중구 오류동 709-9	042-525-7161	042-532-1276	
홍성현	녹십자 의료재단 특수생화학	135-960 서울시 강남구 포이동 164-10	02-578-0131 (180)	02-578-0161 02-573-7377	

성명	직장	주소	전화번호	Fax번호	E-mail
홍용희	성애병원 소아청소년과	150-960 서울시 영등포구 신길1동 451-5	02-840-7220 011-493-3143	02-840-7755	
홍인희	대구의료원 소아청소년과	703-713 대구광역시 서구 중리동 1162번지	053-560-7243		
홍자현	도담도담 소아청소년과의원	302-714 대전시 서구 둔산2동 갤러리아 타임월드 별관4층	042-477-9717		robohan67@chol.com
황민호	황민호 연합소아청소년과의원	718-844 경북 칠곡군 북삼면 인평리 1088-5 대구은행	054-972-7588		
황은미	일동후디스 고객센터	143-712 서울시 광진구 구의동 216-8	02-2049-2280 016-218-5911	02-3675-6291	

논문 심사 규정

1. 원고는 학회 홈페이지 논문투고심사 시스템을 통해 온라인으로 투고한다.
2. 간행위원회는 투고된 원고의 투고 규정 준수 여부를 확인하고 규정에 맞지 않는 원고를 반송한다.
3. 간행위원회는 투고 규정을 준수한 원고의 제1저자에게 원고의 접수를 통지한다.
4. 간행위원회는 접수된 원고의 심사를 2명의 심사위원에게 위촉한다.
5. 위촉된 심사위원이 원고를 검토한 후 심사할 수 없다고 판단한 경우에는 즉시 심사 불가의 사유를 밝히고 회신해야 한다.
6. 심사위원들은 원고를 심사한 후 ① [게재] ② [수정 후 게재] ③ [수정 후 재심사] ④ [게재 불가] 중의 하나로 판정하고 심사결과표를 작성한다. 심사 결과를 [수정 후 게재], [수정 후 재심사], 혹은 [게재 불가]로 판정한 심사위원은 반드시 심사 의견을 함께 제시해야 한다.
7. 투고된 원고의 내용은 저자의 지적 재산으로 심사위원들과 간행위원회 내부에서만 검토되어야 하고 출판 전에 외부에 공개되어서는 안 된다.
8. 간행위원장은 심사위원들의 심사결과를 종합하여 ① [게재] ② [수정 후 게재] ③ [수정 후 재심사] ④ [게재 불가] 중의 하나로 1차 심사의 총평을 하여 저자에게 통지한다. 저자에게 심사위원의 신분은 알리지 않는다.
9. 1차 심사 결과 수정이 필요하다는 판정 ([수정 후 게재] 혹은 [수정 후 재심사])을 받은 원고의 저자는 심사 의견을 참고하여 원고를 수정, 보완한 후 원고투고심사 시스템의 [수정논문투고]를 통해 1차수정 원고와 심사답변서를 제출한다. 저자는 심사답변서에서 심사 의견을 제시한 모든 심사위원들의 개별 심사 의견에 대해 각각 자세히 답변하여야 한다.
10. 1차 심사 결과 [수정 후 게재]로 판정 받은 원고의 1차 수정 원고와 심사답변서는 간행위원장이 검토한 뒤 ① [게재] ② [추가 수정 후 게재] 중의 하나로 판정하고 저자에게 통지한다.
11. 1차 심사 결과 [수정 후 재심사]로 판정한 심사위원(들)은 수정 원고와 심사답변서를 다시 심사한 후 ① [게재] ② [수정 후 게재] ③ [수정 후 재심사] ④ [게재 불가] 중의 하나로 다시 판정하고 심사결과표를 작성한다. 2차 심사 결과를 [수정 후 게재], [수정 후 재심사], 혹은 [게재 불가]로 판정한 심사 위원은 반드시 2차 심사 의견을 제시하여야 한다.
12. 간행위원장은 심사 위원들의 2차 심사결과를 종합하여 ① [게재] ② [수정 후 게재] ③ [수정 후 재심사] ④ [게재 불가] 중의 하나로 2차 심사 총평을 하고 저자에게 통지한다.
13. 2차 심사 결과 수정이 필요하다는 판정 ([수정 후 게재] 혹은 [수정 후 재심사])을 받은 원고의 저자는 2차 심사 의견을 참고하여 원고를 다시 수정, 보완한 후 학회 원고투고심사 시스템의 [수정논문투고]를 통해 2차 수정 원고와 심사답변서를 제출한다.
14. 3차 심사 이후에 계속되는 심사 절차는 2차 심사에서와 같다.
15. 심사 결과 [게재]로 판정 받은 원고의 저자는 한글 및 영문 저자명과 소속, 책임저자의 성명, 우편번호, 주소, 전화번호, 팩스번호 및 전자우편주소, 필요한 경우에는 요약 제목 (Running title)과 수혜연구비 등을 기재한 표지를 원고 앞에 삽입한 최종 원고를 작성하여 학회 원고투고심사 시스템의 [최종논문투고]를 통해 제출한다. 또 [저작권 인계동의서]를 작성하여 우편이나 팩스로 간행위원회로 보낸다.
16. 접수된 최종 원고는 출판사로 전달되어 인쇄된다.
17. 간행위원회는 심사 후 [게재]의 판정을 받은 원고의 저자가 요청하는 경우 [게재예정증명서]를 발행한다.

대한유전성대사질환학회 연구출판윤리규정

2011년 6월 21일 개정

제 1 장 총 칙

제 1 조 (목적) 본 연구출판윤리규정은 대한유전성대사질환학회에서 발간하는 학술지 대한유전성대사질환학회지 <영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases>에 연구 결과를 게재하고자 논문 등을 제출하거나, 이를 심사, 평가, 출판할 때, 연구·출판의 부정 행위를 방지하고 윤리성을 확보하는데 필요한 연구자 및 심사자의 역할과 책임에 관한 원칙과 방향을 제시함을 목적으로 한다.

제 2 조 (적용 대상) 본 규정은 대한유전성대사질환학회지 <영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases>에 제출된 원저, 증례 보고, 기고문, 편지, 기타 관련 자료 및 제반 문건을 대상으로 한다.

제 2 장 용어 정의

제 1 조 (용어의 정의)

제 1 항. 연구 윤리(research ethics): 연구 수행에서 연구 진실성과 관련된 윤리로 포괄적으로 출판 윤리도 포함되며, 날조 및 변조와 표절에 관한 사항, 생명 윤리와 동의서에 관한 사항, 자료의 분석과 표현에 관한 사항을 포함

제 2 항. 출판 윤리(publication ethics): 연구 결과물의 출판 진실성과 관련된 윤리로 저자됨, 이해 관계, 중복 출판, 심사와 편집 과정에서의 윤리 사항 등을 포함

제 3 항. 날조(fabrication): 존재하지 않는 기록을 의도적으로 만들어 내는 것

제 4 항. 변조(falsification): 연구를 시행하여 얻은 자료를 선택적으로 변경하거나 자료의 통계 분석에서 불확실한 것을 그릇되게 설명하는 것

제 5 항. 이중(중복)게재(duplicate or redundant or overlapping publication): 이미 출판된 논문과 상당 부분이 겹치는 내용을 다시 출판하는 경우로 자기표절, 분할출간, 덧붙이기 출간도 포함되며, 이차게재와는 다른 개념임

제 6 항. 덧붙이기출간(imalas publication): 출판된 논문에 증례 수를 늘려 같은 결론의 논문으로 출간하는 경우로 이중게재의 일종으로 간주함

제 7 항. 분할 출간(salami publication): 일련의 연구를 수행하고 최소 출판 단위로 나누어 두 편 이상으로 논문을 출간하는 경우로 이중 게재의 일종으로 간주함

제 8 항. 자기 표절(self-plagiarism): 이미 출판된 자기 논문의 내용 일부, 표, 그림 등을 출처를 밝히지 않고 사용하는 경우로 이중 게재의 일종으로 간주함

제 9 항. 표절(plagiarism): 타인의 아이디어, 방법, 결과물, 문장 등을 적절한 인용이나 승인 없이 도용하는 행위

제10 항. 이차 게재 또는 이차 출판(secondary publication): 비슷한 연구 결과물을 서로 다른 출판물에 이중 게재를 하는 것을 말하며, 이중 게재와 달리 '생의학 학술지에 투고하는 원고의 통일 양식'에 기술된 아래의 6가지 조건을 만족하는 경우에 한함

1) 저자는 원전을 출판한 학술지 편집인과 이차출판을 하려는 학술지 편집인 양쪽의 승인을 받아야 한다. 이차출판을 하려는 학술지 편집인은 원전의 복사물, 별쇄본 또는 원고 그 자체를 갖고 있어야 한다.

2) 원전을 출판한 학술지의 선취권(先取權, priority)을 존중하여야 하며, 가능한 한 일차출판과 이차출판 사이에 (양쪽 편집인이 타협하여 양해하지 않는 한) 최소 일주일 이상 간격을 두는 것이 좋다.

- 3) 이차출판을 하는 학술지는 원전 학술지와 다른 독자층을 대상으로 하여야 한다. 이 경우 축약판(縮約版, abbreviated version)으로 충분할 수도 있다.
 - 4) 이차출판한 논문은 원전의 자료와 해석을 성실하게 그대로 반영하여야 한다.
 - 5) 이차출판한 논문의 표제지(title page)의 각주(脚註, footnote)에 이 논문 전부 혹은 일부가 이미 출판되었음을 독자, 상호심사자, 색인초록기관이 알 수 있도록 명시하고 원전을 기록하여야 한다. 각주의 예문: "이 논문은 [학술지명, 자세한 서지사항 자료]에 일차 발표된 연구에 기초하고 있다". 이차출판 승인비용은 무료이다. 이차출판 논문 제목에 그 것이 이차출판이라는 내용이 삽입되어야 한다.
 - 6) 미국국립의학도서관은 번역본이 이차출판이라고 인정하지 않으며 원 논문이 학술지에 출간되어 메드라인(MEDLINE)에 색인되어 있었을 때 번역본을 다시 등재하지 않는다.
- 제11 항. 이해관계(conflict of interest): 논문의 출판과 관련된 사람 또는 기관이 특정 논문에 재정적인 이익이 걸려 있거나 사적인 특별한 관련이 있는 경우
- 제12 항. 저자됨(authorship): 출판하는 논문의 연구에 실제적인 지적 공헌을 한 사람
- 제13 항. 논문 철회(withdrawal): 저자가 제출한 논문의 문제점을 인정하고 자진하여 취소하는 경우로 학술지에 이미 게재되어 발간된 경우에는 사용할 수 없음
- 제14 항. 논문 취소(retraction): 출판된 논문에서 과학적인 부정 행위나 심각한 오류가 발견되어 향후 연구 자료로 활용되지 않도록 논문을 관련 데이터에서 삭제하고 연구 업적으로 인정하지 않는 것을 말함

제 3 장 연구 윤리

제 3 조 (날조, 변조, 표절) 연구자는 자신이 대한유전성대사질환학회지 <영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases>에 제출한 연구 논문, 기고문, 편지 등의 문헌들이 날조, 변조, 표절 등과 같은 연구 윤리에 위반 사항이 없도록 하여야 한다.

제 4 조 (윤리심의위원회) 인간과 관계된 모든 연구는 연구를 시작하기 전에 독립적인 연구윤리심의위원회(IRB)에서 연구계획서를 심의 받은 후 진행하여야 하며 이를 제출된 논문에 기술하는 것을 원칙으로 한다. 동물 실험과 관련된 모든 연구는 IRB 심사를 받았거나 동물실험에 관련된 국내, 국외의 실험 지침을 따랐는지 원고에 기술하여야 한다.

제 4 장 출판 윤리

제 5 조 (저자됨)

- 제 1 항. 간행위원회는 부당한 논문 저자 표시에 대한 의혹이 있거나, 부정에 관한 제보가 들어왔을 때, 나열한 저자들이 연구에서 무엇을 하였는지 요구할 수 있다.
- 제 2 항. 학술지 게재를 허가 한 후 '저자 추가' 또는 '저자 삭제'를 요구하는 경우 간행위원회는 해당 저자가 논문에서 어떤 역할을 하였는지를 밝히는 문건과 기존 저자들의 동의서를 요구할 수 있다.

제 6 조 (이해 관계) 연구자는 해당 연구에 영향을 끼친 재정적인 지원을 비롯하여 사적으로 특별한 이해 관련이 있는 경우 이를 밝혀야 한다.

제 7 조 (중복 출판과 오류)

- 제 1 항. 연구자는 논문을 제출할 때 이 논문이 다른 잡지에 실리지 않았고 논문이 채택된 후에도 다른 잡지에 제출하지 않을 것임을 밝혀야 한다.
- 제 2 항. 연구자는 이차 게재를 요구하고자 하는 경우 간행위원회에 이를 먼저 밝혀야 한다. 이차 게재 이외의 이중 게재는 허용되지 않는다.
- 제 3 항. 허용되지 않는 이중 게재에는 '덧붙이기 출간', '자기 표절', '분할 출간'이 포함된다.

제 4 항. 연구자는 자신의 논문에서 오류를 발견하였을 경우 내용 수정을 요청하여야 하며, 심각한 오류를 발견한 경우에는 논문이 게재되기 전에 논문 철회를 하여야 한다.

제 5 장 심사자 윤리

제 8 조 (심사자 윤리)

제 1 항. 심사자는 간행위원과 전문심사자(peer reviewer)를 모두 포함한다.

제 2 항. 심사자는 전문 지식인으로서의 논문 연구자의 독립성을 인정해 주어야 한다.

제 3 항. 간행위원은 독자, 저자 또는 전문심사자에게 보내는 편지나 전자 우편을 최대한 정중하고, 간략하고, 명확하게 써야 하며, 게재 거부를 통지할 때도 그것이 저자 개인을 평가하는 것이 아니라 해당 원고가 본 학술지 게재에 적합한지 여부를 평가한 결과라는 점을 정중하게 지적하고 저자도 이를 받아들일 수 있도록 하여야 한다.

제 4 항. 심사자는 의뢰 받은 논문을 심사규정이 정한 기간 내에 성실하게 평가하고 평가결과를 위원회에 통보하여야 한다.

제 5 항. 심사자의 부정 행위가 확인되었을 때 간행위원장은 일정 기간 본 학회지 투고의 금지, 심사 및 편집에 관한 업무에서 축출 조치 등을 시행할 수 있다.

제 9 조 (이해 관계)

제 1 항. 심사자는 심사 의뢰 받은 논문을 이해관계를 떠나 공정하게 평가하여야 하며, 충분한 근거를 명시하여 평가 결과를 기술하여야 한다.

제 2 항. 심사자의 논문 심사에 영향을 주는 이해관계는 재정적인 관계, 이익 경쟁과 같은 사적인 관계, 연구 경쟁과 지적인 관심사가 있다. 이를 반드시 고지하여야 한다.

제 3 항. 간행위원이나 전문심사자 중의 누구라도 직접적인 이해관계에 연루된 논문이 있는 경우 판정에 관여하지 않아야 한다.

제 10 조 (심사 의뢰) 전문 심사자에게 원고를 의뢰할 때 전문심사자가 해당 원고 또는 저자와 이해관계가 있을 때 어떻게 처신해야 하는지 미리 알려주어야 한다.

제 11 조 (비밀 서약)

제 1 항. 심사자는 심사 대상 논문에 대해 비밀을 지켜야 한다. 논문 평가를 위해 조언을 구하는 경우가 아니라면 다른 사람에게 보여주거나 논의하지 말아야 한다.

제 2 항. 간행위원은 윤리 위반에 대한 신고자의 신분을 외부에 공개하지 말아야 한다.

제 3 항. 윤리 위반에 대한 공식적인 결정 이외에 연구자 신분과 결정 과정에 대하여 외부에 공개하지 말아야 한다.

제 6 장 윤리 위반에 대한 처리

제 12 조 (소집과 의결)

제 1 항. 연구 윤리 또는 출판 윤리 위반을 인지하거나 제보가 있을 경우 간행위원장은 간행위원회를 소집하여야 한다.

제 2 항. 간행위원회의 결정은 재적위원 1/2 이상의 참석으로 성립하며, 출석위원 과반수의 찬성으로 의결한다.

제 3 항. 윤리 위반과 이해 관계가 얽혀있는 위원이 있으면 의견을 개진할 수는 있지만 관련된 사항의 결정 과정에 참여할 수 없다.

제 13 조 (심사)

제 1 항. 연구 윤리 위반 사항이 의심되는 경우, 이에 대한 검증 책임은 해당 연구가 수행될 당시 연구자의 소속 연구기관에 있으므로 간행위원회의 결정사항으로 해당 연구기관에 직접 조사를 수행해 줄 것을 요청할 수 있다.

제 2 항. 출판 윤리가 의심스러운 경우, 관련 자료를 취합하여 윤리 위반여부를 판단하여야 하며 징계가 필요하다고 여겨지는 경우 연구자에게 소명의 기회를 주어야 한다.

제 14 조 (소명)

제 1 항. 윤리 위반사항에 대한 결정에 앞서 간행위원회는 연구자로부터 최소한 한차례 이상의 소명의 기회를 주어야 한다. 이는 ‘비공개 참석 소명’ 또는 문서로 할 수 있다.

제 2 항. ‘비공개적 참석 소명’시 간행위원회는 해당 연구자의 신분이나 진행 상황에 대해 비밀을 유지하고 외부에 공개하지 않는다.

제 3 항. 소명의 기회를 거부하는 경우, 한차례 더 기회를 주어야 하며 이후로도 거부하는 경우 간행위원회는 위반에 대한 결정을 내릴 수 있다.

제 15 조 (결정 반복) 간행위원회는 소명 이후 위원회의 결정의 반복 여부를 결정한다.

제 16 조 (자료 보관) 간행위원회는 결정 후 이와 관련된 모든 자료와 회의록을 결정일로부터 5년간 보관하여야 한다.

제 17 조 (조치, 징계) 간행위원회는 연구자의 부정 행위의 정도에 따라 다음과 같은 다양한 수위의 결정을 내릴 수 있다.

- 교육적 내용을 담은 서한 발송
- 소속 기관장이나 연구비 지원기관에 공식 서한 발송
- 대한유전성대사질환학회지 <영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases>에 중복 출판이나 부정행위에 대한 공지의 글 발표
- 대한유전성대사질환학회지 <영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases>에 부정 행위 전모에 대한 간행위원장의 글 발표
- 부정 행위 책임이 있는 개인, 단위 및 기관에 대해 일정 기간 투고 금지
- 해당 논문의 공식적 철회 혹은 취소
- 타 학술지 편집인 및 색인기관에 통보
- 다른 조사와 조치를 취할 수 있는 기관에 보고

제 18 조 (보고) 간행위원회는 결정된 의결 사항에 대하여, 모든 근거와 증거를 포함하여 이를 연구출판윤리위원회에 즉시 보고하여야 한다.

제 7 장 연구출판윤리위원회

제 18 조 (구성) 연구출판윤리위원회의 구성은 대한유전성대사질환학 회장을 위원장으로 하며, 간행이사과 간행위원 및 대한유전성대사질환학 이사 중 선임하여 5인 이상으로 구성한다.

제 19 조 (의결 사항)

제 1 항. 연구출판윤리위원회는 연구 윤리의 위반과 관련하여 신고되거나 인지한 내용에 대하여 위반 내용을 독립적 지위에서 심의하여 해당 논문 및 연구자에 대한 징계 조치를 최종 결정한다.

제 2 항. 연구출판윤리위원회의 의결 사항은 위원 과반수 이상으로 처리되되, 해당 연구자에게 위원회의 결정에 대한 최종 소명 기회 부여를 검토할 수 있다.

제 3 항. 연구출판윤리위원회는 회의 내용을 회의록으로 작성하여 보관한다.

제 4 항. 연구출판윤리위원회의 의결 사항은 대한유전성대사질환학회에 최종 보고서로 제출하여야 하며, 보고서에는 심의 위촉 내용, 부정 행위의 내용, 위원의 명단과 의결 절차, 결정 사항의 근거 및 관련 증거, 심의 대상연구자의 소명 및 처리 절차가 포함된다.

제 8 장 부 칙

1. 본 규정의 개정 또는 폐지는 대한유전성대사질환학회 회칙 개정 절차에 준하여 시행한다.
2. 본 규정에 명시되지 않은 사항은 간행위원회의 심의, 결정에 따른다.
3. 본 규정은 2011년 6월 21일부터 시행한다.

투 고 규 정

2015년 4월 30일 재개정

1. 일반 지침

- 1) 대한유전성대사질환학회지 (영문명 Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Diseases 영문 약칭 J Korean Soc Inher Metab Dis)는 대한유전성대사질환학회의 공식 학술잡지로 연 3회 (4월 30일, 8월 31일, 12월 31일) 발간한다.
- 2) 원고의 종류는 유전성대사질환과 관련된 원저, 증례보고, 단신 및 학회에서 청탁한 종설 등으로 한다.
- 3) 원고는 한글 또는 영문으로 작성한다. 한글 원고는 한글 표기가 원칙이며 맞춤법과 띄어쓰기를 정확히 한다. 의학용어는 대한의사협회 발행 [의학용어집]에 따른다. 영문 원고나 영문 초록은 사전에 올바른 영어로 감수 받아야 한다.
- 4) 고유명사, 약품명, 단위, 적절한 한글 번역이 없는 의학 용어 등은 영문으로 직접 표기한다. 한글만으로 의미의 전달이 어려운 의학 용어는 처음 사용할 때 괄호 안에 원어를 표기한 후 사용한다. 영문은 지명, 인명 등 대문자가 필요한 경우를 제외하고는 소문자를 사용한다.
- 5) 영문 약어는 최소화한다. 영문 약어를 처음 사용할 때에는 줄이지 않은 말을 쓰고 괄호 안에 약어를 기입한 다음부터 약어만 사용한다.
- 6) 숫자는 아라비아 숫자, 도량형은 미터법, 검사실 수치는 international system of unit (SI 단위)를 따르는 것을 원칙으로 한다.
- 7) 미생물의 종속명은 이탤릭체로 표기하며 처음 표기할 때에는 전체 이름(예: Echerichia coli)을 그 다음부터는 속명(예: E. coli)을 쓴다.
- 8) 원저는 학회지 10쪽 이내를 권장하며, 증례보고는 5쪽 이내로 한다. (학회지 1쪽에는 글자만 포함할 경우 한글 약 2,000 자가 들어간다.)
- 9) 심사용 원고 본문에는 저자나 그 소속 기관을 추정할 수 있는 기술 (예를 들어 병원, 학교 혹은 연구소의 이름이나 소재지)을 하지 않는다. 반드시 필요한 경우에는 “○○ 병원” 혹은 “XX시 지역” 등으로 표시하였다가 게재 승인을 얻은 후 교정에서 수정한다.
- 10) 모든 표와 그림(또는 사진)은 원작이어야 하며, 원작이 아닌 표나 그림(또는 사진)은 원작자의 승인을 받고 이 사실을 명기한 경우에만 허용된다.
- 11) 기타 사항은 “연구출판윤리규정”을 따른다.

2. 원고의 구성

- 1) 원저 (한글) : ① 표지 ② 영어 초록 및 색인 ③ 한글 제목과 서론 ④ 대상 및 방법 ⑤ 결과 ⑥ 고찰 ⑦ 감사의 글 ⑧ 한글 요약 ⑨ 참고문헌 ⑩ 표 ⑪ 그림(사진) 설명
(영문) : ① Title page ② Abstract and Key Word ③ Title and Introduction ④ Materials and Methods ⑤ Results ⑥ Discussion ⑦ Acknowledgements ⑧ 한글 요약(논문제목, 저자명, 소속기관명) ⑨ References ⑩ Tables ⑪ Figures Legends
- 2) 증례보고 (한글) : ① 표지 ② 영문초록 및 색인 ③ 한글 제목과 서론 ④ 증례 ⑤ 고찰 ⑥ 한글요약 ⑦ 참고문헌 ⑧ 표 ⑨ 그림 설명
(영문) : ① Title page ② Abstract ③ Title and Introduction ④ Case ⑤ Discussion ⑥ 한글요약 ⑦ References ⑧ Tables ⑩ Figure Legends
- 3) 단신 (Brief communication 혹은 Letter) : 서론, 방법 등의 구분 없이 계속된 형태로 작성하며 표나 그림은 2개 이내로 하고 참고문헌은 10개 이내로 한다.

3. 표 지

- 1) 표지는 첫 장에 따로 작성한다.
- 2) 한글논문의 경우 논문제목, 저자명, 소속기관명 및 요약제목을 기재한다. 하단에 책임저자의 성명, 주소, 소속, 전화번호, FAX번호, E mail주소, 연구비수혜여부와 발표여부를 표기한다.
- 3) 영문 논문의 경우 Full title, Author's names, Academic degrees, and affiliations 순으로 표기하며, 표지 하단에 Name, complete address, fax number, telephone number, and e-mail address for correspondence and reprints 등을 기록한다.
- 4) 한글 제목이 30자가 넘거나 영어 제목이 12 단어를 넘을 때에는 간추린 제목을 첨부한다.

4. 영문 초록

- 1) 한글 제목과 일치하는 영문 제목을 기재한다. 처음 투고시 영문 저자명과 영문 소속 기관명은 투고 원고 본문에 기재하지 않으며, 게재 승인 후 영문 저자명과 영문 소속 기관명을 기입하여 제출한다.
- 2) 원저의 경우 ① Purpose, ② Methods ③ Results ④ Conclusion의 네 문단으로 작성하며 전체 250단어 이내로 한다.
- 3) 종설과 증례보고의 영문초록은 서술형으로 250단어 이내로 작성한다.
- 4) 영문초록에는 각주나 표를 삽입하거나 참고문헌을 인용하지 않는다.
- 5) 색인(Key words)은 중요한 단어 3-10개를 선정하되 Index Medicus의 MeSH heading (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>)에 있는 단어를 쓰는 것을 원칙으로 하며 영문 초록 하단에 첫 글자를 대문자로 기재한다.

5. 제목, 서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰

- 1) 서론 상단에 논문의 제목을 기재한다. 제목은 논문 내용을 토대로 구체적으로 기술한다. 한글제목이 20자 이상인 경우에는 별도의 요약제목을 기재한다. 저자명과 소속기관명은 투고 원고 본문에 기재하지 않으며, 게재 승인 후 원고에 저자명과 소속기관명을 기입하여 제출한다.
- 2) 서론에는 논문의 목적이 분명히 기술되어야 한다.
- 3) 대상 및 방법은 독자가 연구를 다시 해 볼 수 있도록 상세히 기술한다. 저자나 소속 기관명을 추정할 수 있는 내용(예를 들어 연구 수행 병원, 학교 혹은 연구소의 이름이나 소재지)을 기술해서는 안 되며 반드시 필요한 경우에만 “○○ 병원” 등으로 표시하였다가 게재 승인을 얻은 후 교정에서 수정한다. 기계, 시약 및 약품에는 제조 회사, 도시 및 국가를 괄호 안에 표시한다.
- 4) 결과는 명료하게 정리하고 P 값을 표시할 때 이탤릭체 대문자로 쓰며 $P<0.01$ 또는 $P=0.004$ 등으로 표기한다.
- 5) 고찰은 논문의 내용과 관계된 것만 기술한다.
- 6) 논문에 인용되는 참고문헌의 번호는 원고의 해당 위치에 위첨자로 표기한다. 한글 참고문헌의 한국인 저자명도 단독저자의 경우 “Kim11은...”, 2인 공저의 경우 “Park과 Lee5는...”, 3인 이상 공저의 경우 “Choi 등⁸⁾의...”와 같이 영문으로 기재한다. 한꺼번에 여러 개의 참고문헌을 인용하는 경우 인용번호가 연속되면 “...로 알려져 있다⁹⁻¹²⁾”로, 인용번호가 떨어져 있으면 “...라고 주장하였다^{4, 7)}” 또는 “...라고 한다^{7-9, 13)}”으로 기재한다.

6. 한글 요약

- 1) 원저의 경우 목적, 방법, 결과, 결론의 규정된 형식으로 작성하고 800자 이내여야 한다.
- 2) 증례보고의 경우 서술형으로 작성한다.
- 3) 저자나 소속 기관명을 추정할 수 있는 내용을 기술하지 않는다.
- 4) 본문에 사용된 약어는 한글요약에서 그대로 사용한다.

7. 감사의 글

감사의 글을 한글 요약 다음에 넣을 수 있다.

8. 참고문헌

- 1) 본문에서의 인용순서대로 아라비아 숫자 번호를 부여하고 그 순서대로 나열한다.
- 2) KoreaMed (<http://www.koreamed.org>)와 KMBase (<http://kmbase.medric.or.kr/>)의 검색으로 관련 된 국내 문헌을 빠짐없이 인용하되, 모든 참고문헌은 영문으로 기재한다(한국어와 일본어 문헌도 반드시 영문으로 표기한다).
- 3) 저자명은 성 뒤에 생략부호 없이 이름의 약자만 기재한다. 공저자는 모두 기재하나 7명 이상인 경우는 6명까지만 기재하고 'et al.'로 기재한다.
- 4) 첫 자, 고유명사, 약자를 제외한 참고문헌의 논문 제목은 소문자로 기재한다.
- 5) 학술지명은 Index Medicus에 기재된 약자를 사용한다.
- 6) 참고문헌의 숫자는 원저는 40개 이내, 증례 보고는 20개 이내로 한다.
- 7) 참고 문헌의 표기 양식은 다음과 같다.
 - ① 정기 학술지 논문: 저자명. 제목. 잡지명 발행년도;권수(부록):면수.
Rittig S, Schaumburg H, Schmidt F, Hunsballe JM, Hansen AF, Kirk J, et al. Long-term studies of water balance in patients with nocturnal enuresis. Scand J Urol Nephrol 1997;31(Suppl 183):25-9.
 - ② 단행본: 저자명. 도서명. 판수. 도시:출판사, 발행년도:면수.
Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th ed. New York : McGraw-Hill, 2001:535-50.
 - ③ 단행본의 장(chapter) : 장 저자명. 장 제목. In : 도서 편찬인명, editors. 도서명. 판수. 도시: 출판사, 발행년도:면수.
Bergstein JM. Structure and function of the kidney. In : Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1996:1480-3.
 - ④ 기타 참고문헌: '소아과' 투고 규정이나 Vancouver 형식 (BMJ 1991;302:338-41)에 따른다.

9. 표

- 1) 표는 본문 중간에 삽입하지 않고 원고의 마지막 부분 (그림 설명의 앞)에 한 페이지에 한 개씩 영문으로 작성한다.
- 2) 모든 표는 본문의 해당 부분에서 반드시 한 번 이상 인용하여야 하며 인용된 순서대로 번호를 부여하고 Table 1과 같이 부여한다.
- 3) 표의 제목은 표의 상단에 절과 구의 형태로 기술하며 명사와 형용사는 첫 자를 대문자로 하고 약어는 사용하지 않는다.
- 4) 표 내에는 수직선을 사용하지 않는다.
- 5) 표에 약어를 사용할 때에는 표 하단에 각주로 표시한다. 각주의 표시는 *, †, ‡, §, ||, ¶, ** 등으로 표시한다.

10. 그림(사진 포함)

- 1) 그림(사진)은 원고 문서 파일과 별도의 MS Power point 파일로 작성한다.
- 2) 모든 그림은 본문의 해당 부분에서 반드시 한 번 이상 인용하여야 하며 인용된 순서대로 번호를 부여하고 그림의 좌하단에 Fig. 1로 표기한다.
- 3) 같은 번호에 2개 이상의 그림이 있는 경우 Fig. 4A, Fig. 4B와 같이 표기한다.
- 4) 한 원고의 모든 그림을 하나의 MS Power point 파일에 그림 번호의 순서대로 저장한다.
- 5) 그림(사진) 파일은 충분히 선명한 화질로 저장된 것이어야 하며 사진의 경우 화소 수 1280×960 pixel 이상을 권장한다. 간행위원회는 심사에 부적당한 그림이나 사진 파일이 첨부된 원고를 반송할 수 있다.

11. 그림(사진 포함) 설명(Figure Legends)

- 1) 그림(사진 포함) 설명은 본문 중간에 삽입하지 않고 원고의 가장 마지막에 영문으로 작성한다.

- 2) 그림 설명은 완전한 영문 문장으로 화살표 등을 사용하여 자세히 설명한다. 조직 현미경 사진의 경우 염색법과배율을 표시한다.
- 3) 그림에서 사용된 모든 약자는 해당 번호의 그림 설명 하단에서 설명한다

12. 원고의 제출

- 1) 원고를 제출하기 전에 [저자점검표]를 이용하여 원고가 투고 규정에 적합한지를 반드시 확인한다.
- 2) 원고는 학회 홈페이지 (<http://www.ksimd.org>)의 [온라인 논문 투고/심사]-[신규논문투고]를 통해 온라인으로 제출한다.
- 3) 원고의 투고 후의 심사 절차는 원고 심사규정에 따른다.

13. 논문게재료 및 별책

- 1) 원저 또는 증례보고는 소정의 게재료를 받는다.
- 2) 특수 인쇄를 필요로 할 때에는 그 비용을 저자가 부담한다.
- 3) 별책은 1차 교정 시에 필요한 부수를 청구하며 제작 비용은 저자가 부담한다.

14. 저작권

- 1) 본 학회지에 투고되는 모든 원고는 국내외의 저작권법에 저촉되지 않아야 한다.
- 2) 본 학회지에 게재된 논문의 저작권은 대한유전성대사질환학회가 소유한다.

15. 연구출판윤리 원칙 및 규정

1) 연구출판윤리 원칙

- (1) 연구 대상 사람과 동물의 보호(Protection of human and animal rights), IRB 승인

사람을 대상으로 연구한 경우 1964년에 만들어지고 2004년에 개정된 헬싱키선언문이나 의사협회' 의사윤리지침'에 따라 윤리적 기준에 부합했는지 밝혀야 하며, 연구윤리위원회(IRB) 승인서를 받아 그 내용을 원고에 기술한다.

동물실험인 경우 연구자는 실험과정이 IRB 승인을 받았거나 연구실에서의 동물실험에 관련된 국내, 국외의 실험지침을 따랐는지 원고에 기술하여야 한다. 윤리적으로 진행되었는지 의구심이 제기된다면 연구자는 그들의 연구방법에 대해서 설명해야 하며, IRB 심사위원들이 연구 내용 속에 의심되는 부분을 공개적으로 인정함을 보여주어야 한다.

- (2) 저자(Author), 저자됨(Authorship)

'저자'란 출판하는 논문의 연구에 실제적인 지적 공헌(substantive intellectual contributions)을 한 사람을 칭한다. 즉 중요한 학문적, 사회적, 재정적 연관성을 가지며 연구에 충분한 참여를 하고 내용의 일정 부분에 대해서 공적신뢰성을 가지는 자이다. 저자와 다른 공헌자와는 차별화가 되어야 한다. '저자됨'은 1) 학술적 개념과 계획 혹은 ,자료의 수집이나 분석 혹은 해석을 하는 데 있어서 상당한 공헌을 하고, 2) 논문을 작성하거나 중요한 내용을 수정하며, 3) 출간될 원고를 최종적으로 승인하는, 이 세 가지의 조건을 모두 만족시켜야한다(ICMJE).

- (3) 저작권 보호, 이중(중복)게재 방지, 저작권 인계동의서

다른 학술지에 이미 게재된 논문은 본 잡지에 게재하지 않으며, 또한 본 잡지에 게재된 논문은 임의로 다른 학술지에 게재할 수 없다. 즉, 본 잡지는 이중게재를 허락하지 않는다. 이중 게재를 발견한 경우 본 학회 간행위원회가 정하는 조치를 취할 수 있다. 소정의 절차를 득한 이차게재는 허락할 수 있다. 저자들은 논문 투고 시 별지의 소정 양식인 「저작권 인계 동의서」를 저자 전부의 서명으로 제출하여야 한다. 저작권(판권)관련 사용은 이 「저작권 인계 동의서」의 내용에 준한다.

- (4) 환자의 인권과 사생활 보호(Protection of privacy and confidentiality), 피험자 동의서(Informed consent)
- 환자는' 피험자 동의서' 없이 사생활을 침해받지 않을 권리가 있다. 환자 신원을 알 수 있게 하는 개인 정보는

논문의 서술 부분, 사진, 가게 등 어떤 형태로도 출판할 수 없다. 단 환자 개인 정보가 과학적 정보로서 필수 불가결한 경우에는 출판하기 전에 환자, 부모 또는 보호자에게 설명하고 서면으로 '피험자 동의서'를 받아야 한다. 환자의 세부적인 신상에 관한 사항은 꼭 필요한 경우가 아니라면 생략함이 옳으며 환자의 익명성을 확보하기 위하여 환자 자료를 변조하거나 위조해서는 안 된다. 익명성을 완전히 확보하기란 어려운 일이며, 조금이라도 신원이 노출될 가능성이 있는 경우에는 반드시 동의서를 받아야 한다. 예를 들면 환자 사진에서 눈을 가리는 것은 신원 보호 조치로는 불충분하다.

동의서를 받은 경우에는 그 사실을 출판하는 논문에 명시하여야 한다.

(5) 이해관계(Conflict of interest) 명시

이해관계란 논문의 출판과 관련된 사람(저자, 편집인, 전문가심사자, 출판인 등) 또는 기관이 특정 논문에 재정적인 이익이 걸려 있거나 사적인 특별한 관련이 있는 경우를 말한다. 즉 사람이나 기관의 재정적인 관계, 사적인 관계(겸직, 학문적인 경쟁, 지적소유권 경쟁 등), 연구의 경쟁, 지적인 관심사 등이다. 논문을 제출하는 저자는 시론, 중설 제출자를 포함하여 해당 연구에 영향을 끼칠 수 있는 1) 재정적인 관계(재정 지원 사항, 연구비 수혜 여부, 자문 비용 및 주식취득 등, 2) 사적인 관계(겸직, 이익 경쟁, 지적재산권 경쟁), 3) 연구 경쟁, 4) 지적인 관심사와 같은 이해관계를 논문표지 하단이나 감사의 글 등에 밝혀야 하며, 이를 모두 명시했음을 원고의 저자 전원의 서명이 있어야 한다.

(6) 대한의학학술지편집인협회의 <의학논문 출판윤리 가이드라인>, 영국출판윤리위원회의<Guidelines on Good Publication Practice>, 국제의학학술지 편집인협회의 <생의학학술지 투고 원고의 통일양식:생의학 논문 원고의 쓰기와 편집>상기 기술과 함께 기타 윤리규정 및 표절/중복게재/연구부정행위 등 모든 연구출판 윤리와 연계되는 사항에 대한 심사 및 처리 절차는 대한의학학술지편집인협회에서 제정한 <의학논문 출판 윤리 가이드라인, 2008년 1월 발행, http://kamje.or.kr/publishing_ethics.html>, 영국출판윤리위원회의 <Guidelines on Good Publication Practice, <http://www.publicationethics.org.uk/guidelines>>, 국제의학 학술지 편집인협회의<생의학학술지 투고 원고의 통일양식:생의학 논문 원고의 쓰기와 편집, 2007년 10월 판, <http://www.icmje.org>>을 따른다.

2) 연구출판 윤리 규정 - 별도 작성

저작권 인계 동의서 및 저자 점검표

== 저작권 인계 동의서 ==

(잡지명 : 대한 유전성 대사질환 학회지)

대한 유전성 대사질환 학회 귀중

아래 논문의 저작권 중 일부를 본 잡지<대한 유전성 대사질환 학회지>의 발행인인 대한 유전성 대사질환 학회(회장)로 인계합니다.

1. 저자(들)는 본 논문의 판권을 가지며 논문의 내용에 책임을 집니다.
2. 저자(들)는 본 논문의 내용을 저자(들)의 다른 논문, 교과서, 강의록 등의 출판에 이용할 수 있습니다.
3. 본 잡지의 발행인은 저자(들)의 허락을 받아 인쇄하며, 이에 대하여서는 저자(들)로서 이의를 제기할 수 없습니다.
4. 본 잡지의 발행인은 저자(들)나 본 잡지 발행인의 허락 없이 타인에 의해 이루어지는 저작권 침해에 대하여 이의를 제기할 권리가 있습니다.

위와 같이 동의합니다.

20 년 월 일

한글제목					
영문제목					
저자	성 명	서 명	저자	성 명	서 명
책임저자			제5저자		
제1저자			제6저자		
제2저자			제7저자		
제3저자			제8저자		
제4저자			제9저자		

== 저자 점검표 ==

다음은 귀하가 본 학회에 투고하는 논문이 투고규정에 맞도록 각 항목별로 충실히 작성되어 있는지 점검하는 저자 점검표입니다. 논문 투고시 해당칸에 표시하여 논문과 함께 반드시 제출하십시오.

* 아래 원:은 원저, 증:은 증례에 해당되는 것으로 귀하가 제출하는 논문의 종류에 따라 해당 원저나 증례가 표시된 항목에 각각(v) 표시하기 바랍니다

· 전체

- 원,중 () 본 논문의 내용은 다른 학회지에 게재되지 않았고, 게재 예정도 없음
- 원,중 () 원고작성: A4용지에 double space로 작성
- 원,중 () 표지를 1페이지로 해서 각 페이지 하단에 일렬 페이지를 기입
- 원 () 원저는 표지, 영문초록, 서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰, 요약, 참고문헌, 표, 그림의 순서이며, 각각 새로운 페이지에서 시작
- 중 () 증례는 표지, 영문초록, 서론, 증례, 고찰, 참고문헌, 표, 그림의 순서이며, 각각 새로운 페이지에서 시작
- 원,중 () 원본 1부, 복사본 2부 등 합계 3부 작성
- 원,중 () 영문으로 작성된 논문은 별도 영문 검토 인정서 1부 작성 및 첨부
- 원,중 () 저작권 인계 동의서 및 저자 점검표 작성 및 첨부
- 원,중 () 소정의 논문 심사료 송금

· 표지

- 원,중 () 한글제목이 20자 이상(영문논문인 경우 영문제목이 30단어 이상)인 경우, 별도의 요약 제목 기재
- 원,중 () 책임저자의 우편번호, 주소, 전화번호, 팩스번호, e-mail 주소 기재

· 영문초록

- 원,중 () 영문은 영문법에 맞도록 작성
- 원,중 () 영문제목이 한글제목과 일치하도록 작성, 영문성명, 영문소속의 올바른 기재
- 원 () Purpose, Methods, Results, Conclusion으로 분리 기재하며, 250단어 이내로 기재
- 중 () 영문초록의 내용을 한 파라그래프로 줄을 바꾸지 않고 작성
- 원,중 () Key words 작성(Index medicus 권장 단어로 사용, 단어의 첫 글자는 대문자)

· 원저: 서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰 / 증례: 서론, 증례, 고찰

- 원,중 () 한글로 사용 가능한 용어는 한글로 기재
- 원,중 () 영문 사용시, 지명, 인명, 고유명사 등을 제외하고는 소문자로 기재
- 원,중 () 참고문헌은 인용 순서대로 일렬번호로 기재
- 원,중 () 참고문헌의 어깨번호 기재에서 투고규정 준수
- 원,중 () 영어단어 약자 사용시, 처음에는 원어(약자)를 사용하고, 다음부터는 약자 사용
- 원,중 () 사람 이름 인용시: 1인, 2인, 3인 이상에서 각각 투고규정에 맞도록 기재
- 원,중 () 세균명, 라틴어, P값 등은 이탤릭체로 기술
- 원 () 대상 및 방법과 결과는 소제목으로 구분하여 기술
- 원 () 결론이 필요한 경우에 고찰 말미에 결론 내용을 기술(단, 요약 중에는 결론 부분이 존재함)
- 원,중 () 단위 등은 소정 투고규정에 맞도록 기재(% , C를 제외하고는 한 칸씩 뺀다)
- 원,중 () 숫자 표시할 때 천단위 간격으로, 표시 기재(예: 123,456,800)
- 원,중 () 환자의 동의 사항이 필요한 경우에 동의사항을 기재
- 원,중 () 사용된 통계방법의 정확한 기술

· 요약

- 원 () 대상, 방법, 결과, 결론의 구분 기술
- 중 () 대상, 방법, 결과, 결론의 구분과 같은 일정한 규격 없이 증례에 대한 요약으로 기술
- 원,중 () 앞에 사용된 약자는 그대로 사용

· 참고문헌

- 원,중 () 논문에서 인용한 부분과 참고문헌 번호의 일치

- 원,증 () 저자 성명의 기입 방법에서 투고규정 준수
- 원,증 () 저자가 6명 이상인 경우, 6명만 기입하고 나머지는 ‘et al.’ (영문), ‘등’ (한글)으로 기재
- 원,증 () 인용학술지의 공인 약자 확인
- 원,증 () 참고문헌의 연도;권:시작면-끝면의 표시 정확성 여부
- 원,증 () 면의 표시에서 끝면의 숫자가 시작면과 같은 숫자인 경우 끝면에서 공통되는 숫자는 생략
- 원,증 () 인용 논문의 제목에서 시작만 대문자이고 나머지는 소문자로 기재
- 원,증 () 단행본의 기재 방법 준수
- 원,증 () 단행본 중에서 chapter별 저자가 다른 경우의 기재 방법 준수
- 원,증 () 학술대회 초록집, 별책(supplement), 전자출판 인용에서 각각의 참고문헌 기재 방법 준수

• Table

- 원,증 () 제목에 약자 사용 금지
- 원,증 () 표 속에 사용된 약자는 표 하단에 설명 기재
- 원,증 () 내용은 빈도 순으로 작성
- 원,증 () 표 및 그림 속에서 어깨부호 작성시 투고규정에 맞는 어깨부호로 기재

• Figure

- 원,증 () Figure의 제목은 따로 legend로 작성
- 원,증 () 제목은 그림 내용을 상세히 설명하는 완전한 영문 문장으로 작성
- 원,증 () 그림은 선명한 것으로 하고, 그림의 순서 번호와 상하좌우 표시를 뒷면에 기재
- 원,증 () 조직소견인 경우, 염색법과 현미경 배율 표시
- 원,증 () 통계 표시가 필요한 경우 그림 속에 통계 표시

임원명단

명예회장	이동환	순천향대학교 서울순천향병원 소아청소년과
	유한옥	울산대학교 서울아산병원 소아청소년과
	이진성	연세대학교 신촌세브란스병원 의학유전학과
	이홍진	한림대학교 춘천성심병원 소아청소년과
회장	진동규	성균관대학교 삼성서울병원 소아청소년과
부회장	정성철	이화여자대학교 의과대학 생화학교실
감사	양송현	녹십자의료재단
	윤혜란	덕성여자대학교 약학대학
총무이사	손영배	아주대학교병원 의학유전학과
학술이사	김숙자	한국의학유전학연구소
간행이사	고정민	서울대학교병원 소아청소년과
기획이사	이영목	연세대학교 강남세브란스병원 소아청소년과
재무이사	박형두	성균관대학교 삼성서울병원 진단검사의학과
보험이사	신영림	순천향대학교 부천순천향병원 소아청소년과
홍보이사	이범희	울산대학교 서울아산병원 소아청소년과
	전종근	양산부산대학교병원 소아청소년과

**대한 유전성 대사 질환
제 18권 제 3 호 2018년**

인 쇄 : 2018년 12월 25일

발 행 : 2018년 12월 30일

발행인 : 진동규

편집인 : 고정민

발행소 : 대한 유전성 대사 질환 학회

16499

경기도 수원시 영통구 월드컵로 164

아주대학교 의과대학 의학유전학과

전화: 031)219-4522

팩스: 031)219-4521

E-mail: ksimd2014@naver.com

인쇄소 : 피엔메드(PNMED)

전화: 02)2285-0895~6, 팩스: 02)712-4144

E-mail: yjc001@chol.com
