

목 차

선천성 대사 이상 질환에서의 골격계 증상 발현 조성윤 ... 1

신장계 이상을 동반하는 선천성대사이상질환 이범희 ... 12

멜라스 증후군 진단에서의 혈장 아미노산과 소변 유기산 분석 나지훈 ... 17

IARS2 유전자 연관 리 증후군(Leigh syndrome) 여아에서 방광기능장애 증례 이현주 ... 25

선천성 대사 이상 질환에서의 골격계 증상 발현

삼성서울병원 소아청소년과학교실

조 성 윤

Skeletal Manifestations of Inborn Errors of Metabolism: A Comprehensive Retrospect

Sung Yoon Cho, MD, PhD

Department of Pediatrics, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Inborn errors of metabolism encompass a wide variety of disorders, frequently affecting bone. This review presents a comprehensive retrospect on the primary involvement of bone in inborn errors of metabolism. Primary involvement of bone in inborn errors of metabolism includes entities that primarily affect the bone marrow, mineral component or cartilage. These include lysosomal storage disorders, hypophosphatasia, and hereditary hypophosphatemic rickets. In this review, we discuss the primary involvement of bone in inborn errors of metabolism (hypophosphatasia, X-linked hypophosphatemic rickets, Gaucher disease, and mucopolysaccharidoses) along with the therapeutic agents used in clinical settings, diagnostic strategies, and general management. With the development of disease-specific targeted therapies and supportive care, more number of patients with these disorders live longer and survive into adulthood. Moreover, skeletal symptoms have become a more prominent feature of these disorders. This makes the awareness of these skeletal symptoms more important.

Key words: Inborn errors of metabolism, bone, hypophosphatasia, X-linked hypophosphatemic rickets, Gaucher disease, mucopolysaccharidoses

Introduction

The skeletal system is frequently affected by inborn errors of metabolism. Some disorders, such as mucopolysaccharidoses (MPSs), primarily affect the bone and present with prominent skeletal features. On the other hand, in other disorders, alterations such as low bone mass may present secondary to nutritional deficiencies as a consequence of strict diets, inflammation, hypogonadism, and/or medications, especially anti-epileptic

drugs¹⁾. This review presents a comprehensive retrospect on primary involvement of bone in inborn errors of metabolism. This group includes entities such as lysosomal storage disorders, hypophosphatasia (HPP), and hereditary hypophosphatemic rickets that primarily affect the bone marrow, mineral component or cartilage (Table 1). Secondary involvement of bone in inborn errors of metabolism mainly include disorders of amino acid metabolism, such as phenylketonuria and homocystinuria (Table 2). In this review, we discuss the primary involvement of bone in inborn errors of metabolism along with the therapeutic agents used in clinical settings, diagnostic strategies, and general management.

책임저자: 조성윤, 서울특별시 강남구 일원로 81
삼성서울병원 소아청소년과학교실
Tel: 02)3410-1342, Fax: 02)3410-0043
E-mail: nadri1217@naver.com

Diagnostic clues

Inborn errors of metabolism manifest as skeletal deformities, retarded growth, or both in children. On the contrary, adults more frequently exhibit subtle deformities, pain, or fractures as initial symptoms of an underlying metabolic defect. Therefore, diagnosis may be delayed in patients with attenuated phenotypes. The recent advent of genetic screening techniques, such as whole-exome sequencing, have shortened the time to diagnosis. However, clinical, biochemical, and radiological findings are still required to arrive at an accurate diagnosis²⁾. The diagnostic clues for inborn errors of metabolism are shown in Tables 1 and 2.

Clinical signs and symptoms

MPSs are a group of rare lysosomal storage disorders caused by inherited defects in the catabolism of sulfated components of connective tissue known as glycosaminoglycans. These group of disorders manifest as skeletal dysplasia and dysostosis multiplex. It may also present as the first sign of an attenuated phenotype³⁾. Early arthropathy is the primary and most common skeletal symptom of mucopolidoses (MLs). Joint stiffness and carpal tunnel syndrome are frequent symptoms of ML III, which resemble the features of MPS I and VI. In patients with mild MPS, hand arthropathy may mimic rheumatological disease⁴⁾. Although splenomegaly or cytopenia are the first symptoms in most cases of

Table 1. Inborn errors of metabolism primarily affecting the bone

Disease	Symptoms	Laboratory findings
Hereditary hypophosphatemic rickets	Short stature, lower extremity deformities:	decreased plasma phosphate
Hypophosphatasia	infantile : respiratory distress, hypotonia older : rachitis-like features, chronic pain, recurrent fractures	decrease plasam bone specific alkaline phosphatase
Gaucher disease type 1 or 3	Bone pain, bone crises, pathological fractures, avascular necrosis, osteoporosis, Hepatosplenomegaly	cytopenia cytopenia
Niemann Pick A/B	arthritis, osteopenia, hepatosplenomegaly, interstitial lung disease	
MPSs	dysostosis multiplex, short stature, joint stiffness, or laxity (MPS IV), facial dysmorphism, hernias (MPSes), corneal clouding, carpal tunnel syndrome, ENT problems, cognitive decline	increased GAGs, specific enzyme deficiency
Pycnodysostosis	osteoporosis, short stature, pathological fractures	
Mannosidosis	dysostosis multiplex, psychiatric symptoms, corneal clouding or cataract, hearing loss, immune deficiencies, myopathy	accumulation of mannose-rich oligosaccharides
Alkaptouria	progressive deformation of the spine and arthrosis of the large joints, genitourinary tract stones, cardiac valve disease, dark urine, pigmentation of the auricle and sclera	accumulation of homogentisic acid and benzoquinone acetic acid in urine

Table 2. Inborn errors of metabolism with secondary bone disease

Disease	Symptoms
All inborn errors of metabolism that require strict dietary treatment	Miscellaneous; frequently neurological symptoms
Galactosemia	Cognitive impairment, primary ovarian failure, cataract
Phenylketonuria	Cognitive impairment in untreated patients
Homocystinuria	Marfanoid habitus, kyphosis, lens luxation, cognitive impairment
Lysinuric Protein Intolerance	Protein avoidance, gastrointestinal symptoms hyperammonaemia, lung disease
Wilson disease	Liver disease and / or neurological and psychiatric manifestations
GSD type II (Pompe disease)	Muscle weakness, secondary respiratory impairment

Gaucher disease (GD), patients may seek medical attention due to skeletal problems. Patients with GD may present with pain as the first symptom. Severe bone crises and avascular necrosis of the femoral head may occur in these patients⁵). Erlenmeyer flask deformity of the femur is a typical radiographic feature of GD. Pathological fractures have been reported in patients with GD and pycnodysostosis. Skeletal manifestations are less prominent; however, arthropathy may occur due to acid sphingomyelinase deficiency. In hypophosphatasia, arthropathy is common, and chronic pain may result from myopathy⁶). Spinal abnormalities, like pathological fractures, bone crises, kyphosis can be encountered in patients with GD. Contrarily, dysplasia, kyphosis and scoliosis are the spinal abnormalities commonly found in patients with MPSs. Osteoporosis is unlikely to be a presenting symptom. Thus, in patients with joint stiffness, early arthropathy, arthritis with negative rheumatoid factor, femoral head necrosis, unexplained bone pain, and radiographic evidence of bone deformities, especially in the presence of other features such as growth retardation, underlying metabolic disorders should be considered as a differential diagnosis.

Biochemistry

Very low levels of bone-specific alkaline phosphatase (ALP) are good indicators of HPP. Hypophosphatemia and low levels of normal circulating 1,25-dihydroxy vitamin D [1,25(OH)₂D] levels are typical biochemical findings in hereditary hypophosphatemic rickets. Low 25-vitamin D and elevated ALP levels can be easily mistaken for vitamin D deficiency in patients with mild phenotypes. Routine biochemistry results are usually normal in other metabolic disorders that present with skeletal features.

Diagnosis

Enzymatic testing is the gold standard for diagnosing lysosomal storage disorders. Appropriate genetic testing should always be performed to confirm the diagnosis of metabolic disorders. Furthermore, genetic counseling is essential to identify other affected family members and predict disease prognosis.

Specific diseases

1. Hypophosphatasia

HPP is a genetic disease caused by biallelic loss-of-function of Alkaline Phosphatase, Biom mineralization Associated (ALPL) variants or a heterozygous ALPL variant with dominant-negative effect. ALPL encodes an enzyme, tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP), which hydrolyzes extracellular inorganic phosphates, a potent mineralization inhibitor, to enable the physiological deposition of hydroxyapatite in bones and teeth. TNSALP also converts pyridoxal 5'-phosphate (PLP) to pyridoxal (PL) to facilitate passage of the active metabolite of vitamin B6 through the cell membranes⁷). Inorganic pyrophosphate is an inhibitor of bone and tooth mineralization, and PLP is involved in neurotoxicity. The most common skeletal symptoms of HPP include rickets, bone pain, and fractures. Muscle hypotonia can result in walking problems. Hypotonia and respiratory distress can lead to early death in perinatal and infantile patients. Children frequently exhibit growth retardation and develop craniosynostosis. Adults may also experience fragile fractures and chronic pain⁸). HPP is classified into six subtypes on the basis of symptom onset and severity of manifestations: perinatal lethal, perinatal benign, infantile, childhood, adult, and odontohypophosphatasia.

Radiographic and dental features of HPP include:

- Prenatal long bone bowing with osteochondral spurs
- Infantile rickets: under mineralized bones, flared metaphyses, poorly ossified epiphyses, bowed long bones, widened sutures, and rachitic costochondral rib changes.
- Multiple tongue-like radiolucencies in the metaphyses
- Premature loss of deciduous teeth

Conservative treatment for HPP includes periodontal and dental care, sufficient physical activity, and orthopedic interventions. Subcutaneous asfotase alfa (Strensiq[®]), a first-in-class bone-targeted human recombinant TNSALP replacement therapy, was introduced in Korea in 2016 and is now available in several countries. It has been reported that asfotase alfa can improve rickets in this group of patients, which was proven by an improvement in radiographically assessed severity scores at 24 weeks⁹. Furthermore, patients experienced improvements in respiratory function, gross

motor function, fine motor function, growth, and quality of life¹⁰. The 6-year outcomes of two children with infantile and perinatal lethal HPP after estrogen replacement therapy (ERT) has been described in our previous report¹¹. Although clinical improvements were noted in both patients, there were differences in clinical features and treatment courses between the two patients (Fig. 1). Age at the time of commencement of ERT and genotype have important influences on clinical severity and treatment outcomes. Clinical guidelines emphasize early initiation of ERT before severe deterioration of respiratory function and bone mineralization occur to ensure better prognosis in patients with perinatal or infantile HPP¹². Considering the high cost of this therapy, collaborative efforts are needed to support treatment decision-making. This is also a challenge for adult patient group. HPP should be considered when serum ALP levels are consistently lower than the normal range in terms of age and sex.

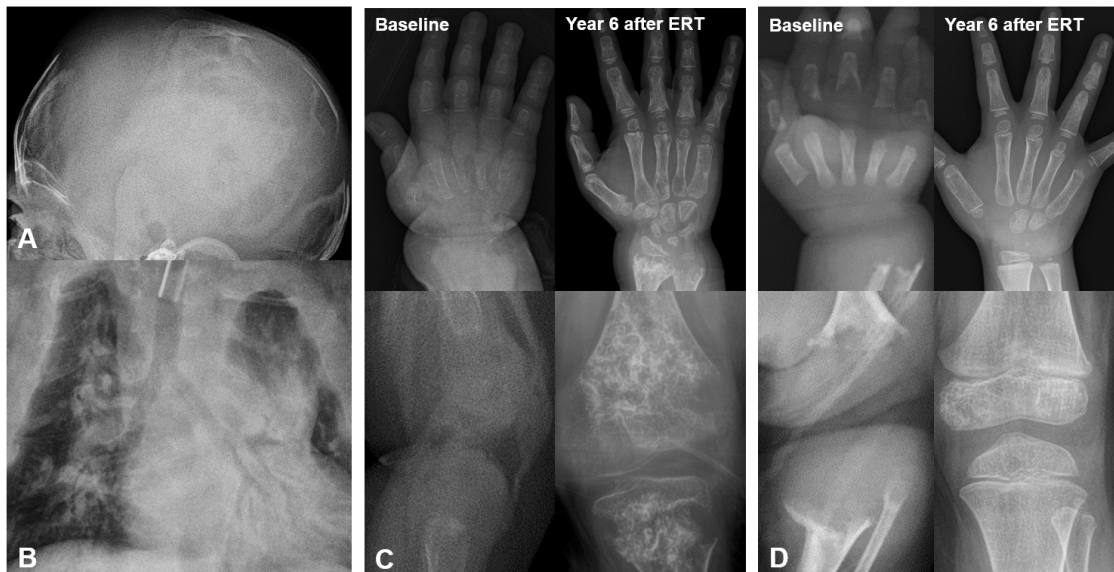


Fig. 1. Radiographic findings of patients with hypophosphatasia (HPP). (A), (B), and baseline images of (C) are of a 21-month-old patient with infantile HPP before starting enzyme replacement therapy (ERT). Severe fontanelle widening, thin ribs, irregular osteolytic bone change with metaphyseal fraying in bones of leg, wrist, and hand can be seen. The images in (D) are baseline images before ERT and images after 6 years of ERT in a patient with perinatal lethal HPP who started ERT at 1 month of age. The patient who started ERT earlier showed better skeletal improvement.

2. Hereditary hypophosphatemic rickets

The most common hereditary hypophosphatemic rickets is the X-linked form (XLH), which occurs due to a mutation in the PHEX gene. The prevalence of XLH is approximately 1 in 20,000¹³. PHEX gene is involved in the downregulation of FGF23, which inhibits the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and reabsorption of phosphate by lowering 1- α -hydroxylase in the renal proximal tubule¹⁴. The diagnosis of XLH is based on the clinical manifestations, laboratory findings, and radiographic findings. The clinical characteristics include hypophosphatemia, deformity of the lower limb, bone pain, and growth retardation. Dental problems, such as tooth abscesses, can also occur. Radiological signs of XLH in the hands, knees, and lower limbs include long bone deformities (valgus or varus) and abnormal growth plates with widened and frayed metaphyses (Fig. 2).

Biochemical criteria for the diagnosis of XLH include:

- Serum phosphate levels below the normal threshold in terms of age associated with renal phosphate

wasting, for example, reduced calculated maximal tubular reabsorption of phosphate as a function of glomerular filtration rate (TmP/GFR)¹⁵.

ALP levels above the upper limit of normal in terms of age.

- Parathyroid hormone (PTH) levels within the normal or upper normal range

- Normal serum calcium levels and low urinary calcium excretion.

The final confirmation of XLH is through genetic analysis, which identifies mutations in the PHEX gene in approximately 70% of patients with hypophosphatemic rickets and 85-90% of patients when the disease is familial.

Medical treatment of XLH has included oral phosphate supplementation and active vitamin D analog (alfacalcidol or calcitriol) administration for decades¹⁶. However, several limitations of this therapy have been identified over the years, including absence of correction for phosphate wasting, and the risk of nephrocalcinosis and hyperparathyroidism. Severe cases require surgery, such as osteotomy or epiphysiodesis¹⁷. Not all patients tolerate liquid phosphate well; therefore, compliance may be a challenge. A new treatment for XLH involves administration of a recombinant humanized monoclonal IgG1 antibody against FGF23 (Burosumab, Crysvida[®], Ultragenyx). Results from phase 2 and 3 studies have shown that Burosumab can reduce the loss of phosphate from the kidneys, improve abnormally low serum phosphate concentrations, and reduce the severity of rickets, as shown by radiologic findings¹⁸. Burosumab was recently approved by the European Union for treatment of XLH in children above the age of 1 year and adolescents who are still growing. The drug is being used in the United States for treatment of all patients affected by XLH above the age of 1 year. In Korea, this treatment will be used for patients who fit the initial criteria under insurance coverage in the coming time. The limitations of this treatment

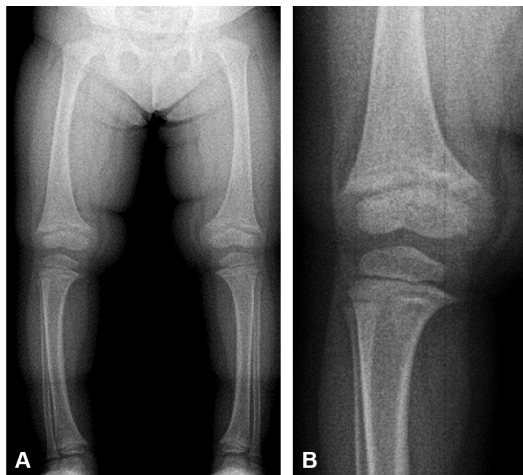


Fig. 2. Radiographic findings of a 39-month-old patient with X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). (B) is the image of the right knee of (A). Radiologic findings of genu varum, metaphyseal flaring and decreased bone density are evident.

include injection site reactions, headaches, muscular pain, and limited gain in growth velocity. Therefore, long-term outcomes should be investigated.

3. Gaucher disease

GD, an autosomal recessive inherited lysosomal storage disorder, is caused by the deficiency of beta-glucocerebrosidase enzyme (GBA), which results in accumulation of glucocerebroside (GC) within tissue macrophages in multiple organs. Storage of GC in macrophages causes hepatosplenomegaly and involvement of the bone marrow. Severe bone marrow infiltration by lipid-laden macrophages can occur in GD. There are three subtypes of GD, types 1, 2, and 3, classified on the basis of presence of neurological deterioration, age at the time of identification, and progression rate¹⁹. Type 1 GD manifests as splenomegaly, hepatomegaly, anemia, thrombocytopenia, bone disease and growth retardation²⁰. Patients with type 2 GD typically exhibit neurodegeneration and hepatosplenomegaly before one year of age. Most type 2 patients die at birth or within 2–3 years of life²¹. Type 3 GD is a chronically progressive form, wherein the onset of neurological symptoms occur at ≥ 1 year of age.

Clinical or radiographic evidence of bone disease is evident in 70%–100% of individuals with type 1 GD²². Bone diseases range from asymptomatic osteopenia to focal lytic or sclerotic lesions and osteonecrosis²³. Bone involvement, which can lead to acute or chronic bone pain, pathological fractures, and subchondral joint collapse with secondary degenerative arthritis, is often the most debilitating aspect of type 1 GD²⁴. Bone crises usually manifests as acute bone pain confined to one extremity or joint²⁵, and are often accompanied by fever and leukocytosis with sterile blood culture. Radiography may reveal Erlenmeyer flask deformities in the distal femur and endosteal scalloping caused by bone

marrow infiltration (Fig. 3). MRI can be used to estimate the extent of marrow involvement and presence of fibrosis and/or infarction. Osteoporosis frequently occurs in these patients. Bone disease may not correlate with the severity of hematological or visceral problems in patients with GD. Three recombinant glucocerebrosidase enzyme preparations are currently available: imiglucerase (Cerezyme[®]), velaglucerase alfa (VPRIV[®]), and imiglucerase (Abcetin[®]). Regular intravenous infusion of recombinant enzymes (ERT) have been proven to be safe and effective for treating hematologic and visceral involvement. However, the efficacy of ERT has not been reported to be consistent with improvements in neurologic symptoms²⁶. Since the tight junctions of the blood–brain barrier block the passage of ERT drugs, improvements in CNS involvement are limited. Early diagnosis and prompt treatment initiation is crucial; however, patients with GD frequently experience significant diagnostic delays that can lead to complications²⁷. Timely administration of intravenous ERT or oral substrate inhibitors can prevent skeletal complications. ERT, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), substrate reduction therapy (SRT), and pharmacological chaperone therapy (PCT) are currently



Fig. 3. Radiographic and MRI images of a 19-month-old patient with Gaucher disease. X-ray shows broad diaphysis and metaphyseal flaring of femur (Erlenmeyer flask deformity) as a result of under tubulation. T1-weighted MRI image shows low signal intensity of bone marrow, suggesting diffuse bone marrow involvement of Gaucher cells.

being used to treat patients with GD. Furthermore, the potential of gene and stem cell therapies in treatment of GD are being investigated²².

4. Mucopolysaccharidoses

Skeletal abnormalities are the hallmark of lysosomal storage disorders, and are caused by accumulation of glycosaminoglycans (GAGs) in MPS. There are 11 types of MPSs, each caused by a deficiency of one of the 11 enzymes²⁸. MPSs are multisystemic disorders with various severity and distinct clinical features (Table 3). However, skeletal deformities are universal and usually start at an early age due to the accumulation of GAGs in bone and cartilages. These pathological processes lead to growth retardation due to damage to the cartilage, destruction of the growth plate, and incomplete ossification. Numerous lysosomal storage disorders, particularly the MPSs, are characterized by a combination of radiographic features, dysostosis multiplex. This includes “J”-shaped sella, oar-shaped ribs, anterior inferior beaking of the vertebral bodies, flared iliac wings, dysplastic femoral heads, “bullet-shaped” proximal phalanges, and central pointing of the proximal metacarpals²⁹ (Fig. 4). These deformities have been

associated with abnormal bone remodeling. GAG accumulation has been reported in osteoblasts, osteoclasts, and chondrocytes in animal models of MPS and in a human case report. Therefore, it was hypothesized that GAG accumulation impairs cellular function in bone. In addition, increased levels of inflammatory biomarkers in MPS may also be associated with impaired bone function. The range of motion of multiple joints is reduced to a variable degree in all types of MPS³⁰, except type IVA, where joint laxity occurs³¹. As patients age, progressive joint damage and secondary arthritic changes lead to greater limitation of mobility. Hip surgery is often performed to ameliorate pain and maintain the walking ability³². Skeletal pain is a frequent complaint in MPS patients³³. Other skeletal problems associated with MPSs include restrictive pulmonary disease caused by altered shape of the thorax, thoracic wall stiffness, and spinal cord compression, which leads to severe neurological symptoms. Definitive diagnosis relies on enzymatic assay and genetic testing. Determining the type of GAG in urine can help distinguish the enzyme that is deficient. However, the diagnosis of MPS is often delayed because the majority of patients appear normal in the early stages. Moreover, their total GAG levels in urine may be normal, thus yielding a

Table 3. Recognition of mucopolysaccharidosis (MPS)

Clinical features	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
Coarse facial features	+	+	-/+	-/+	+	+
Cognitive retardation	-/+	-/+	+	-	-/+	+
Epilepsy	+	+	+	+	+	-
Hepatosplenomegaly	+	+	+	-/+	+	+
Valve disease	+	+	+	+	+	+
Inguinal and umbilical hernias	+	+	+	+	+	+
Corneal clouding	+	+	+	+	+	+
Short stature	+	+	-/?	+	+	+
Kyphoscoliosis	+	+	+	+	+	+
Joints stiffness	+	+	-/?	-	+	+
Hearing loss	+	+	+	+	+	+
Teeth abnormalities	+	+	+	+	+	+
Enlarged tongue	+	+	+	+	+	+
Hydrops fetalis	-	-	-	-	-	+

false negative result³⁴). Therefore, newborn screening and identification of more sensitive biochemical markers are required to diagnose MPS in a timely and precise manner. Conservative treatment and surgery are intended to mitigate symptoms and reduce suffering. At present, disease-specific treatments for MPS include HSCT and ERT. However, the major limitations of HSCT include the rarity of matching donors and transplant rejection. Clinical ERT trials have reported positive results for MPS I, II, IVA, VI, and VII³⁵⁻³⁹). Both HSCT and ERT have proven to be unsatisfactory in patients with MPS III, since MPS III is a special type of MPS that mainly involves the CNS⁴⁰). Adverse effects of ERT have been reported, and anti-ERT antibodies have been observed in most of the patients⁴¹). Moreover, the efficacy of ERT treatment is reduced by its low level of blood-brain barrier penetration and inefficient delivery to avascular tissues, including bone. Intracerebroventricular ERT is ongoing in Korea to

overcome the CNS limitations. Approved therapeutics and ongoing clinical trials are summarized in Table 4.

Treatment

Therapeutic approaches differ due to variations in the pathophysiological mechanisms of inborn errors of metabolism with skeletal involvement. Generally, adequate intake of calcium, phosphate, and vitamin D along with optimal physical activity are recommended. However, achieving optimal physical activity can be challenging in patients with cognitive dysfunction. Skeletal dysplasia, arthropathy, and/or reduced bone mineral density are symptoms of numerous inborn errors of metabolism. For several disorders, disease-specific therapies influencing the bone metabolism are or will become available; for example, asfotase alfa for HPP, anti-IGF23 for hypophosphatemic rickets, and nitisinone for alkaptonuria. The long-term effects of

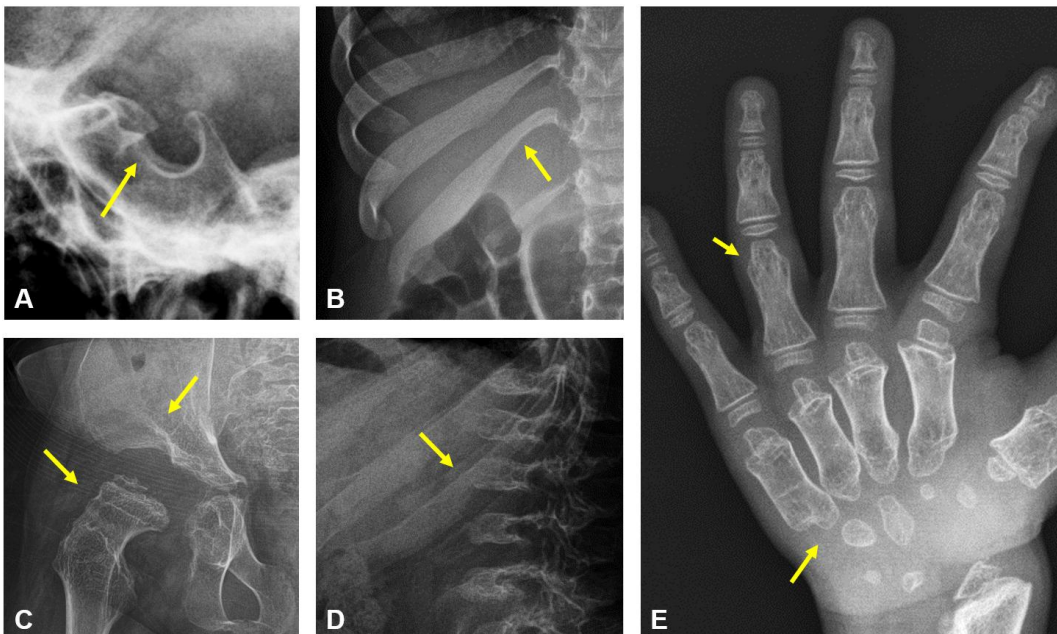


Fig. 4. Dysostosis in mucopolysaccharidoses (MPSs). (A) and (B) are images of a patient with MPS type II, (C, D), and (E) are images of MPS type IV patients [(C) and (D) are images of the same patient]. The following radiographic findings can be identified in each image; (A) J-shaped sellar turcica, (B) oar-shaped ribs, (C) beaking of vertebral bodies, (D) flared iliac wings and dysplastic femoral head, (E) bullet-shaped proximal phalanges, central pointing of the proximal metacarpals.

these drugs on skeletal manifestations of these disorders remain to be established. With the development of disease-specific targeted therapies and supportive care, more patients survive into adulthood, and skeletal symptoms have become a more prominent feature of these disorders. This makes awareness of these skeletal symptoms and options for management of the accom-

panying complaints more important. Pain control, physiotherapy, and well-timed surgical interventions performed by an expert team skilled in treating these complex multisystem disorders remain the cornerstone of disease management. The importance of improving the quality of life of these patients by maintaining mobility should not be underestimated.

Table 4 List of approved therapeutics and clinical trials in MPS

Type	FDA-Approved ERT Therapy	Ongoing Trials	
		ERT-CNS	Combination Therapy/Gene Therapy/ Cell Therapy/Substrate reduction
MPS I	Laronidase	IT-laronidase IV-AGT-181 (Valanafusp alpha, mAb fusion protein)	Laronidase/HSCT Laronidase/immunosuppressive agents HSCT/immunosuppressive agent IV-SB-318 (AAV2/6 vector) IV-RGX-111 (AAV9 vector) ICV-RGX-111 (AAV9 vector) IV-ISP-001 (Human IDUA-producing B cell) IV-SIG-005 (Human IDUA)
MPS II	Idursulfase Idursulfase beta	IT-idursulfase ICV-idursulfase beta IV-AGT-182 (Valanafusp alpha, Ab fusion protein) IV-JR-141 (mAb fusion protein) IV-DNL310 (ETV-IDS, fusion protein)	IT-Idursulfase/IV-Elaprased IV-SB-913 (AAV2/6 vector) IV-RGX-121 (AAV9 vector) IV-EGT-301 (AAV9 vector)
MPS IIIA		IT-HGT-1410 (rh heparin-N-sulfatase) IT-rhSGSH IV-SOBI003 (rhSGSH) IV-AGT-184 (Valanafusp alpha, mAb fusion protein)	IV-ABO-102 (AAV vector) IV-EGT-101 (AAV9 vector) IV-LYS-SAF302 (AAV vector) IV-OTL-201 (Autologous CD34+ cells) ICV-EGT-101 (AAV9 vector) ICV-LYS-SAF302 (AAV vector) IP-SAF301 (AAV vector) IP-LYS-SAF302 (AAV vector)
MPS IIIB		ICV-AX 250 ICV-tralesinidase alfa (rhNAGLU-IGF2) IV-SBC-103 (rhNAGLU) BMN-250 IGF-alpha-N-acetylglucosaminidase fusion	IV-ABO-101 (AAV vector) IV-EGT-201 (AAV9 vector) IP-AAV5-hNAGLU
MPS IVA	Elosulfase alpha		HSCT/immunosuppressive agent
MPS VI	Galsulfase		IV-AAV vector NCT03173521 (systemic) PO-IVA336 (Odi-parcil's)
MPS VII	Vestronidase alfa-vjbc		HSCT/immunosuppressive agent

References

- 1) Dussault PM, Lazzari AA. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24:395-401.
- 2) van Karnebeek CDM, Wortmann SB, Tarailo-Graovac M, Langeveld M, Ferreira CR, van de Kamp JM, et al. The role of the clinician in the multi-omics era: are you ready? *J Inherit Metab Dis* 2018;41:571-82.
- 3) Williams N, Challoumas D, Ketteridge D, Cundy PJ, Eastwood DM. The mucopolysaccharidoses: advances in medical care lead to challenges in orthopaedic surgical care. *Bone Joint J* 2017;99-b:1132-9.
- 4) Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa GV, Bruni S, Wraith E, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:196-202.
- 5) Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 2010;160:609-24.
- 6) Fonta C, Salles JP. Neuromuscular features of hypophosphatasia. *Arch Pediatr* 2017;24:5s85-5s8.
- 7) Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016;98:398-416.
- 8) Conti F, Ciullini L, Pugliese G. Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017;14:230-4.
- 9) Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366:904-13.
- 10) Whyte MP, Madson KL, Phillips D, Reeves AL, McAlister WH, Yakimoski A, et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016;1:e85971.
- 11) Kim I, Noh ES, Kim MS, Jang JH, Jeon TY, Choi HW, et al. Six-year clinical outcomes of enzyme replacement therapy for perinatal lethal and infantile hypophosphatasia in Korea: Two case reports. *Medicine (Baltimore)* 2023;102:e32800.
- 12) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020;29:9-24.
- 13) Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A Novel PHEX Mutation in Japanese Patients with X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Case Rep Genet* 2015;2015:301264.
- 14) Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Bandgar T, Menon P, Shah NS. Hypophosphatemic rickets. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:177-82.
- 15) Brodehl J. Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol* 1994;8:645.
- 16) Linglart A, Bioso-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3:R13-30.
- 17) Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381-8.
- 18) Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P, Pombo M, Gil M, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant Hypophosphatemic Rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25 (OH)2D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med Genet* 2011;12:116.
- 19) Barneveld RA, Keijzer W, Tegelaers FP, Ginns EI, Geurts van Kessel A, Brady RO, et al. Assignment of the gene coding for human beta-glucocerebrosidase to the region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Hum Genet* 1983;64:227-31.
- 20) Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuropathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:603-8.
- 21) Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:75-84.
- 22) In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., eds. *GeneReviews*(®): Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle., 1993.
- 23) Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1:A2-12.
- 24) Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:175-80.
- 25) Cohen IJ. Bone crises in Gaucher disease. *Isr Med Assoc J* 2003;5:838-9.
- 26) Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:660-4.
- 27) Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007;82:697-701.

- 28) Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50 Suppl 5:v4-12.
- 29) Spranger J. Bone dysplasia 'families'. *Pathol Immunopathol Res* 1988;7:76-80.
- 30) Guarany NR, Schwartz IV, Guarany FC, Giugliani R. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehabil Med* 2012;5:37-46.
- 31) Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, Ruhnke K, Shimada T, Mackenzie WG, et al. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12 Suppl 1:141-51.
- 32) Langereis EJ, den Os MM, Breen C, Jones SA, Knaven OC, Mercer J, et al. Progression of Hip Dysplasia in Mucopolysaccharidosis Type I Hurler After Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98:386-95.
- 33) Brands MM, GÜngör D, van den Hout JM, Karstens FP, Oussoren E, Plug I, et al. Pain: a prevalent feature in patients with mucopolysaccharidosis. Results of a cross-sectional national survey. *J Inher Metab Dis* 2015;38:323-31.
- 34) Peracha H, Sawamoto K, Averill L, Kecskemethy H, Theroux M, Thacker M, et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab* 2018;125:18-37.
- 35) Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005;115:e681-9.
- 36) Hendriksz CJ. Elosulfase alfa (BMN 110) for the treatment of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:1521-32.
- 37) Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344:182-8.
- 38) Fox JE, Volpe L, Bullaro J, Kakkis ED, Sly WS. First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. *Mol Genet Metab* 2015;114:203-8.
- 39) 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.
- 40) Jakobkiewicz-Banecka J, Gabig-Ciminska M, Kloska A, Malinowska M, Piotrowska E, Banecka-Majkutewicz Z, et al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016;21:1393-409.
- 41) Schweighardt B, Tompkins T, Lau K, Jesaitis L, Qi Y, Musson DG, et al. Immunogenicity of Elosulfase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy in Patients With Morquio A Syndrome: Results From MOR-004, a Phase III Trial. *Clin Ther* 2015;37:1012-21.e6.

신장계 이상을 동반하는 선천성대사이상질환

울산의대 서울아산병원 소아청소년과

이 범 회

Inborn Metabolic Disorders Involving Kidney

Beom Hee Lee, MD, PhD

Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Patients with inborn metabolic disorder (IMD) show multisystemic manifestations. Heterogeneous renal manifestations can develop in IMD patients as well. In this review, the major renal manifestations of IMD and their representative IMDs are described. The major renal manifestations include Fanconi syndrome, renal tubular acidosis, nephrolithiasis, renal cysts and glomerulopathy, and diverse types of IMDs such as carbohydrate metabolism disorders, lysosomal disorders, organic acidemias, mitochondrial disorders, purine and pyrimidine disorders present renal manifestations. Therefore, general and regular renal function evaluation is recommended in addition to specific investigation according to IMD phenotypes.

Key words: Inborn metabolic disorder, Renal Manifestation

서 론

선천성대사이상질환(IMD, inborn metabolic disorders)은 다양한 영양소의 대사 및 분해 과정의 문제가 생기는 다양한 질환군이다¹⁾. 대부분의 선천성 대사 이상 질환은 상염색체 열성을 보이고 일부 성염색체 열성 및 상염색체 우성 질환도 드물게 발견된다. 각각의 질환은 매우 드물어서, 약 100,000명당 1명의 꼴로 발견되는 경우도 있으나, 전체적으로는 인구 800명에서 2,500명당 1명의 꼴로 발견된다.

신장은 사구체(glomerulus)에서 배출된 수분과 전해질, 저분자 물질을 재흡수 및 일부 물질은 배출하여 몸의 항상성을 유지한다. 근위세뇨관(proximal tubule)은 상당수의 전해질, 포도당, 아미노산을 재흡수하며, 암모니아를 배출한다. 헨레고리(loop of henle)는 수분과 염분 및 암모니아를 재흡수하고, 집합관(collecting duct)에서 수

분과 염분을 재흡수, 암모니아, 수소 및 칼륨을 배출한다.

선천성대사이상질환은 신체의 다양한 기관을 침범하는 특성을 보인다. 특히 상당수의 선천성대사이상질환은 신장 조직에서 전구 물질의 축적이나 효소 기능의 저하가 확인되지만, 신장 기능의 저해를 동반하지 않는다. 그러나, 일부 선천성대사이상질환은 신장기능의 저해를 일으킨다. 대표적으로 신장 계통을 침범하는 선천성대사이상질환은 Table 1과 같다²⁾.

본 종설에서는 이와 같이 선천성대사이상질환군중 신장계통의 기능 이상의 대표적 증상과 이를 동반하는 질환

Table 1. Metabolic disorders most frequently associated with renal manifestations

Metabolic disorders most frequently associated with renal manifestations
Lysosomal storage disorders
Organic acid disorders
Fatty acid oxidation disorders
Peroxisomal disorders
Disorders of purine and pyrimidine metabolism
Carbohydrate disorders

책임저자: 이범희, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
서울아산병원 소아청소년과
Tel: 02-3010-5950, Fax: 02-3010-4702
E-mail: beomhee.lee@amc.seoul.kr

군을 고찰하고자 한다.

본 론

1. 선천성대사이상질환의 신장 계통의 대표적 발현 양상

선천성대사이상질환은 크게 3가지의 유형의 양상으로 신장 기능 이상 증상을 발현한다²⁾. 사구체병증(glomerulopathy)으로는 신증후군이나 만성신부전의 증상을 보이고, 세뇨관병증(tubulopathy)로는 판코니 증후군(Fanconi syndrome), 신세뇨관산증(renal tubular acidosis), 신장 결석(nephrolithiasis)가 대표적이며, 이외의 발현 양상은 신장 낭종, 용혈성요독증후군, 미오글로빈뇨증 등이 있다. 각 발현 증상별 대표적 질환은 Table 2와 같다.

2. 신세뇨관산증

신세뇨관산증은 1, 2, 4형으로 구분된다. 1형은 원위부 신세뇨관산증으로 발달하면, 탈수, 신장 결석, 신석회화, 난청, 용혈성 빈혈등의 증상을 보이고, 혈중 칼륨이 정상 혹은 감소되고, 소변의 산성화가 결핍되고, 암모니아배출 저하, 고칼슘뇨증의 소견을 보인다. 2형 신세뇨관산증은 판코니 증후군이 대표적이고, 판코니 증후군의 일부 소견만 보이는 경우도 있다. 4형 신세뇨관산증은 알도스테론 저하증의 소견으로 혈중 칼륨이 증가하고, 소변 암모니아 배출도 감소하는 특징을 보인다²⁾.

1) 판코니 증후군(Fanconi syndrome)

판코니 증후군은 근위 세뇨관의 장애로 인해 다양한 전해질, 아미노산, 포도당의 재흡수가 일어나지 않아 발생하며, 환자는 다뇨증, 다음증, 탈수 증상이 반복적으로 보이고, 성장 장애, 저인산혈증성 구루병의 증상을 보인다. 혈액학적 검사로는 대사성산증, 저칼륨혈증, 저염화혈증, 저인산혈증, 인산뇨증, 당뇨의 소견을 보인다. 치료로는 전해질 보충 및 비타민 D 섭취가 권장되며 기저 질환 관리가 필요하다.

판코니 증후군을 동반하는 대표적 선천성대사이상질환은 미토콘드리아병증으로 페어슨 증후군(Pearson synd-

rome), 로베 증후군(Lowe syndrome), 타이로신혈증1형(Tyrosinemia type I), 덴트병(Dent disease), Fanconi-Bickel 증후군, 시스틴증(Cystinosis), 선천성과당불내증(Hereditary fructose intolerance), 갈락토오스혈증(Galactosemia)이 있다. 이중 시스틴증이 가장 흔한 것으로 알려져 있으나, 우리나라에서는 매우 드문 질환이다.

각각의 질환에 대한 한국인에서의 유병률은 대부분 알

Table 2. Renal manifestations of inborn metabolic disorders

Renal Manifestation	Inborn Metabolic Disorders
Tubulopathy	Methylmalonic aciduria
	Fatty acid oxidation disorder
	Deficiency of carboxylase pyruvate
	Urea cycle disorder
	Pearson syndrome
	Lowe syndrome
	Tyrosinemia type I
	Dent disease
	Fanconi-Bickel syndrome,
	Cystinosis
	Hereditary fructose intolerance
	Galactosemia
	etc
Nephrolithiasis	Cystinuria
	Primary hyperoxaluria
	Lesch-Nyhan syndrome
	Glycogen storage disease
etc	
Aminoaciduria	Cystinuria
	Lysinuric protein intolerance
	Hartnup disease
	etc
Glomerulopathy	Fabry(-Anderson) disease
	Mucopolysaccharidosis type 1
	Congenital disorder of glycosylation type 1
	Sialic acid storage disease
	£-1-Antitrypsin deficiency
	Lysinuric protein intolerance
	Gaucher disease
	Mitochondrial disease
	etc
	Renal Cyst
Congenital disorder of glycosylation	
Glutaric aciduria type 2	
Smith-Lemli-Opitz syndrome	
Pearson syndrome	
Fabry(-Anderson) disease	
etc	

려져있지 않고, 대부분 매우 드문것으로 알려져 있다. 한국인에서 발견된 각질환의 보고를 간략하게 언급하도록 하겠다.

(1) 페어슨 증후군(Pearson syndrome)

페어슨 증후군은 4명의 환자에서 유전학적 임상적 특성이 보고되었는데, 이들은 대부분 1세 미만에 젓산혈증, 빈혈, 발달지연, 성장지연으로 발견되었고, 미토콘드리아 게놈에서 2-7 kb의 결실을 보유하고 있었다. 이중 2명의 환자에서 신세뇨관 기능 이상이 발견되었다³⁾.

(2) 로베 증후군(Lowe syndrome)

로베 증후군의 경우 12명의 한국인 환자들의 임상증상에 대한 보고가 있었고, 대부분의 환자가 판코니 증후군(12명), 구루병(8명), 신기능 저하(10명)의 소견이 있었고, 전해질 보충 치료를 받고 있었다⁴⁾.

(3) Fanconi-Bickel 증후군

Fanconi-Bickel 증후군은 1명의 보고가 있었는데, 생후 3일에 고혈당증과 진행성 간부전으로 진행되었다. 이 질환은 간과 신장에 당원이 축적되며, 판코니 증후군이 동반될 수 있고, 갈락토오스 제한 식이가 치료에 중요하다⁵⁾.

(4) 타이로신혈증1형(Tyrosinemia type I)

타이로신혈증1형의 경우도 1례의 보고가 있었는데, 신생아 대사 이상 검사를 통해 선별되었고, 간기능 저하가 동반된 환자 였다. 타이로신혈증은 타이로신 제한 식이 및 Nitisinone이 질환 관리에 도움이 된다⁶⁾.

(5) 시스틴증(Cystinosis)

시스틴증도 1례의 보고가 있었다. 이 환자는 저신장, 광과민성, 근력 저하, 대사성산증, 신기능저하, 갑상선 기능 저하, 성선 기능 저하의 증상을 보였다. 이 질환에서는 Cysteamine bitartrate를 질환 초기에 투여하면 질환 진행을 막는데 도움이 될 수 있다⁷⁾.

(6) 선천성과당불내증(Hereditary fructose intolerance)

선천성과당불내증(Hereditary fructose intolerance)도 한국인에서 1례의 보고가 있었다. 이 환자는 당분이 많이 첨가된 음식 혹은 과일을 먹으면 급성 간기능 부전이 반복되는 증상으로 발현하였다. 본 질환에서도 신장에 판코니 증후군이 발생할 수 있어 신기능에 대한 정기적 평가 및 관리가 중요하다. 본 질환은 당분이 첨가된 음식, 과일 등 과당이 많은 음식을 피하여 관리가 가능하다⁸⁾.

(7) 덴트병(Dent disease)

덴트병은 저분자 단백뇨, 칼슘노증, 신장 결석, 신석회화, 진행성의 신기능저하를 보이며, 원인 유전자에 따라 1형과 2형으로 구분된다. 한국인에서 수십 명 이상이 있을 것으로 예상되고, 주로 소아신장분과에서 주로 진료를 보게 된다⁹⁾.

2) 2형/4형 신세뇨관산증

메칠말로닌산혈증은 2형 혹은 4형 신세뇨관산증을 일으킬 수 있는 대표적 질환이다. 특히 4형 신세뇨관산증을 동반하는 경우 칼륨을 감소시키기 위한 치료가 중요하며, 기저 질환의 치료 외에 대사성 산증, 암모니아혈증 관리가 중요하다.

이외에도 카복실레이스피루브산염의 결핍(Deficiency of carboxylase pyruvate), 미토콘드리아질환, 지방산대사 이상질환, 요소회로대사이상질환, 리소좀축적질환에서도 동반될 수 있다.

3. 신장 결석

신장결석은 다양한 대사이상질환에서 발생할 수 있다. 시스틴뇨증(cystinuria)에서는 시스틴이 주성분인 결석이 발생하며, 일차성 옥살린산혈증(primary hyperoxaluria)에서는 칼슘 옥살린산 결석, 레시 니한 증후군(Lesch-Nyhan syndrome)과 1a형 당원병(glycogen storage disease)는 요산 결석이 발생한다.

1) 당원병1a

글리코겐 분해의 말단 단계에 관여하는 효소인 glucose-6-phosphatase의 결핍에 의해 글리코겐이 간, 신장, 적혈구 등에 축적되는 질환이다. 당원병은 단당류의 섭취를 피하고, 옥수수 전분과 같은 복합 탄수화물 복용으로 식이 요법을 한다. 장기적인 합병증으로 성장장애, 통풍, 폐동맥고혈압, 심혈관질환, 신기능저하, 골다공증, 간선종 등이 발생할 수 있다. 신장에는 다양한 합병증이 발생할 수 있는데, 신세뇨관산증, 신장 결석, 단백뇨, 신기능 부전의 위험이 있다. 신장 결석은 고칼슘뇨증, 저시트린산뇨증, 고요산뇨증에 의해 발생한다.

장기적인 합병증을 줄이기 위해서는 혈중 당, 요산, 젓

산 및 트리글리세라이드의 수치를 적절히 유지하는 것이 중요하다¹⁰⁾. 최근에는 유전자 치료법에 대한 임상연구(NCT03517085와 NCT05095727)가 진행중이어서 향후 새로운 치료법이 제시될 질환으로 예상된다¹¹⁾.

2) 레시-니한 증후군

레시-니한 증후군(Lesch-Nyhan syndrome)은 HPRT 효소의 결핍으로 인해 신경계, 신장, 류마티스성 이상을 유발하는 선천적 퓨린(Purine) 대사 장애 질환이다. 근긴장도 이상, 자해 증상등 신경계 증상 외에도 요산의 과다생산에 의하여 요산과다혈증, 요산과다뇨증, 결절성 통풍, 관절염, 요로 결석, 요산성 신증 등이 발생한다. 한국인 환자의 보고에서도 약 80%의 환자가 신석회화증이 발견되었다¹²⁾. 신장 결석을 예방하기 위해서는 allopurinol로 요산 수치를 낮추고, 소변을 알칼리화하며, 충분한 수분 공급이 중요하다. 그러나, 과도한 allopurinol의 사용은 의인성 요석의 생성을 촉진할 수도 있다. 따라서, 혈중 요산 농도를 450 $\mu\text{mol/L}$ -700 $\mu\text{mol/L}$ 정도로 유지하는 것이 중요하다¹³⁾.

3) 일차성 옥살린산혈증(primary hyperoxaluria)

일차성 옥살린산혈증은 간의 alanine:glyoxylate aminotransferase (AGT) 결핍 (1형) 혹은 glyoxylate reductase/D-glycerate dehydro-genase 결핍(2형)에 의해 발생하며 신장에 옥살린산 결석이 생기거나, 심한 경우 전신에 옥살린산증이 발생한다. 본 질환은 특히 신장이식만 하는 경우 결석이 재발할 수 있어, 간이식을 고려해야 하는 질환으로 만성 신부전 환자에서 이식에 대한 결정이 중요하다^{1,2)}.

4. 아미노산뇨증(aminoaciduria)

다양한 선천성대사이상질환은 소변에서 아미노산뇨증을 유발할 수 있다. 시스틴뇨증(cystinuria)나 lysinuric protein intolerance는 시스틴, 아르기닌, 오르니틴, 라이신 등 양이온성 아미노산뇨증을 보이고, 하르트넵병(Hartnup disease)은 중성 아미노산뇨증을 보여 소변에서 알라닌, 세린, 트레오닌, 발린, 로이신, 이소로이신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 히스티닌, 글루타민, 아스파라진

등의 중성 아미노산이 증가한다^{1,2)}.

1) 시스틴뇨증(cystinuria)

시스틴뇨증은 SLC3A1 혹은 SLC7A9 유전자의 이상에 의해 발생한다. 소변에서 시스틴, 아르기닌, 오르니틴, 라이신등의 양이온성 아미노산이 증가하고, 신장 결석과 신기능 저하의 특성을 보인다. 티오프로닌(Tiopronin)이나 D-penicillamine이 치료에 도움이 된다¹⁴⁾.

2) 하르트넵병(Hartnup disease)

하르트넵병은 SLC6A19 유전자의 이상에 의해 발생하고, 위에서 언급한 중성 아미노산의 소변 배출이 증가하며, 임상적으로는 펠라그라(pellagra)양 발진, 실조증, 정신과적 이상 증상을 특징으로 하고, 한국인에서 1례가 보고된 바 있다¹⁵⁾.

5. 사구체병증(glomerulopathy)

단백뇨와 신증후군등의 사구체병증을 동반하는 선천성대사이상질환은 대표적으로 파브리(-앤더슨)병(Fabry(-Anderson) disease), 뮤코다당증 1형(Mucopolysaccharidosis type 1), 선천성당화결핍증 1형(Congenital disorder of glycosylation type 1), 시알산 축적병(sialic acid storage disease), 알파-1-항트립신결핍(α -1-Antitrypsin deficiency), lysinuric protein intolerance, 고췌병(Gaucher disease), 미토콘드리아병증 등이 있다^{1,2)}.

6. 신장낭(renal cyst)

젤웨거 증후군(Zellweger syndrome), 선천성당화결핍증(Congenital disorder of glycosylation), 글루타릴산혈증 2형(glutaric aciduria type 2), 스미스-렘리-오피츠 증후군(Smith-Lemli-Opitz syndrome), 페어슨 증후군(Pearson syndrome), 파브리(-앤더슨)병(Fabry(-Anderson) disease) 등이 있다^{1,2)}.

결 론

선천성대사이상질환은 기술한 바와 같이 판코니증후

군, 신세노관산증, 신장 결석, 신장낭,사구체병증 등 다양한 신장계의 이상 증상을 동반하고, 신장계의 이상 증상을 동반하는 선천성대사이상질환도 탄수화물대사이상, 리소좀축적질환, 유기산혈증, 미토콘드리아병증, 핵산 대사 장애 등 다양한 질환들이 포함된다. 따라서, 선천성대사이상증 환자의 관리에 있어 질환 특이적 관리외에도 전반적 신기능에 대한 검사 및 평가가 정기적으로 이루어져야 한다.

감사의 글

이 연구는 2022년도 한국연구재단 기초연구사업의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2022R1A2C2091689).

참 고 문 헌

- 1) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Heidelberg: Springer Berlin, 2009:1219-35.
- 2) Evangeliou A, Gogou, M., & Tramma, D. The Kidney involvement in inborn errors of metabolism. *World Journal of Research and Review* 2017;5:5-9.
- 3) Son JS, Seo GH, Kim YM, Kim GH, Jin HK, Bae JS, et al. Clinical and genetic features of four patients with Pearson syndrome: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e28793.
- 4) Kim HK, Kim JH, Kim YM, Kim GH, Lee BH, Choi JH, et al. Lowe syndrome: a single center's experience in Korea. *Korean J Pediatr* 2014;57:140-8.
- 5) Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH. Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosaemia. *Eur J Pediatr* 2002;161:351-3.
- 6) Choi HJ, Bang HI, Ki CS, Lee SY, Kim JW, Song J, et al. Two novel FAH gene mutations in a patient with hereditary tyrosinemia type I. *Ann Clin Lab Sci* 2014;44:317-23.
- 7) Ahn MB, Kim SE, Cho WK, Jung MH, Suh BK. Endocrine complications during and after adolescence in a patient with cystinosis. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:174-8.
- 8) Choi HW, Lee YJ, Oh SH, Kim KM, Ryu JM, Lee BH, et al. A Novel Frameshift Mutation of the ALDOB Gene in a Korean Girl Presenting with Recurrent Hepatitis Diagnosed as Hereditary Fructose Intolerance. *Gut Liver* 2012;6:126-8.
- 9) Cho HY, Lee BH, Choi HJ, Ha IS, Choi Y, Cheong HI. Renal manifestations of Dent disease and Lowe syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:243-9.
- 10) Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2014;16:e1.
- 11) Cao J, Choi M, Guadagnin E, Soty M, Silva M, Verzieux V, et al. mRNA therapy restores euglycemia and prevents liver tumors in murine model of glycogen storage disease. *Nat Commun* 2021;12:3090.
- 12) Cho JH, Choi JH, Heo SH, Kim GH, Yum MS, Lee BH, et al. Phenotypic and molecular spectrum of Korean patients with Lesch-Nyhan syndrome and attenuated clinical variants. *Metab Brain Dis* 2019; 34:1335-40.
- 13) Ng N, Kaur A, Shenoy M. Recurrent kidney stones in a child with Lesch-Nyhan syndrome: Answers. *Pediatr Nephrol* 2019;34:425-7.
- 14) Kim JH, Park E, Hyun HS, Lee BH, Kim GH, Lee JH, et al. Genotype and Phenotype Analysis in Pediatric Patients with Cystinuria. *J Korean Med Sci* 2017; 32:310-4.
- 15) Cheon CK, Lee BH, Ko JM, Kim HJ, Yoo HW. Novel mutation in SLC6A19 causing late-onset seizures in Hartnup disorder. *Pediatr Neurol* 2010;42:369-71.

멜라스 증후군 진단에서의 혈장 아미노산과 소변 유기산 분석

연세대학교 의과대학 소아청소년과학교실

나 지 훈 · 이 영 목

Plasma Amino Acid and Urine Organic Acid in Diagnosis of MELAS

Ji-Hoon Na, MD, PhD and Young-Mock Lee, MD, PhD

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

Purpose: In the past, detection of metabolic abnormalities in plasma amino acid (PAA) and urine organic acid (UOA) has been widely used to diagnose clinical mitochondrial diseases, such as mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). In this study, the diagnostic values of PAA and UOA were reviewed, and their effectiveness in the diagnosis of MELAS was examined retrospectively.

Methods: Blood and urine samples at the time of diagnosis were collected from all clinically diagnosed MELAS patients (n=31), and PAA and UOA tests were performed. All samples were collected in a fasting state to minimize artifacts in the results. The difference in the ratio of abnormal metabolites of PAA and UOA at initial diagnosis was statistically compared between the MELAS with genetic confirmation (n=19, m.3243A>G mutation) and MELAS without genetic confirmation (n=12) groups. The MELAS without genetic confirmation group was used as control.

Results: Comparison of PAA and UOA between the two groups revealed that no abnormal metabolites showed characteristic differences between gene-confirmed MELAS patients with and those without genetic confirmation.

Conclusions: Abnormal values of metabolites in PAA or UOA might be useful as a screening test but are not sufficient to diagnose MELAS patients.

Key words: Plasma amino acid, Urine organic acid, MELAS, Mitochondrial disease

Introduction

Mitochondrial diseases are those in which structural or functional disabilities of the mitochondria occur due to dysfunction of the mitochondrial respiratory chain, resulting in various clinical phenotypes^{1,2}. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) are characterized by symptoms

such as stroke-like episodes, encephalopathy with seizures and/or dementia, muscle weakness, and early psychomotor development. The m.3243A>G pathogenic variant is found in approximately 80% of these patients' genetic information³⁻⁵.

Mitochondrial dysfunction causes various metabolic abnormalities. Therefore, detection of abnormal metabolites in serum lactate/pyruvate, plasma amino acid (PAA), and urine organic acid (UOA) has been widely used to diagnose clinical mitochondrial diseases, such as MELAS. This is because such metabolic studies are helpful for the assessment of mitochondrial energy pro-

Corresponding: Young-Mock Lee, MD, PhD
Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine,
Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu,
Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3354, Fax: +82-2-2019-4881
E-mail: ymleemd@yuhs.ac

duction efficiency. Recently, however, with the development of mitochondrial DNA (mtDNA) and nuclear DNA genome sequencing, targeted genomic tests have evolved into confirmative tests for mitochondrial disease⁶⁻⁹.

In this study, the diagnostic values of PAA and UOA, which are representative metabolic tests that are routinely performed among patients with mtDNA mutation-positive and-negative MELAS, were reviewed, and their effectiveness in the diagnosis of MELAS was examined retrospectively.

Materials and Methods

1. Selection of patients

This was a retrospective study of MELAS patients diagnosed between 2003 and 2017 in a single tertiary care center at Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea. The total number of clinically diagnosed MELAS patients included in this study was 31. The inclusion criteria for MELAS patients in this study were based on the diagnostic criteria of the Japanese MELAS study committee, which is currently the most commonly used in clinical practice¹⁰. With reference to these criteria, we defined

the patients with two or more findings in category A and high lactate level in category B as 'MELAS without genetic confirmation'. Meanwhile, patients diagnosed with definitive gene mutation were defined as 'MELAS with genetic confirmation'. Their clinical and mitochondrial dysfunction-related characteristics and the results of PAA and UOA were studied. Whole mitochondrial gene sequence analysis was performed for all patients. NGS was used to genetically establish the diagnosis of mtDNA-associated LS and to quantify the heteroplasmic mutant load of mtDNA. The sequence results were compared with those of the human mitochondrial reference (GenBank ID: NC_012920.1). As a result, Nineteen patients were positive for the m.3243 A>G mutation, while 12 patients were negative for the gene test (Fig. 1). This study was approved by the Institutional Review Board of the Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine (3-2017-0168). Informed consent for this retrospective study was waived by the board.

2. Clinical characteristics of MELAS patients with genetic confirmation

The clinical characteristics of 19 MELAS patients with genetic confirmation of the m.3243A>G mutation

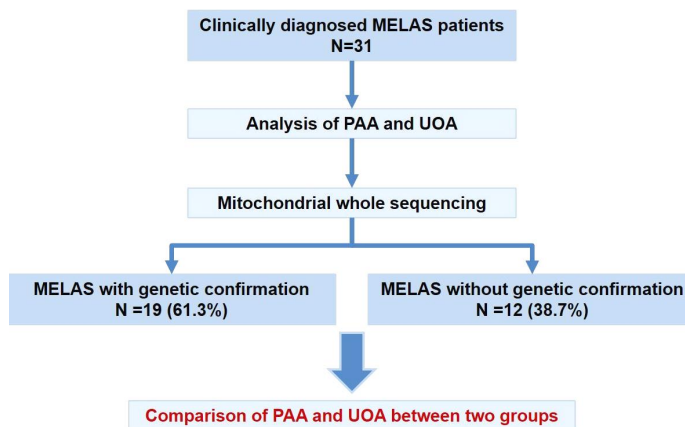


Fig. 1. Study design and patient selection.

were examined, including age at first clinical presentation, age at diagnosis of MELAS, time interval of follow-up period, familial history of MELAS, presentation of symptoms, and organ involvement.

3. Mitochondrial characteristics of MELAS patients with genetic confirmation

The mitochondrial dysfunction profiles of all patients, including serum lactate/pyruvate ratio and severity of serum lactic acidosis, were graded as follows: mildly increased, ≥ 2 -fold of normal reference; moderately increased, ≥ 3 -fold of normal reference; severe, ≥ 4 -fold of normal reference values^{11,12}. Serum lactate and pyruvate levels were measured in arterial blood samples. Muscle biopsies of some patients were obtained and were processed through routine morphological and histochemical staining, including periodic acid-Schiff, modified Gomori trichrome, ATPase 9.4, nicotinamide adenine dinucleotide tetrazolium reductase, and succinate dehydrogenase stains. All samples were examined for changes, such as pleoconia and megaconia, using electron microscopy. Abnormalities in magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) were also examined^{13,14}.

The clinical severity of the patients was graded as follows: mild, self-ambulatory with or without independence for daily activities; moderate, full-time wheelchair-bound or partially dependent for daily activities, with ability for brief communication; severe, bedridden, totally dependent for daily activities, or expired. In addition, the ratio of psychomotor retardation, oxygen dependency, and enteral tube feeding status were also investigated^{13,14}.

4. Comparison of UOA and PAA

Blood and urine samples at the time of diagnosis were collected from all clinically diagnosed patients with

MELAS, and PAA and UOA tests were performed. All samples were collected under fasting conditions to minimize artifacts in the results⁸. The difference in the ratio of abnormal metabolites of PAA and UOA at initial diagnosis was statistically compared between the MELAS with genetic confirmation and MELAS without genetic confirmation groups. The MELAS without genetic confirmation group was used as control.

5. Statistical analysis

All analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were used, including median, range, and percentage. Chi-square tests and Fischer's exact tests were used to evaluate differences between groups. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

1. Clinical characteristics of the MELAS with genetic confirmation group

The male-to-female ratio of patients in the MELAS with genetic confirmation group was 10:9, and the median age of the first clinical presentation was 13 years (Table 1). The median age at diagnosis of MELAS was 14 years, and the range was investigated from 3 to 29 years. The median time interval from the first clinical presentation to the diagnosis of MELAS was 5 months, and the median time interval from the first visit to the last visit was 107 months. Familial history of MELAS was observed in five patients. The most common presentations at disease onset were seizures and headaches (42.1%). Problems with the central nervous system were observed in all patients, along with ophthalmic, endocrinologic, cardiologic, hearing, psychological, myopathic, gastrointestinal, and renal

problems. Severity was classified according to the degree of organ involvement, and 42.1% of the patients had multiple organ involvement, as well as central nervous system and muscle problems.

2. Mitochondrial characteristics of the MELAS with genetic confirmation group

Table 2 presents the mitochondrial characteristics of patients that have the m.3243A>G mutation. In the MELAS patients with genetic confirmation, 11 patients had serum lactic acidosis at a moderate to severe degree

(57.9%). Among the 19 patients, muscle biopsy samples of eight patients were observed, and light and electron microscopy changes were found in three patients. MRI findings showed infarction in 94.7%, white matter signal abnormality in 84.2%, and cortex signal abnormality and cerebral atrophy in 78.9% patients. All 19 patients had abnormal MRI findings. In addition, 13 patients showed a lactate peak in MRS. On examining the functional clinical severity of the patients, nine patients were found above moderate levels. Delayed development was observed in 14 patients (73.7%); among them, 11 had developmental regression, one had oxygen dependency, and three required enteral tube feeding.

Table 1. Clinical characteristics of m.3243A>G mutation-positive MELAS patients at diagnosis (n=19)

Gender (male:female) (n)	10:9
Age at first clinical presentation (years, median, range)	13 (0-24)
Age of diagnosis of MELAS (years, median, range)	14 (3-29)
Time interval from first clinical presentation to the diagnosis of MELAS (months)	5 (0-132)
Time interval from 1st visit to last visit (months)	107 (28-180)
Familial history of MELAS (n, %)	5 (26.3)
Presented symptom at disease onset (n, %)	
Seizure	8 (42.1)
Headache	8 (42.1)
Motor weakness	2 (10.5)
Visual disturbance	2 (10.5)
Ataxia	1 (5.3)
Delayed development	1 (5.3)
Organ involvement (n, %)	
Central nervous system	19 (100)
Ophthalmic	15 (78.9)
Endocrinologic	13 (68.4)
Cardiologic	12 (63.2)
Auditory	10 (52.6)
Psychological	9 (47.4)
Myopathy	9 (47.4)
Gastrointestinal system	9 (47.4)
Renal system	5 (26.3)
Organ involvement severity (n, %)	
CNS only	8 (42.1)
CNS+muscle	3 (15.8)
CNS+muscle+multiple	8 (42.1)

Abbreviation: CNS, central nervous system

Table 2. Mitochondrial characteristics of m.3243A>G mutation-positive MELAS patients (n=19)

Serum lactic acidosis (n, %)	
Mild	8 (42.1)
Moderate	9 (47.4)
Severe	2 (10.5)
Magnetic resonance imaging (n, %)	
Infarction	18 (94.7)
Cortex signal abnormality	15 (78.9)
Diffuse cerebral atrophy	
Mild	6 (31.6)
Severe	7 (36.8)
Cerebellar atrophy	15 (78.9)
Basal ganglia signal abnormality	8 (42.1)
Thalamus signal abnormality	2 (10.5)
White matter signal abnormality	16 (84.2)
Magnetic resonance spectroscopy obtained (n, %)	
Presence of lactate peak	13 (68.4)
Muscle biopsy obtained (n=8)	
Light microscopic changes (+)	3 (37.5)
Electron microscopic changes (+)	3 (37.5)
Clinical severity (n, %)	
Mild	10 (52.6)
Moderate	3 (15.8)
Severe	3 (15.8)
Expire	3 (15.8)
Delayed development (n, %)	14 (73.7)
Regression / Deterioration (n, %)	11 (57.9)
Oxygen dependency (n, %)	1 (5.3)
Enteral tube feeding (n, %)	3 (15.8)

3. Comparison of PAA between groups with and without genetic confirmation at initial diagnosis

PAA tests were performed as initial diagnostic techniques at the time of the first diagnosis, and the results were compared between the groups with and without genetic confirmation. The number of patients in each group with values above normal range in the PAA test was compared. Among the metabolites examined, the major metabolites in which abnormalities were observed are summarized in Table 3. No significant difference was found between the two groups for most of the metabolites in PAA. However, ethanolamine and glutamine levels were significantly higher in the mutation-negative group than in the group with mutations.

4. Comparison of UOA between groups with and without genetic confirmation at initial diagnosis

Similar to that for PAA, UOA testing were performed as initial diagnostic tools at the time of the first diagnosis, and the results were compared between the groups with and without genetic confirmation (Table 4). The number of patients in each group with values above normal range in the PAA test was compared. The major metabolites wherein abnormalities were observed are summarized in Table 4. No significant difference was found between the two groups for most of the UOA metabolites. Among the UOAs, 3-hydroxy butyrate, acetoacetate, and lactate showed a higher frequency in the m.3243 A>G mutation-positive group, although this was not statistically significant.

Table 3. Comparison of PAA metabolites in groups with and without confirmation at initial diagnosis

Metabolite	m.3243 A>G mutation (+) (n=19)	m.3243 A>G mutation (-) (n=12)	P-value	Metabolite	m.3243 A>G mutation (+) (n=19)	m.3243 A>G mutation (-) (n=12)	P-value
Alanine	6	3	0.694	Aspartic acid	0	1	0.387
Phosphoserine	5	5	0.373	Glutamic acid	0	2	0.142
Ammonia	4	4	0.447	Methionine	0	1	0.387
Asparagine	4	5	0.282	Citrulline	0	1	0.387
1-methylhistidine	3	1	0.546	Glycine	0	0	-
Cystine	2	1	0.841	Lysine	0	0	-
Ethanolamine	2	5	0.043	Phosphoethanolamine	0	0	-
Histidine	1	1	0.735	Threonine	0	0	-
alpha-aminobutyric acid	2	3	0.286	Sarcosine	0	0	-
Ornithine	2	0	0.510	alpha-aminoadipic acid	0	0	-
Taurine	2	2	0.619	Cystathionine	0	0	-
Isoleucine	2	0	0.510	beta-alanine	0	0	-
Hydroxyproline	2	0	0.510	beta-aminoisobutyric acid	0	0	-
Glutamine	1	4	0.038	Homocystine	0	0	-
Proline	1	0	1.000	gamma-aminobutyric acid	0	0	-
Arginine	1	0	1.000	Ethanolamine	0	0	-
Tryptophan	1	0	1.000	Hydroxylysine	0	0	-
Valine	1	0	1.000	3-methylhistidine	0	0	-
Serine	0	2	0.142	Anserine	0	0	-
Leucine	0	1	0.387	Carnosine	0	0	-
Phenylalanine	0	1	0.387	Alloisoleucine	0	0	-
Tyrosine	0	1	0.387				

Abbreviation: PAA, plasma amino acid

Discussion

PAA analysis indicates disorders of mitochondrial metabolism in the presence of increased alanine levels in both plasma and CSF, but its sensitivity is low. Increased levels of proline, glycine, and sarcosine have also been associated with mitochondrial dysfunction^{8,15)}. However, to date, PAA metabolites associated with MELAS have not yet been reported. The PAA level can be changed by physiological stress or regression, and a normal PAA level cannot be the basis for reliably excluding mitochondrial disease. Moreover, in the process of collecting PAA or in the case of hemolysis, an error may occur. Improperly stored specimens cause abnormal elevations in glutamate, aspartate, ornithine, phosphoserine, and taurine with a decrease in glutamine, cystine, asparagine, arginine, and homocystine⁸⁾. In this study, most of the PAA metabolites did not show any characteristic differences depending on the

presence or absence of mutations. It is difficult to rule out the possibility that the significant increase in ethanolamine and glutamine observed in the mutation-negative group was an artifact generated during handling of the specimen.

Organic acids are byproducts of protein, carbohydrate, and fat catabolism. UOA has been widely used in the diagnosis of sudden-onset encephalopathy patients, such as MELAS, due to high ease and accuracy in its urine extraction compared to that from plasma. Generalized aminoaciduria, along with renal tubular acidosis and glycosuria, may accompany renal Fanconi syndrome. These findings can be observed in mtDNA deletion mitochondrial syndromes. However, thus far, the metabolites of UOA associated with MELAS remain unknown. There are many artifacts in the results, which can be greatly influenced by medication and dietary conditions⁸⁾. Increased excretion of TCA cycle intermediates, ethylmalonic acid, dicarboxylic aciduria, and

Table 4. Comparison of UOA metabolites in groups with and without confirmation at initial diagnosis

Metabolite	m.3243 A>G mutation (+) (n=19)	m.3243 A>G mutation (-) (n=12)	P-value	Metabolite	m.3243 A>G mutation (+) (n=19)	m.3243 A>G mutation (-) (n=12)	P-value
3-hydroxy butyrate	9	4	0.595	3-methylglutaconic acid	0	0	-
Acetoacetate	9	4	0.595	2-hydroxy-3-methylbutyric acid	0	0	-
Lactate	9	4	0.595	Tiglylglycine	0	0	-
2-hydroxybutyrate	2	1	0.841	2-ethylhydracrylic acid	0	0	-
Fumarate	1	1	0.735	2-hydroxyglutaric acid	0	0	-
2-propylglutaric acid	1	0	1.000	Hexanoylglycine	0	0	-
Phenylpyruvic acid	1	0	1.000	Suberylglycine	0	0	-
Malate	0	0	-	2-methyl-3-hydroxyacetoacetic acid	0	0	-
Methylmalonic acid	0	0	-	3-methylglutaric acid	0	0	-
2-oxoadipic acid	0	0	-	N-acetylaspartic acid	0	0	-
2-aminoadipic acid	0	0	-	Mevalonic acid	0	0	-
Methylcitric acids	0	0	-	2-hydroxyisovaleric acid	0	0	-
Pyruvate	0	0	-	2-hydroxy-3-methylvaleric acid	0	0	-
3-hydroxypropionic acid	0	0	-	2-ketoisocaproic acid	0	0	-
Propionylglycine	0	0	-	Phenyllactic acid	0	0	-
Isovalerylglycine	0	0	-	5-oxoproline (pyroglutamic acid)	0	0	-
3-hydroxyglutaric acid	0	0	-	3-hydroxyisovaleric acid	0	0	-
Dicarboxylic acid	0	0	-	3-methylcrotonylglycine	0	0	-
Acylglycine	0	0	-	Methylsuccinic acid	0	0	-

Abbreviation: UOA, urine organic acid

3-methyl glutaconic acid commonly occurs in mitochondrial disease but is rarely diagnostic of a specific mitochondrial disorder^{9,16-18}.

Therefore, because PAA and UOA have diagnostic limitations, genetic studies are considered the gold standard for diagnosis of mitochondrial disease, and their use is accelerating with the development of massively parallel sequencing. In addition to the classical diagnostic criteria for MELAS, genetic defects such as missense mtDNA mutations, like m.3243A>G, are essential for diagnosis^{2,3}.

This study showed that the PAA and UOA of MELAS patients with genetically confirmed m.3243A>G mutation through whole mitochondrial sequencing showed a slightly significant difference compared to those of clinically diagnosed MELAS patients negative for the mutation. It is rare to compare the results of PAA and UOA with the results of MELAS gene, confirming that the results for genetic defects accompanying clinical features should be used rather than PAA and UOA in future diagnostic methods for MELAS. One limitation of the present work is that a more accurate study could be achieved by comparing the results of our patients' PAA and UOA with those of the normal control group. However, the focus of this study is to explore the differences in metabolic abnormalities depending on the genetic confirmation of MELAS. Studies exploring the relationship between PAA and UOA tests that have been carried out for the diagnosis of mitochondrial diseases such as MELAS patients in the past, and genetic tests can help understand MELAS.

We concluded that abnormal values of metabolites of PAA or UOA might be useful as a screening test but are not sufficient to diagnose MELAS patients. Through this study, we reaffirm that genetic confirmation is very important for the diagnosis of MELAS. In addition, we think that this study provides an opportunity to consider the effectiveness of PAA and UOA, which have been used to diagnose mitochondrial dis-

eases such as MELAS. Further research is warranted to establish whether PAA or UOA determination is useful as a screening test for mitochondrial disease.

Ethical Publication Statement

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines. Each parent received a detailed explanation of the study and signed an informed consent form before their child participated in the study. This study was approved by the Institutional Review Board of Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine (3-2017-0168).

요 약

목적: 과거에는 혈장 아미노산 및 소변 유기산의 대사 이상 검출이 멜라스 증후군과 같은 임상적인 미토콘드리아 질환을 진단하는 데 널리 사용되었다. 본 연구에서는 혈장 아미노산 및 소변 유기산의 진단적 가치를 고찰하고, 멜라스 증후군 진단에 있어 이들의 유효성을 후향적으로 살펴보았다.

방법: 임상적으로 진단된 모든 멜라스 증후군 환자(n=31)로부터, 진단 당시의 혈액 및 소변 검체를 채취하여 혈장 아미노산 및 소변 유기산 검사를 시행하였다. 모든 샘플은 결과의 인위적 오류를 최소화하기 위해 금식 상태에서 수집되었습니다. 유전자로 진단된 멜라스 증후군 환자(n=19, m.3243A>G 돌연변이)와 유전자로 진단되지 않은 멜라스 증후군 환자(n=12) 그룹 간에 초기 진단 시 혈장 아미노산 및 소변 유기산의 비정상 대사물질 비율의 차이를 통계적으로 비교하였다. 유전자로 진단되지 않은 멜라스 증후군 환자군을 대조군으로 사용하였다.

결과: 두 그룹 간의 혈장 아미노산과 소변 유기산을 비교한 결과, 유전자로 진단된 멜라스 증후군 환자와 유전자로 진단되지 않은 멜라스 증후군 환자 간에 특징적인 차이를 보이는 비정상적인 대사 산물이 없는 것으로 나타났다.

결론: 혈장 아미노산 또는 소변 유기산의 비정상적인 대사물질 값은 멜라스 증후군의 진단에 있어서 선별 검사로 유용할 수 있지만 진단하기에는 충분하지 않다.

Acknowledgments

The authors are grateful to all staff members, doctors, and statistical consultants who were involved in this study.

References

- 1) DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656-68.
- 2) Chinnery PF. Mitochondrial Disorders Overview. 2000 Jun 8 [updated 2014 Aug 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- 3) El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. MELAS. 2001 Feb 27 [updated 2018 Nov 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- 4) Koenig MK, Emrick L, Karaa A, Korson M, Scaglia F, Parikh S, et al. Recommendations for the Management of Stroke-like Episodes in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes. *JAMA Neurol* 2016;73:591-4.
- 5) El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015; 116:4-12.
- 7) Morava E, van den Heuvel L, Hol F, de Vries MC, Hogeveen M, Rodenburg RJ, et al. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children. *Neurology* 2006;67:1823-6.
- 8) Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2008;94: 16-37.
- 6) Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2015; 17:689-701.
- 9) Villani GRD, Gallo G, Scolamiero E, Salvatore F, Ruoppolo M. "Classical organic acidurias": diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med* 2016;17:305-23.
- 10) Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, et al. Taro Matsuoka for MELAS Study Group in Japan. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:619-24.
- 11) Na JH, Kim HD, Lee YM. Effective and safe diet therapies for Lennox-Gastaut syndrome with mitochondrial dysfunction. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13:1756286419897813.
- 12) Chae HW, Na JH, Kim HS, Lee YM. Mitochondrial diabetes and mitochondrial DNA mutation load in MELAS syndrome. *Eur J Endocrinol* 2020;183:505-12.
- 13) Lee HN, Eom S, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Kim HD, et al. Epilepsy characteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Pediatr Neurol* 2016;64:59-65.
- 14) Eom S, Lee HN, Lee S, Kang HC, Lee JS, Kim HD, et al. Cause of death in children with mitochondrial diseases. *Pediatr Neurol* 2017;66:82-8.
- 15) Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum*. 2nd. Friedrichsdorf, Germany: Milupa; 2004. p. 32
- 16) Barshop BA. Metabolomic approaches to mitochondrial disease: correlation of urine organic acids. *Mitochondrion* 2004;4:521-7.
- 17) Sperl W, Ješina P, Zeman J, Mayr JA, DeMeirleir L, VanCoster R, et al. Deficiency of mitochondrial ATP synthase of nuclear genetic origin. *Neuromuscul Disord* 2006;16:821-9.
- 18) Gibson KM, Sherwood WG, Hoffmann GF, Stumpf DA, Dianzan I, Schutgens RBH, et al. Phenotypic heterogeneity in the syndromes of 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr* 1991;118:885-90.

IARS2 유전자 연관 리 증후군(Leigh syndrome) 여아에서 방광기능장애 증례

연세대학교 의과대학 소아청소년과학교실

이현주 · 나지훈 · 이영목

A Case of Urologic Manifestation of *IARS2*-associated Leigh Syndrome

Hyunjoo Lee, Ji-Hoon Na, Young-Mock Lee

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

Leigh syndrome is a rare progressive neurodegenerative mitochondrial disorder with clinical and genetic heterogeneity. Recently, balletic *IARS2* variants have been identified in a number of patients presenting broad clinical phenotypes from Leigh and West syndrome to a rare syndrome CAGSSS characterized by cataracts, growth hormone deficiency, sensory neuropathy, sensorineural hearing loss, and skeletal dysplasia syndrome (OMIM#616007). We describe a child with Korean Leigh syndrome with urologic manifestations resulting from a compound heterozygote mutation in *IARS2*. A 5-year-old girl visited the emergency room with a complaint of abdominal pain accompanied by abdominal distension. Abdominal-pelvic CT showed a markedly distended urinary bladder without definite obstructive lesions. She was diagnosed with neurogenic bladder dysfunction based on a urodynamic study. She had global delayed development due to neurologic regression after 6 months of age and a history of bilateral cataract surgery at the age of 2 years. Her brain magnetic resonance imaging showed symmetrically increased signal intensities in the bilateral putamen and caudate nuclei with diffuse cerebral atrophy. No gene variants were identified through whole-mitochondrial genome analysis. Whole exome sequencing was performed for diagnosis, and compound heterozygous pathogenic variants were identified in *IARS2*: c.2446C>T (p. Arg816Ter) and c.2450G>A (p. Arg817His). To the best of our knowledge, this is the first case report of bladder dysfunction manifestation in a patient with *IARS2*-related Leigh syndrome. Thus, it broadens the clinical and genetic spectrum of *IARS2*-associated diseases.

Key words: *IARS2*, Bladder dysfunction, Mitochondrial disease, Leigh syndrome, Overactive bladder syndrome, Detrusor overactivity.

Introduction

Aminoacyl-tRNA synthetases (ARSs) are evolutionarily

conserved enzymes responsible for the first step of protein synthesis. ARSs catalyze amino acid attachment to their cognate tRNA during cytoplasmic and mitochondrial translation. There are 37 members of the ARS gene family: 18 encode an enzyme in the cytoplasm, 17 encode an enzyme in the mitochondria, and 2 encode a bifunctional enzyme. ARS nomenclature includes the addition of “2” based on their cellular lo-

Corresponding: Young-Mock Lee, MD, PhD
Department of Pediatrics, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea.
Tel: +82-2-2019-3350, Fax: +82-2-2019-4881
E-mail: ymleemd@yuhs.ac

calization to distinguish mitochondrial ARSs (i.e. *IARS2* for mitochondrial isoleucyl-tRNA synthetase)¹⁻³.

IARS2 on chromosome 1q41 is a nuclear-encoded mitochondrial isoleucyl-tRNA synthetase that catalyzes the attachment of isoleucyl residues to cognate mt-tRNA in the mitochondria. Genetic variants of *IARS2* (OMIM 612801) were first described in two French-Canadian families with a CAGSSS phenotype that is characterized by cataracts, growth hormone deficiency, sensory neuropathy, sensorineural hearing loss, and skeletal dysplasia in 1993. *IARS2* mutations are reported to cause Leigh syndrome (OMIM 256000) with autosomal recessive inheritance^{4,5}. Leigh syndrome is a progressive neurodegenerative disorder accompanied by bilateral symmetric hyperintense signal abnormalities in the brain stem and/or basal ganglia, as visualized using T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI). Recently, pathogenic *IARS2* variants have been identified in a number of patients presenting a wide range of clinical phenotypes despite the fact that 29 patients have been reported to date, including this case^{6,7}.

We report the case of a Korean girl with compound heterozygous pathogenic variants, c.2446C>T (p. Arg 816Ter) and c.2450G>A (p. Arg817His), in *IARS2* (NM_018060.4), detected by whole exome sequencing (WES), who presented with bilateral cataracts, delayed development, developmental regression, peripheral neuropathy, and severe urinary retention. This is the first report of urological manifestations in *IARS2*-related Leigh syndrome. This case expands the phenotypic spectrum of *IARS2*-associated diseases.

Case Report

A 5-year-old girl visited the emergency room of Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, because of abdominal pain and distention. She was the first child born to healthy, non-consanguineous Korean parents. She was delivered after 40

weeks of an uncomplicated gestational period with a birth weight of 2,890 g (25th percentile). She was diagnosed with bilateral cataracts at the age of 2 years and underwent surgery on both eyes.

The patient began to roll over at 6 months of age but subsequently showed delayed motor development and neurologic regression to the extent that she could not control her head at the time of her visit. She could not speak a single meaningful word. She showed symptoms of peripheral insensitivity neuropathy and was somewhat insensitive to pain.

At 5 years of age, her height was 115 cm (50th-75th percentile) and weight was 25 kg (50th-75th percentile). Although the hearing test results were normal at birth, no tests were performed thereafter. Facial dysmorphism was not clear. She had no skeletal abnormalities, except for mild scoliosis. Echocardiography revealed normal cardiac anatomy and function. Magnetic resonance imaging showed symmetrically increased signal intensities in the bilateral putamen and caudate nuclei, with diffuse cerebral atrophy (Fig 1).

When she visited the emergency room, she complained of oliguria accompanied by fever and abdominal distention, but there was no clear tenderness on physical examination. No findings were suggestive of acute pyelonephritis or urinary tract infection. Abdominal pelvic CT showed significant dilatation of the bladder without any obvious obstructive lesions (Fig. 1). She was given a Foley catheter to stabilize her bladder for five days. She was later diagnosed with overactive bladder syndrome due to detrusor overactivity (DO) through a urodynamic study. The patient had no congenital anomalies, such as spina bifida, no complaints of ileus or constipation, and no traumatic history that could cause a neurogenic bladder due to a spinal cord injury. Her symptoms improved after administration of antimuscarics, which suppress involuntary detrusor muscle contraction, for overactive bladder treatment.

We performed a muscle biopsy of the left thigh, which showed normal pathological results. No variant was identified through whole mitochondrial genome analysis. We performed WES in trios (proband, mother, and father) to determine the cause of the clinical manifestations. WES identified compound heterozygous pathogenic variants in *IARS2*: c.2446C>T (p. Arg816Ter) and c.2450G>A (p. Arg817His); Sanger sequencing confirmed that each asymptomatic parent had one variant (Fig. 2). This is the first case of *IARS2*-related Leigh syndrome manifesting as overactive bladder syndrome. This study was approved by the Institutional Review Board of Yonsei University Health System (IRB, 3-2021-0379).

Discussion

Mitochondrial aminoacyl t-RNA synthetase (mt-

ARS)-mediated disorders involve a wide range of phenotypes, and defects in tRNA charging result in impaired protein translation of oxidative phosphorylation complexes. Isoleucyl-tRNA synthetase 2-related mitochondrial disease caused by bi-allelic mutations is a rare genetic disease affecting mitochondrial isoleucyl-

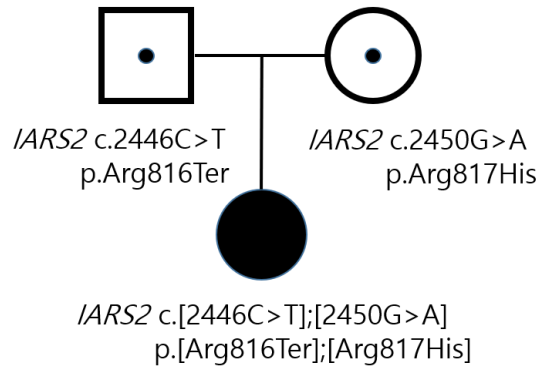


Fig. 2. Pedigree of the patient with *IARS2*-associated Leigh syndrome with results of familial mutation analysis.

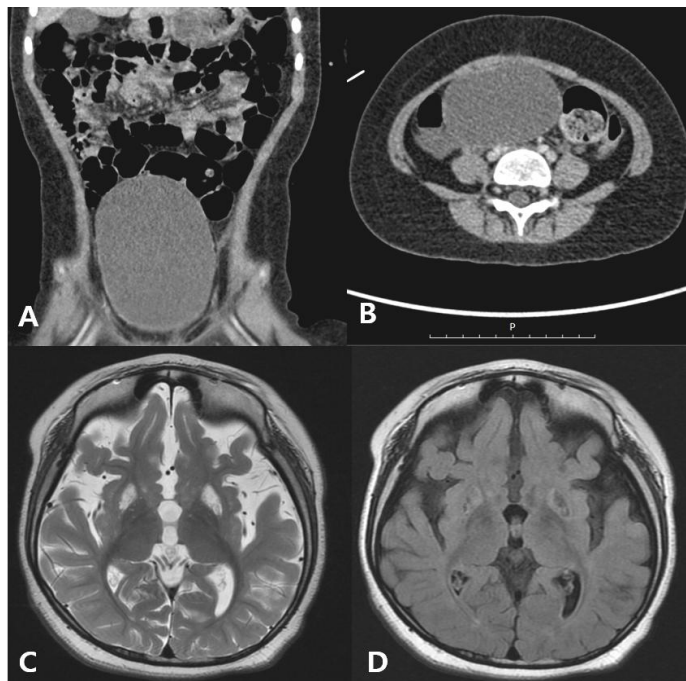


Fig. 1. Abdominal CT (A and B) showing markedly distended urinary bladder without definite obstructive lesions and gaseous dilated large and small bowel loops. Brain magnetic resonance axial images showing symmetrically increased signal intensities in bilateral putamen and caudate nuclei with volume loss on T2 (C) and FLAIR (D) images.

tRNA synthase²⁻⁴⁾.

Considering the wide range of phenotypes among the 29 patients reported till date, including our patient, *IARS2*-associated disorders can be classified into three categories: with isolated cataract, CAGSSS without cognitive impairment, and neurological phenotypes involving multi-organ systems with marked neurologic symptoms (Table 1)^{4,5,8-12)}. In this divided phenotype, three cases of isolated cataract and seven cases classified as CAGSSS have been reported. Here, we report the case of a Korean child with *IARS2*-related neurologic disorder who presented with developmental regression and peripheral neuropathy. Although fewer than 30 patients have been reported to date, previous reports have reported the identification of a homozygous mutation in the anticodon-binding domain of *IARS2* in all seven CAGSSS patients, and patients with cataract symptoms had at least one mutation in the anticodon-binding domain, regardless of the three phenotypes. In the present case, two heterozygous pathogenic variants

of *IARS2* (p. Arg816Ter and p. Arg817His), a combination that has not been previously reported, were all identified in the anticodon-binding domain. This is the first report on compound heterozygous variants in the anticodon-binding domain of *IARS2* in a patient with neurologic phenotype with cataracts. It is difficult to definitively conclude whether patients with a compound heterozygote variant in the anticodon-binding domain have a different phenotype than patients with a homozygous variant, and whether patients with a variant in the isoleucyl-tRNA synthase domain have a more severe phenotype. In the future, more cases should be identified to accurately address genotype-phenotype correlations.

Primary mitochondrial disorders (MD) are a clinically heterogeneous group of disorders that arise as a result of dysfunction of the mitochondrial respiratory chain. Although efforts have been made to achieve consensus on the optimal management of MD in recent years, most have focused on common symptoms (e.g., external ophthalmoplegia, proximal myopathy, cardiomyopathy, sensorineural deafness, diabetes mellitus, encephalopathy, seizures, stroke-like episodes, ataxia, etc.), and well-described information on urologic findings is limited^{6,13)}. Poole et al. reported an increased risk of overactive bladder symptoms and weak stream in 58 adult patients with MD exhibiting urological symptoms compared to the control group¹⁴⁾. Feeney et al. reported that 26% of adult patients with MD (N=109) manifested at least one feature of lower urinary tract dysfunction¹⁵⁾. Another recent study in 15 pediatric patients with MD exhibiting urological symptoms reported were urinary retention/incomplete emptying (60%), urinary incontinence (60%), and urinary tract infection (60%) as the most common symptoms¹⁶⁾. These studies highlight the need to recognize urological problems in patients diagnosed with MD and suggest prompt implementation of appropriate treatment. The present case report is the first to describe urological

Table 1. Clinical information of 19 patients with *IARS2* pathogenic variants in the neurologic phenotype category

Neurologic phenotype	This case	Frequency reported
Developmental delay	Yes	18/18
Hypotonia	Yes	15/15
Leigh syndrome	Yes	16/19
Seizure	No	10/15
West syndrome	No	3/15
Cataract	Yes	10/15
Hearing loss	N/A	8/8
Cardiomyopathy	No	4/13
WPW	No	1/12
Short stature	No	3/12
Scoliosis	Yes	3/12
Bladder dysfunction	Yes	1/1
Sideroblastic anemia	No	6/9
Hypoparathyroidism	No	4/10
High serum lactate	No	11/13
High CSF lactate	N/A	5/5
Death	No	5/15

N/A, not applicable; WPW, Wolff-Parkinson-White syndrome.

manifestations in a patient with multi-organ involvement with *IARS2* pathogenic variants in the neurological phenotype (Table 1).

In summary, *IARS2* pathogenic variants cause a loss of ARS activity, which results in impaired protein translation of oxidative phosphorylation complexes. *IARS2*-related Leigh syndrome involves a wide range of phenotypes. In addition, mitochondrial dysfunction can lead to bladder dysfunction, including chronic urinary retention, and increases the risk of recurrent infection and renal impairment. Our findings will help broaden the clinical phenotypic spectrum of *IARS2*-related Leigh diseases.

Conflict of interest statement

The authors declare that they do not have any conflicts of interest.

한 글 요 약

아미노아실-tRNA 합성효소는 단백질을 만드는 번역(translation)단계에서 아미노산을 활성화시키고 적절한 아미노산을 해당 tRNA에 결합을 시키는 중요한 효소이며, *IARS2* 유전자는 미토콘드리아에서 작용하는 isoleucyl-tRNA 합성효소를 코딩하는 핵의 유전자이다. *IARS2* 유전자의 돌연변이는 백내장, 성장 호르몬 결핍, 감각 신경 병증, 감각신경성 난청, 골격 형성 이상 증후군의 특징을 보이는 CAGSSS (MIM#616007)라는 희귀 질환의 원인으로 상염색체 열성으로 유전된다. 현재까지 이 증례 보고를 포함하여 29명의 환자만이 보고가 되었음에도 단지 백내장의 증상만 나타냈던 환자, 그리고 신경학적 증상이 두드러지는 Leigh 증후군을 유발하면서 여러 장기에 영향을 주는 환자 등 다양한 임상 증상의 환자가 보고되었다. Leigh 증후군은 드문 진행성 신경 퇴행성 미토콘드리아 질환이다.

이 연구는 *IARS2* 연관된 Leigh 증후군의 환자에서 방광 기능의 이상의 표현형을 보고하는 첫 증례 보고로 의미가 있다. 5세의 한국인 여아는 복부 팽만을 동반한 복

통으로 응급실에 내원하였으며, 복부CT에서 명백한 폐쇄 증상, 급성 신장염, 요로감염의 징후가 보이지 않으면서 현저하게 팽창된 방광이 확인 되었다. 여아의 발달 상태는 발달 저하를 보이면서, 6개월에 뒤집기가 가능하였지만 이후는 신경학적 퇴행으로 내원당시에는 목 가누기도 되지 않고, 의미 있는 단어를 말하지도 못하는 전반적인 발달 지연 상태였다. 2세에는 양쪽 눈의 백내장이 발생하여 수술한 과거력이 있었다. 뇌 MRI T2 강조영상에서는 양쪽에 대칭적으로 기저핵(basal ganglia)에 고신호를 보였고, 이는 Leigh 증후군에 전형적인 영상의 특징이다. Whole mitochondrial genome의 유전자검사를 시행했지만 의미 있는 돌연변이가 확인되지 않았으므로, Whole exome sequencing 검사를 시행했으며, *IARS2* 유전자의 이중대립유전자 돌연변이(biallelic mutation), c.2446C>T (p. Arg816Ter)와 c.2450G>A (p. Arg817His)가 확인이 되었고 부모님은 보인자였다. 현재까지 *IARS2* 유전자의 돌연변이를 가지는 환자 중에서 신경학적 발달 저하, 인지장애 등의 증상이 동반된 환자는 신체의 다중장기질환의 증상으로 심비대, 부정맥, 빈혈, 측만증, 청력 저하, 뇌전증, 부갑상선저하증이 알려졌으나, 이 연구에서 *IARS2* 유전자 돌연변이를 가진 환자에서 배뇨근의 이상을 동반한 과민성방광증상을 확인하여 방광이상증상을 처음 보고를 한다. *IARS2* 유전자의 이상이 확인된 환자에서는 하부요로이상증상이 동반 가능성에 대해서 인지하는 것이 필요하고, 증상이 보이면 배뇨 일지나 요역동학검사를 통해서 조기에 진단 및 치료가 환자의 관리에 필요할 수 있다. 이 증례 보고는 *IARS2* 유전자의 임상 양상의 확대 및 유전자의 이해를 넓히는데 기여할 것으로 기대된다.

References

- 1) Antonellis A, Green ED. The role of aminoacyl-tRNA synthetases in genetic diseases. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:87-107.
- 2) Simons C, Griffin LB, Helman G, Golas G, Pizzino A, Bloom M, et al. Loss-of-function alanyl-tRNA synthetase mutations cause an autosomal-recessive early-onset epileptic encephalopathy with persistent myelination defect. *Am J Hum Genet* 2015;96:675-81.
- 3) Meyer-Schuman R, Antonellis A. Emerging mechanisms of aminoacyl-tRNA synthetase mutations in recessive

- and dominant human disease. *Hum Mol Genet* 2017; 26:R114-R27.
- 4) Schwartzentruber J, Buhas D, Majewski J, Sasarman F, Papillon-Cavanagh S, Thiffault I, et al. Mutation in the nuclear-encoded mitochondrial isoleucyl-tRNA synthetase IARS2 in patients with cataracts, growth hormone deficiency with short stature, partial sensorineural deafness, and peripheral neuropathy or with Leigh syndrome. *Hum Mutat* 2014;35:1285-9.
 - 5) Moosa S, Haagerup A, Gregersen PA, Petersen KK, Altmüller J, Thiele H, et al. Confirmation of CAGSSS syndrome as a distinct entity in a Danish patient with a novel homozygous mutation in IARS2. *Am J Med Genet A* 2017;173:1102-8.
 - 6) Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2015;17: 689-701.
 - 7) Bakare AB, Lesnefsky EJ, Iyer S. Leigh Syndrome: A Tale of Two Genomes. *Front Physiol* 2021;12:693734.
 - 8) Takezawa Y, Fujie H, Kikuchi A, Niihori T, Funayama R, Shirota M, et al. Novel IARS2 mutations in Japanese siblings with CAGSSS, Leigh, and West syndrome. *Brain Dev* 2018;40:934-8.
 - 9) Vona B, Maroofian R, Bellacchio E, Najafi M, Thompson K, Alahmad A, et al. Expanding the clinical phenotype of IARS2-related mitochondrial disease. *BMC Med Genet* 2018;19:196.
 - 10) Lee JS, Kim MJ, Kim SY, Lim BC, Kim KJ, Choi M, et al. Clinical and genetic characteristics of Korean patients with IARS2-related disorders. *Journal of Genetic Medicine* 2019;16:55-61.
 - 11) Gong Y, Lan XP, Guo S. IARS2-related disease manifesting as sideroblastic anemia and hypoparathyroidism: A case report. *Front Pediatr* 2022;10:1080664.
 - 12) Upadia J, Li Y, Walano N, Deputy S, Gajewski K, Andersson HC. Genotype-phenotype correlation in IARS2-related diseases: A case report and review of literature. *Clin Case Rep* 2022;10:e05401.
 - 13) Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2017;19.
 - 14) Poole OV, Uchiyama T, Skorupinska I, Skorupinska M, Germain L, Kozyra D, et al. Urogenital symptoms in mitochondrial disease: overlooked and undertreated. *Eur J Neurol* 2019;26:1111-20.
 - 15) Feeney C, Gorman G, Stefanetti R, McFarland R, Turnbull D, Harding C, et al. Lower urinary tract dysfunction in adult patients with mitochondrial disease. *Neurourol Urodyn* 2020;39:2253-63.
 - 16) Kucherov V, Truong H, Raab C, Hagerty JA. Urologic Presentations and Management Options in Pediatric Mitochondrial Disease. *Urology* 2022;164:230-7.

대한 유전성 대사질환 학회 회원 연락처

성 명	주 소	E-mail
강민재	경기도 안양시 관평로170번길22, 한림대학교성심병원 소아청소년과	remoni80@gmail.com
강석진	대구광역시 중구 달성로 56 계명대학교 동산의료원 소아청소년과	pedjin625@gmail.com
강은구	경기도 안산시 단원구 적금로 123 고려대안산병원 소아청소년과	eunku83@gmail.com
강재빈	경남 양산시 물금읍 금오로 20 양산부산대학교병원 어린이병원 4층 소아과외국	jbbkang1029@naver.com
고정민	서울시 종로구 대학로101 서울대학교병원 소아청소년과	jmko@snu.ac.kr
곽민정	부산광역시 서구 구덕로 179 부산대학교병원 소아청소년과	glory0123@hanmail.net
구현희	충북 청주시 상당구 충고개로 115 워너 메디컬프라자1 드림소아청소년과	combat9@hanmail.net
권순화	대구광역시 북구 호국로 807 (학정동) 칠곡경북대학교병원 소아청소년과	shkwon@knu.ac.kr
권은은	경기 용인시 기흥구 이현로30번길 93 (보정동) 알앤디센터	yek@gccorp.com
권영희	서울특별시 강남구 일원동 삼성의료원 본관 동8병동 소아과외국	pray810310@naver.com
김구환	서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동, 서울아산병원) 소아청소년과	kgh9820@naver.com
김덕현	서울 용산구 대사관로 59 (한남동) 순천향대학교 서울병원 모자보건센터 2층 소아청소년과 의국	kth3122@naver.com
김도형	서울 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동) 서울아산병원 소아청소년과	dohyung323@naver.com
김두리	서울특별시 강남구 일원로 일원동 81 삼성서울병원 소아청소년과	dr756@naver.com
김문규	경북 포항시 북구 대신동 69-7 한동대학교 선린병원 소아청소년과	mkkim929@gmail.com
김미래	서울 용산구 대사관로 59 (한남동) 순천향대학교 서울병원 모자보건센터 2층 소아청소년과 의국	132010@schmc.ac.kr
김민선	서울특별시 강남구 일원동 삼성의료원 본관 8층 소아청소년과 의국	seaoil@naver.com
김민성	인천광역시 부평구 동수로 56 인천성모병원 소아청소년과	msturtle73@naver.com
김민지(C)	경상남도 양산시 금오로 21 부산대학교어린이병원 소아청소년과	alwaysmj@naver.com
김민지(B)	경상남도 양산시 금오로 21 부산대학교어린이병원 소아청소년과	minzki0326@naver.com
김보경	서울특별시 성동구 왕십리로 사근동 222 한양대학교병원	van1890@naver.com
김보선	경기도 화성시 병점동 259-15 우남프라자 303호 고품들이 소아청소년과의원	pedkbs@yahoo.co.kr
김세림	경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 보정동 107 녹십자의료재단 특수생화학팀	serim@gclabs.co.kr
김세영	경기도 성남시 분당구 서현로 180번길 20 분당제생병원 소아청소년과	smuf67@naver.com
김세희	서울특별시 서대문구 연세로 50-1 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아신경과	she33435@gmail.com
김수진	인천광역시 중구 신흥동 인항로 27 인하대병원 소아청소년과	zzzing78@daum.net
김숙자	충청북도 청주시 흥덕구 직지대로 745 김숙자소아.청소년병원	kimgenec@naver.com
김승호	충남 천안시 동남구 망향로 201 (안서동) 단국의대 부속병원 1층 소아청소년과	shawwn99911@gmail.com
김신혜	서울특별시 노원구 동일로 1342 (상계동, 상계백병원) 소아과 2층 소아청소년과	s2635@paik.ac.kr
김영래	경기도 성남시 분당구 돌마로 80 분당현대벤처빌 연세두리소아청소년과의원	iamkyr523@hanmail.net
김영아	경상남도 양산시 물금읍 금오로 20 양산부산대학교병원 소아청소년과	youngflo@hanmail.net
김영한	강원도 춘천시 삭주로 77 한림대학교춘천성심병원 본관 802호	moneysack@hanmail.net
김유미	세종특별자치시 보듬7로 20 세종충남대학교병원 소아청소년과	ym.kim@cnu.ac.kr
김윤명	강원도 강릉시 사천면 방동길 38 강릉아산병원 소아청소년과	yoonmyung@hotmail.com
김윤정	서울특별시 강남구 도곡동 강남세브란스 병원 소아청소년과	wsyj1101@yuhs.ac
김제연	서울특별시 노원구 상계6.7동 상계백병원 소아청소년과	jj123123@naver.com
김종원	서울시 강남구 일원본동 50 성균관의대 서울삼성병원 진단검사의학과	culture@med.skku.ac.kr
김준호	울산광역시 남구 신북로72번길 28-6 에스마켓 2층 키즈메디소아청소년과의원	jun71@hanmail.net
김지민	대전 중구 대흥로 64 (대흥동) 대전성모병원 교수회관 811호	21700349@cmcnu.or.kr
김진경	대구광역시 남구 대명4동 대구가톨릭의과대학병원 소아청소년과	kimjk@cu.ac.kr
김진섭	서울특별시 성동구 사근동 왕십리로 222-1 소아청소년과의국	pinees@gmail.com
김천수	대구광역시 중구 달성로 56 계명대학교 동산의료원 계명대학교 동산의료원 소아청소년과	ckim@dsmc.or.kr
김혜순	강서구 공항대로 230 이대서울병원 소아청소년과의국	hyesk@ewha.ac.kr
김효정	인천광역시 남동구 남동대로 774번길 21(구월동) 소아청소년과	greatelena@naver.com
김홍식	대구 중구 달성로 56 계명대 대구동산병원 소아청소년과	kimhs@dsmc.or.kr

성 명	주 소	E-mail
나지훈	서울시 강남구 언주로 강남세브란스병원 미래의학연구센터 1층 102호	JHNAMD83@yuhs.ac
남궁미경	강원 원주시 일산로 20 (일산동) 연세대 원주의과대학 소아청소년과외래	ngmk@yonsei.ac.kr
남궁완	서울 용산구 대사관로 59 (한남동) 순천향대학교 서울병원 모자보건센터 2층 소아청소년과 의원	skarnddhks@gmail.com
남효경	서울특별시 구로구 구로동로 148 고려대부속구로병원 2층 소아청소년과 의원	hknam0930@hanmail.net
노유신	서울특별시 강남구 일원로 일원동 81 삼성서울병원 소아청소년과	bbanenet1@naver.com
도효상	서울 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동) 융합연구원 4층 유전체연구원	asansigma@gmail.com
류현미	경기도 성남시 분당구 아탑로 아탑동 59 분당차여성병원 산부인과	hmryu2012@naver.com
문정은	대구광역시 북구 호국로 807 (학정동) 칠곡경북대학교병원 소아청소년과	subuya@hanmail.net
민원기	서울시 송파구 풍납동 388-1 서울아산병원 소아청소년과	wkmin@amc.seoul.kr
박규정	강원 원주시 일산로 20 (일산동) 원주기독병원 종합관413호	kyupark@yonsei.ac.kr
박미정	서울특별시 노원구 동일로 상계동 1341 상계백병원 소아과	pmj@paik.ac.kr
박성섭	서울시 종로구 대학로 101(연건동 28) 서울대학교어린이병원 진단검사의학과	sparkle@plaza.snu.ac.kr
박성원	서울시 강서구 강서로 강서미즈메디병원 소아청소년과	swped@naver.com
박세영	서울특별시 양천구 안양천로 1071 (목동) 이화여대목동병원 의과학 A동 생화학 교실 411호	saeyoung@ewha.ac.kr
박수진	경기도 수원시 팔달구 지동 성린센터병원 소아청소년과	jetaime_7@naver.com
박에스터	서울특별시 강남구 일원동 삼성의료원 소아청소년과	queen4013@hanmail.net
박지선	인천광역시 중구 신흥동 인항로 27 인하대병원 소아청소년과	actto83@gmail.com
박형두	서울시 강남구 일원로 81 삼성서울병원 진단검사의학과	hyungdoo.park@samsung.com
배기영	서울특별시 강남구 일원로 일원동 81 삼성서울병원 소아청소년과	gy22.bae@samsung.com
배현우	서울 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동) 서울아산병원 소아청소년과	learninghw@gmail.com
백만정	경기도 수원시 장단구 천천동 300 성균관대학교 약학대학 임상분석실	paik815@hanmail.net
변정혜	서울특별시 성북구 인촌로 73 고려대학부속병원 5층 소아청소년과 의원	byeonagnes@naver.com
서고훈	서울특별시 강남구 대치4동 테헤란로 416 14층 쓰리비리언 (주)	tjrhgns610@gmail.com
서영	경기도 부천시 원미구 부흥로 270(중동) 삼성미래산부인과	soonped@naver.com
서영준	강원도 춘천시 삭주로 77 한림대학교춘천성심병원 소아청소년과	yseo@hallym.or.kr
손영배	경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동 신5) 아주대학교병원 소아청소년과	ybsohn@ajou.ac.kr
송경철	경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 363 (중동) 용인세브란스병원 소아청소년과	endosong@yuhs.ac
송아리	서울특별시 강남구 일원동 삼성의료원 소아청소년과	aqua928@naver.com
송정한	경기도 성남시 분당구 구미로173번길 82 (구미동) 분당서울대학교병원 진단검사의학과	songjhcp@medicine.snu.ac.kr
신영림	경기도 부천시 원미구 조마루로 170 순천향대학교부천병원 소아청소년과	ylshin@schbc.ac.kr
신윤정	서울특별시 영등포구 여의대방로53길 신길동 22 성애병원 소아청소년과	esthermd@hanmail.net
신정현	부산광역시 수영구 남천1동 수영로 493 소아청소년과	hemmor@hanmail.net
심계식	서울특별시 강동구 동남로 892 (상일동) 경희대학교 동서신의학병원 소아청소년과	64sks@khnmc.or.kr
심예지	대구광역시 중구 달성로 56 계명대학교 동산의료원 연구동 417호	yejeeshim@dsmc.or.kr
양미나	서울특별시 강남구 일원로 81 삼성서울병원 진단검사의학과	feehily8105@naver.com
양승현	경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 보정동 107 녹십자의료재단	eicheyang@gclabs.co.kr
양승	경기도 구리시 경춘로 153 한양대학교구리병원 소아청소년과	jxisfriend@gmail.com
양어람	강남구 일원로120 샤펠마을아파트110동 905호	dkfkal0718@daum.net
엄소용	서울특별시 서대문구 연세로 50-1 연세대학교 의과대학 세브란스병원 임상의학센터 603호	sy0512@yuhs.ac
연규민	부산광역시 서구 암남동 감천로 262 고신대복음병원 소아청소년과	ygmcu@hanmail.net
연동건	경기도 성남시 분당구 아탑로 59(아탑동) 차의과대학교분당차병원 소아과학교실	bhh0383@naver.com
오아름	충청북도 청주시 서원구 성화 개신 죽림동 1순환로 776 소아청소년과	oharum@gmail.com
오지영	서울특별시 서대문구 연세로 신촌동 50 라들로 교수동 1층 강사실	jyo9306@yuhs.ac
오필수	경기도 파주시 청암로 목동동 16 청암로 17번길 55 코키아어린이병원 소아청소년과	ohphilia@naver.com
유석동	경상남도 양산시 금오로 20 양산부산대학교 어린이병원 4층 소아청소년과 의원	yoo1984@hanmail.net
유수현	경기도 부천시 원미구 소사로 327 부천성모병원	qkq88@naver.com
유지숙	충남천안시 동남구 망향로 201 단국대학교병원 소아청소년과	dryujs@dankook.ac.kr
유한옥	경기도 성남시 분당구 판교로 335 차바이오텍플렉스 751호	hwyyoo@amc.seoul.kr

성명	주 소	E-mail
유희준	경기도 안양시 동안구 관평로170번길 평촌동 22 한림대학교 성심병원 소아청소년과	junny0617@hanmail.net
윤신애	충북 청주시 서원구 1순환로 충북대학교병원 본관 4층 소아청소년과 의국	dalen@hanmail.net
윤유민	경기도 안양시 동안구 관평로170번길 22 한림대학교성심병원 4층 소아청소년과 의국	abstain-from@hanmail.net
윤인애	경상남도 창원시 성산구 성주동 삼정자로 11 창원경상대학교 소아청소년과	peetol@hanmail.net
윤주영	경상남도 양산시 금오로 20 부산대학교 어린이병원 4층 소아청소년과 의국	pimpollojy@gmail.com
윤지희	서울 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동) 서울아산병원 소아청소년과	love2ou@naver.com
윤혜란	서울특별시 도봉구 삼양로144길 33 (쌍문동) 덕성여자대학교 약학대학 신관 312	hyeran11@duksung.ac.kr
이동현	경상남도 진주시 강남로 79 경상대병원 진단검사의학과	jaorinm99@hotmail.com
이동환	충남천안시 동남구 망향로 201 단국대학교병원 소아청소년과	ldh4992@hanmail.net
이범희	서울특별시 송파구 올림픽로43길 풍납동 88 서울아산병원 소아청소년과	bhlee@amc.seoul.kr
이병유	서울 서대문구 연희로 38-20 (연희동, 연희 대우 아파트) 103동2101호	leebw998@naver.com
이선주	경상북도 경주시 석장동 1090-1 동국대학교 경주병원 소아청소년과	yeonseung@dongguk.ac.kr
이소윤	경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동) 목암빌딩 4층 (주)녹십자지능	sylee@greencross.com
이수영	경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동 산5) 아주대학교병원 소아청소년과	jsjs87@ajou.ac.kr
이영목	서울 강남구 언주로 211 연세대학교 강남세브란스병원 소아청소년과	YMLEEMD@yuhs.ac
이원배	경기도 부천시 원미구 소사동 2 가톨릭의대 부천성모병원 소아청소년과	leewb@catholic.ac.kr
이은실	대구광역시 남구 대명동 317-1 영남의대병원 소아청소년과	les2055@ynu.ac.kr
이은희	서울시 강남구 포이동 164-10 녹십자 의료재단 임상검사센터	ehlee@mail.gcri.co.kr
이인규	충청남도 천안시 서북구 동서대로 65 (두정동) 두정이진병원 소아청소년과	inkyuyi@paran.com
이정민	충남 홍성군 홍성을 내포로146번길 6 (광성하이츠빌라) 504호	5610645a@naver.com
이정현	부산광역시 서구 압남동 고신대학교복음병원 3동 1층 소아청소년과	agasoa@hanmail.net
이정호	서울시 용산구 대사관로 59 순천향대학교 부속 서울병원 모자보건센터 2층 소아청소년과	yamim@daum.net
이준	경남 양산시 물금읍 금오로 20 부산대어린이병원 4층 소아청소년과 의국	africams@gmail.com
이준화	경상남도 창원시 마산 회원구 팔용로 158 성균관대학교 삼성창원병원 소아청소년과	ljh3643@hanmail.net
이지선	경기도 성남시 분당구 이매동 아름마을태양아파트 (301~309동) 306동 1205호	uiuni@naver.com
이지은	인천광역시 중구 인항로 27 인하대병원 소아청소년과 외래 1층	anicca@inha.ac.kr
이진성	경기도 부천시 소사본동 호현로 489번길 28 부천세종병원 정밀의료센터 소아청소년과	jinsunglee@yuhs.ac
이하늘	경기도 용인시 처인구 역북동 용인세브란스병원 소아청소년과	haneul_sky_lee@yuhs.ac
이학명	경기도 수원시 팔달구 경수대로565번길 51 (인계동) 메이저오양병원 소아청소년과	lmpth@naver.com
이향자	경기도 용인시 흥덕로 13, 흥덕 IT 밸리 타워동 26층, 특수분석팀	jaya1228@scllab.co.kr
이현범	서울 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동) 생처분자인식연구센터 L3567	hyunbeom@kist.re.kr
이현주	서울특별시 강남구 언주로 211 강남세브란스병원 소아과학교실	genejoo@yuhs.ac
이현주	서울 종로구 대학로 101 (연건동) 어린이병원 소아청소년과	dbals2@naver.com
이흥진	서울특별시 강서구 화곡로 372 한국건강관리협회	hongjinlee@naver.com
임민지	서울특별시 강남구 일원로 81 삼성서울병원 본관 8층 소아청소년과의국	mj311@naver.com
임지숙	경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동) 녹십자 의료재단 특수생화학 파트	invincibleg17@gmail.com
임한혁	대전시 중구 문화로 282 충남대학교병원 소아청소년과	damus@cnuh.co.kr
장원녕	경기도 하남시 미사강변중앙로 226 우성르보아파크 서울365소아청소년과의원	nadri1217@naver.com
장진희	충북 청주시 청원구 충청대로139번길 18 (울량동, 두진백로그린타운) 104-204	jini-manse@hanmail.net
전경란	부산광역시 해운대구 좌4동 인제대학교해운대백병원 진단검사의학과	altabis@naver.com
전영미	충청북도 청주시 흥덕구 직지대로 745 (운천동, 김숙자소아.청소년병원)	zeromijeon@hanmail.net
전재성	경상남도 양산시 물금읍 금오로 20 양산부산대학교병원 소아청소년과의국	intotherainz@naver.com
전종근	경상남도 양산시 물금읍 금오로 20 양산부산대학교병원 소아청소년과의국 사무실	chongkun@pusan.ac.kr
정경중	광주시 광산구 운남동 785-1 석경빌딩2층 운남푸른소아청소년과의원	implim@hanmail.net
정남희	서울특별시 양천구 안양천로 1071 (목동) 이화여대목동병원 의과학 A동 생화학 교실 411호	prettycy@naver.com
정도석	서울시 관악구 청룡동 927-1 아이빛소아청소년과의원	jkjkj@unitel.co.kr
정성철	서울시 강서구 마곡동로2길 25, 이화여대 의과대학 생화학교실	jungsc@ewha.ac.kr
정소윤	서울특별시 용산구 한남동 순천향대학병원 의학연구동 113호	bergamot7@naver.com

성명	주 소	E-mail
정소정	서울시 광진구 화양동 4-12 건국대학교병원 소아청소년과	scchung@kuh.ac.kr
정소희	전주시 완산구 평화동1가 708-3 2층 해맑은연합 소아청소년과의원	heyachung@hanmail.net
정우영	부산광역시 부산진구 복지로 75 (개금동, 부산백병원) 소아청소년과	chungwy@chol.com
정유진	경기도 고양시 덕양구 화수로14번길 화정동 55 명지병원 소아청소년과 외래	lindsey515@hotmail.com
정은구	경기도 용인시 기흥구 이현로30번길 107 (보정동) 목암빌딩 4층 (주)녹십자지능	megablast@greencross.com
정지은	대구광역시 남구 두류공원로 대명동 17 대구가톨릭대학교병원 소아청소년과	neojeong@cu.ac.kr
정한빈	강원도 춘천시 삭주로 77 한림대학교춘천성심병원 소아청소년과	hibh@naver.com
조교은	서울 서대문구 연세로 50-1 (신촌동) 어린이병원 3층 뇌파판독실	kywoon@gmail.com
조민정	경상남도 창원시 성산구 성주동 삼정자로 11 창원경상대학교 소아청소년과	mjchom@gmail.com
조성운	서울시 강남구 일원동 삼성생명빌딩 5층 C동 소아청소년과	nadri1217@naver.com
조윤희	서울특별시 성동구 왕십리로 222-1 (사근동) 한양대학교병원 유전학교실	yhcho@hanyang.ac.kr
조자향	서울특별시 강동구 상일동 동남로 892 강동경희대병원 소아청소년과	hekate82@naver.com
진동규	서울특별시 강남구 일원로 81 삼성서울병원 소아청소년과	jindk.jin@samsung.com
진혜영	경기도 고양시 일산동구 마두1동 809 국립암센터 소아청소년과	jinx79@hanmail.net
차명진	서울특별시 서대문구 연세로 50-1 세브란스병원 제2관 5층 소아청소년과 의사실4	mjcha07@gmail.com
채규영	경기도 성남시 분당구 아탑동 351 차의과대학분당차병원 소아청소년과	danielchae21@gmail.com
최미란	인천광역시 중구 인항로 27 인하대병원 8층 소아청소년과의국	cmran97@gmail.com
최민선	광주광역시 동구 서남동 필문대로 365 소아청소년과	mschoi@chosun.ac.kr
최봉석	광주시 광산구 월곡동 683-5 소진빌딩 3층 키르나무 소아청소년과의원	dolped@hanmail.net
최서열	충남천안시 동남구 망향로 201 단국대학교병원 소아청소년과	dkpd112@naver.com
최수영	강원 원주시 흥업면 연세대길 1 과학기술대학 미래관	to_csy@naver.com
최영주	서울 영등포구 63로 10 (여의도동) 본관 6층 소아청소년과 의국	cyju9540@naver.com
최윤수	서울특별시 종로구 대학로 연건동 101 서울대학교 어린이병원 6층 소아과의국	leciellel@naver.com
최인희	서울특별시 송파구 풍납동 388-1 서울아산병원 의학유전학센터	ina@amc.seoul.kr
최정은	서울 강서구 공향대로 260 (마곡동) 이대서울병원 소아청소년과	bubblebubble25@hanmail.net
최중완	강원도 춘천시 삭주로 77 한림대학교춘천성심병원 소아청소년과	zom157@naver.com
최지선	경기도 용인시 기흥구 흥덕1로 13 A동26층 특수분석팀	saramam@scllab.co.kr
한지윤	대전광역시 중구 대흥로 64 (대흥동) 성모병원 소아청소년과	han024@catholic.ac.kr
한현석	충청북도 청주시 흥덕구 개신동 충북대학교병원 소아청소년과	hshan@chungbuk.ac.kr
허림	부산광역시 사하구 장림2동 332-2 행복한어린이병원 소아청소년과	rimmhuh@hanmail.net
홍용희	경기도 부천시 원미구 조마루로 170 순천향대학교부천병원 소아청소년과	lemonady@hanmail.net
홍인희	대구광역시 서구 중리동 1162번지 대구의료원 소아청소년과	bokyu2000@hotmail.com
황수경	대구광역시 북구 호국로 807 (학정동) 칠곡경북대학교병원 소아청소년과	skhwang@knu.ac.kr
황유선	인천광역시 계양구 작전동 한림병원 신관 4층 진단검사의학과	ssun8@hanmail.net

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 심사에서의와 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 (양 쪽 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 삽입되어야한다. 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 처리하되, 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.medic.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 염색법과 배율을 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 실험 지침을 따랐는지 원고에 기술하여야 한다. 윤리적으로 진행되었는지 의구심이 제기된다면 연구자는 그들의 연구 방법에 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, 가계 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, 종설 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 관심사과 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 연구출판윤리와 연계되는 사항에 대한 심사 및 처리 절차는 대한의학학술지편집인협회에서 제정한 <의학논문 출판윤리 가이드라인, 2008년 1월 발행,http://kamje.or.kr/publishing_ethics.html>, 영국출판윤리위원회의 <Guidelines on Good Publication Practice, <http://www.publicationethics.org.uk/guidelines>>, 국제의학학술지 편집인협회의 <생의학학술지 투고 원고의 통일양식:생의학 논문원고의 쓰기와 편집, 2007년 10월판, <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,증 () 본 논문의 내용은 다른 학회지에 게재되지 않았고, 게재 예정도 없음
- 원,증 () 원고작성: A4용지에 double space로 작성
- 원,증 () 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
- 증 () 증례는 표지, 영문초록, 서론, 증례, 고찰, 참고문헌, 표, 그림의 순서이며, 각각 새로운 페이지에서 시작
- 원,증 () 원본 1부, 복사본 2부 등 합계 3부 작성
- 원,증 () 영문으로 작성된 논문은 별도 영문 검토 인정서 1부 작성 및 첨부
- 원,증 () 저작권 인계 동의서 및 저자 점검표 작성 및 첨부
- 원,증 () 소정의 논문 심사료 송금

· 표지

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

· 영문초록

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

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

- 원,증 () 한글로 사용 가능한 용어는 한글로 기재
- 원,증 () 영문 사용시, 지명, 인명, 고유명사 등을 제외하고는 소문자로 기재
- 원,증 () 참고문헌은 인용 순서대로 일렬번호로 기재
- 원,증 () 참고문헌의 어깨번호 기재에서 투고규정 준수
- 원,증 () 영어단어 약자 사용시, 처음에는 원어(약자)를 사용하고, 다음부터는 약자 사용
- 원,증 () 사람 이름 인용시: 1인, 2인, 3인 이상에서 각각 투고규정에 맞도록 기재
- 원,증 () 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,증 () 단위 등은 소정 투고규정에 맞도록 기재(% , C를 제외하고는 한 칸씩 떼다)
- 원,증 () 숫자 표시할 때 천단위 간격으로, 표시 기재(예: 123,456,800)
- 원,증 () 환자의 동의 사항이 필요한 경우에 동의사항을 기재
- 원,증 () 사용된 통계방법의 정확한 기술

· 요약

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

· 참고문헌

- 원,증 () 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 유한욱 이진성 이홍진 진동규	단국대학교병원 소아청소년과 울산대학교 서울아산병원 소아청소년과 부천세종병원 정밀의료센터 의학유전학과 한국건강관리협회 소아청소년과 성균관대학교 삼성서울병원 소아청소년과
회장	정성철	이화여자대학교 의과대학 생화학과
부회장	이영목	연세대학교 강남세브란스병원 소아청소년과
감사	양송현 김숙자	녹십자의료재단 대사의학연구소 김숙자소아청소년과
총무이사	전종근	양산부산대학교병원 소아청소년과
기획이사	윤혜란	덕성여자대학교 약학대학 약리학
학술이사	이범희	울산대학교 서울아산병원 소아청소년과
재무이사	조성운	성균관대학교 삼성서울병원 소아청소년과
간행이사	고정민	서울대학교병원 소아청소년과
간행간사	김유미	세종충남대병원 소아청소년과
보험이사	신영림	순천향대학교 부천순천향병원 소아청소년과
통계이사	이정호	순천향대학교 서울순천향병원 소아청소년과
홍보이사	손영배	아주대학교병원 의학유전학과

대한 유전성 대사 질환
제 23권 제 1호 2023년

인 쇄 : 2023년 6월 28일

발 행 : 2023년 6월 30일

발행인 : 정성철

편집인 : 고정민

발행소 : 대한 유전성 대사 질환 학회

5106112

경상남도 양산시 물금읍 금오로 20

부산대학교 어린이병원 4층 소아청소년과 의국

전화: 055)910-2187

팩스: 055)360-2181

E-mail: ksimd2014@naver.com

인쇄소 : 피엔메드(PNMED)

전화: 02)2285-0895~6, 팩스: 02)712-4144

E-mail: yjc001@chol.com
