

# 뮤코다당증 진단과 치료의 최신 지견

성균관의대 삼성서울병원 소아청소년과

맹 세 현 · 진 동 규

## Current Trends in Diagnosis and Treatment of Mucopolysaccharidosis

Se-Hyun Maeng, Dong Kyu Jin

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

### 서 론

뮤코다당증(mucopolysaccharidosis, MPS)은 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan, GAG)의 분해에 필요한 리소좀성 효소의 결핍으로 인해 발생하는 희귀 유전질환군으로, GAG의 축적으로 인해 신체 여러 조직에 점차 진행되는 손상이 발생하게 된다<sup>1)</sup>. 일곱 가지 MPS 유형(MPS 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9형)과 관련하여 11 가지 효소의 결핍이 알려져 있으며, 일차적인 축적물은 결합조직의 주요 성분인 dermatan sulphate, 세포막의 주요 성분인 heparan sulphate, 연골과 각막에 풍부하게 존재하는 keratan sulphate와 chondroitin sulphate 이다(Table 1)<sup>2)</sup>. 조직 손상의 결과 관절 구축, 골격 변형, 성장 지연, 폐기능 저하와 안구, 간, 심장, 신경 등의 전신적인 이상 소견이 발생하게 되며, 진행성의 경과를 보인다<sup>1)</sup>. 환자의 삶의 질을 높이고, 비가역적인 조직손상을 예방하거나 병의 진행속도를 늦추기 위해서는 적절한 대증치료 및 효소대체치료가 중요하며, 이를 위해서는 조기에 병을 진단하는 것이 중요하다<sup>3-5)</sup>.

최근 MPS의 치료법이 발전하고 있으나 병에 대한 인식이 부족하고 임상양상이 비특이적이며 매우 다양하기 때문에 조기에 정확하게 진단하지 못하여 적절한 시기

에 치료를 시작하지 못하는 경우가 많다. 이에 본 중설에서는 MPS의 진단과 치료의 최신 지견에 대해 정리하였다.

### MPS의 진단

MPS는 염증이 없는 관절증상, 갈퀴손, 척추변형, 다발성 이골증, 조악한 얼굴, 짧은 목, 각막혼탁, 잦은 호흡기계 감염, 심잡음, 간비비대, 저신장, 비정상적인 보행, 탈장 등의 증상을 가진 환자들에서 의심해 볼 수 있으며, 진단을 위한 검사를 진행하게 된다<sup>6-11)</sup>. MPS는 소변 GAG의 분석 결과와 효소 활성도 측정에 근거하여 진단한다<sup>12)</sup>. 효소 활성도는 혈액이나 섬유모세포 등의 조직에서 측정하며, 소변 GAG 측정은 정상 대조군에 비해 증가된 양을 측정하는 정량분석과 배출된 GAG의 유형을 측정하는 정성분석으로 이뤄진다. 정확한 MPS 유형을 진단하는 것은 적절한 치료를 위해 필수적이다. MPS의 유형은 임상 양상이나 실험실 검사 결과 중 어느 하나만으로는 정확하게 진단할 수 없다.

정상인의 경우 소변 GAG 배출량은 나이에 따라 다양한데, 출생 후 첫 1년 동안 가장 많이 배출되며 이후로는 그 수치가 점차 감소하게 된다. 정성적으로는, chondroitin-4 sulphate와 chondroitin-6 sulphate가 정상 소변에 포함된 GAG 성분의 약 90% 정도를 차지하며, heparan sulphate가 나머지를 차지한다.

소변 GAG를 측정하는 것은 MPS 진단에서 유용한

책임저자: 진동규, 서울특별시 강남구 일원동 50  
삼성서울병원 소아청소년과  
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043  
E-mail: jindk@skku.edu

**Table 1. Subtypes of Mucopolysaccharidosis**

MPS 유형	결핍 효소	GAG 축적물질
1형 (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie)	$\alpha$ -L-iduronidase	DS, HS
2형 (Hunter)	Iduronate sulphatase	DS, HS
3형 (Sanfilippo A-D)	A: heparin N-sulphatase	HS
	B: $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase	
	C: acetyl-CoA: $\alpha$ -glucosaminide acyltransferase	
	D: N-acetylglucosamine-6-sulphatase	
4형 (Morquio A, B)	A: galactose 6-sulphatase	A: KS, CS
	B: $\beta$ -galactosidase	B: KS
6형 (Maroteaux-Lamy)	Arylsulphatase B	DS
7형 (Sly)	$\beta$ -Glucuronidase	DS, HS, CS
9형 (Hyaluronidase deficiency)	Hyaluronidase	unknown

DS, dermatan sulphate; HS, heparan sulphate; CS, chondroitin-4 and -6 sulphate; KS, keratin sulphate

선별검사법이다. 양성의 결과는 MPS를 강력하게 시사 하지만 위음성 또한 매우 흔하다<sup>13)</sup>. 대부분의 MPS 환자들은 소변에서 GAG 배출량이 높게 측정되지만, 모든 환자에서 이러한 결과를 보이는 것은 아니므로 정확한 진단을 위해서는 총 GAG 배출량뿐만 아니라 여러 유형의 GAG 중에서 특정 GAG의 상대적인 비율을 분석하는 GAG 분포상을 보는 것이 중요하다<sup>2, 12, 14)</sup>. 또한 하나의 MPS 유형 안에서도 GAG 배출량은 병의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 소변 GAG 측정은 MPS 진단의 첫 번째 단계에 해당하는 검사이지만 이것만으로는 MPS를 확진 할 수는 없다.

MPS의 확진은 백혈구나 피부 조직에서 얻은 섬유모세포에서 효소 활성도 측정을 통해 이뤄진다. 어떤 하나의 sulphatase 결핍이 있는 것으로 밝혀지면 다발성 sulphatase 결핍(multiple sulphatase deficiency)의 가능성을 배제하기 위해 또 다른 sulphatase의 활성도를 측정하는 것을 권장하고 있다<sup>15, 16)</sup>. 효소 활성도는 용모막이나 양수세포에서도 측정할 수 있으며 산전진단에 이용될 수 있다<sup>17, 18)</sup>. 효소 활성도는 건조혈액(dried blood spot) 검사를 통해서도 측정할 수 있는데, 일반 혈액 검사에 비해 검체 수집과 보관, 이송 등에 이점이 있고 하나의 건조혈액으로도 다양한 효소 활성도를 측정할 수 있는 장점이 있으며, 최근 검사 기술의 발달로 민감도와 특이도가 높아졌다. 건조혈액 검사에서 양성의 결과

가 나올 경우 조직에서의 확진 검사가 필요하다<sup>12)</sup>.

돌연변이 분석을 위한 유전자 분석에는 이미 알려져 있는 질병 유발 돌연변이를 찾는 것뿐만 아니라 특정 효소와 관련된 유전자에서 이상 서열을 찾는 것이 포함된다. MPS의 여러 유형에서 매우 다양한 유전적인 이질성(heterogeneity)을 보이므로 분자유전학적 검사를 선별검사로 이용하는 것은 한계가 있으며, MPS 유형의 확진 검사나 MPS 유형과 돌연변이가 밝혀진 상태에서 MPS 환자의 가족에 대한 검사에 이용된다.

아직까지 MPS의 각 유형에 대한 생물표지자(bio-markers)는 확립되어 있지 않다. 소변 GAG는 보통 치료 후에 감소되나 이것은 이상적인 생물표지자는 아니다. 혈청에서 heparin cofactor II-thrombin complex를 측정하거나 소변에서 dermatan과 chondroitin sulphate의 비율을 측정하거나 혈장에서 dipeptidyl peptidase IV를 측정하는 것이 연구되고 있다<sup>19-22)</sup>.

MPS는 조기에 진단을 하고 치료를 하는 것이 환자에게 도움이 되기 때문에 MPS 선별검사 프로그램을 확립하는 것이 중요하다. 선별검사에는 신생아 선별검사와 특정 유형의 MPS가 의심되는 환자에서 시행하는 선별검사가 있다<sup>23-26)</sup>. 신생아 선별검사를 통해 조기에 질병을 진단하고 비가역적인 임상 양상으로 진행하기 전에 치료를 시작할 수 있으며, 이러한 조기 치료가 병의 예후에 큰 영향을 미치므로 신생아 선별검사가 매우 중요

하다<sup>23)</sup>. 최근 American Council of Medical Genetics에서는 MPS 1, 2, 6형을 비롯하여 9개의 리소솜 축적 질환을 포함한 신생아 선별검사 지침을 발표하였다<sup>27)</sup>. MPS가 의심되는 증상을 보이는 위험군에서는 선별검사가 진단에 도움이 될 수 있다.

## MPS의 치료

MPS의 치료에는 효소대체치료와 조혈모세포이식이 있으며 상당한 질병 개선효과를 보이거나 완치를 하는 것은 아니다. 병의 진행성 경과로 인해 조기 진단과 조기 치료가 매우 중요하며, MPS 1, 2, 6형 환자의 형제 연구에서도 출생시 진단되어 영아기에 효소대체치료를 시작한 어린 형제의 예후가 더 양호한 결과를 보였다<sup>4)</sup><sup>28-30)</sup>. MPS의 치료는 여러 전문분야적 접근이 필요하며, 지지적 치료와 MPS 유형에 따라 질병 특이적인 치료를 할 수 있다. 정기적인 추적관찰을 통해 질병의 진행 정도와 치료에 대한 효과를 관찰하는 것이 필수적이다<sup>31, 32)</sup>. 만성적, 진행성 경과로 인한 심리사회적인 부담을 고려하는 것도 중요하며, 개인 또는 가족 상담이 도움이 될 수 있다. 또한 환우회 등의 공동체를 통해 환자와 가족들이 질병 정보와 경험을 공유하는 것도 도움이 된다<sup>33)</sup>.

MPS는 동반질환이 많기 때문에 신경과, 신경외과, 정형외과, 이비인후과, 재활의학과, 심장 및 호흡기계 분야 비롯한 다양한 전문가들의 종합적인 접근이 필요하다<sup>31, 32)</sup>. MPS 합병증 중에는 수술적 치료를 요하는 것이 많은데, 탈장수술, 아데노이드편도 절제술, 손목 터널 증후군 수술, 고막절개술, 심장 판막 교환술, 경부 척수 신경 감압술, 뇌실복강단락술 등과 골격계 이상소견을 교정하기 위한 정형외과 수술이 있다. 그러나 MPS 환자들은 GAG의 기도침착, 큰 혀, 관절 구축, 짧고 불안정한 목, 제한성 폐질환, 심장 기능 저하 등으로 인해 전신마취와 수술 후 합병증의 위험이 높으므로 가능하다면 전신마취는 피하는 것이 좋으며, 불가피한 경우 MPS 환자에 대한 경험이 많은 마취과 의사가 마취를 시행해야 한다.

현재 MPS에서는 효소대체치료와 조혈모세포이식이 표준치료이며, 결핍되어 있는 효소를 대체하기 위하여

활성도 있는 효소를 공급해 주는 것이 치료의 근거이다. 효소대체치료는 외부에서 합성된 효소를 주기적인 혈관 주입을 통해 공급하는 것이고, 조혈모세포이식은 이식된 줄기세포에 의해 내부에서 효소를 합성하여 공급하는 것이다. 두 치료의 중요한 차이점은 조혈모세포이식은 일부 MPS 유형에서 조기에 치료할 경우 줄기세포가 뇌에서 생착되고 분화하여 뇌의 병변도 치료할 수 있는 반면, 효소대체치료의 경우 약물이 혈류-뇌장벽(BBB)를 통과하기 어렵다는 것이다.

그러나 두 치료 모두 병의 진행속도 및 임상양상의 중증도 감소에 효과가 있다. 치료를 시작하고 수개월 내에 간과 비장의 크기가 감소하고 수면무호흡이 감소하며, 관절 각도 및 운동성, 통증 감소, 전반적인 삶의 질 향상 등의 효과는 치료 후 점차적으로 향상된다<sup>5)</sup>.

효소대체치료는 현재 MPS 1, 2, 6형에서 승인되어 있으며, 재조합 효소를 주기적으로 주입하는 것으로 평생 지속해야 하고 효소의 종류에 따라 한번 주입시 1시간에서 4시간 정도 시간이 소요된다. 정맥 주입과 관련한 심각한 반응으로 아나필락시스가 있을 수 있으며, 몇몇 환자에서 가정에서의 주입치료가 보고된 바 있으나 이러한 위험 때문에 대부분 이 치료는 병원에서 시행한다. 효소대체치료의 초기에는 약 절반 정도의 환자가 경증에서 중등증의 주입관련반응을 보이게 되며 두통, 홍조, 발열, 발진 등이 이에 속한다. 이러한 반응들은 보통 해열제나 항히스타민제의 전처치로 잘 조절되며, 시간이 지나면서 호전될 수 있다<sup>33)</sup>.

MPS 1형 환자에서 효소대체치료를 사용되는 Laronidase (재조합 인간 α-L-iduronidase)는 MPS에서 처음으로 승인된 치료제이며 2003년부터 사용되었다. 임상시험 결과 6분 걷기 평가, 폐기능 검사 결과(forced vital capacity) 결과가 호전되었고, 간의 크기가 감소하였으며, 소변 GAG 양이 감소하였다. 그 외에도 대조군에 비해 관절 운동, 수면 무호흡, 심기능, 삶의 질도 향상되었다<sup>5, 34)</sup>. 절반 이상의 환자에서 적어도 한 개 이상의 주입관련반응이 나타났으며, 90% 이상의 환자에서 효소에 대한 항체가 형성되는 것으로 보고되었다.

MPS 2형 환자에서 효소대체치료를 사용되는 Idursulfase (재조합 인간 I2S)는 2006년부터 사용되었으

며, 임상시험 결과 걷기 능력이 향상되고, 간과 비장의 크기가 감소하며, 소변 GAG 양이 감소하였다<sup>35)</sup>. 절반 이상의 환자에서 주입관련 반응이 보고되었고 50% 정도의 환자에서 항체가 형성되었다. 생명을 위협할 만한 아나필락시스도 몇몇 환자에서 발생한 보고가 있다<sup>36)</sup>.

MPS 6형 환자에서 효소대체치료에 사용되는 Gal-sufase (재조합 인간 arylsulphatase B)는 2005년부터 사용되었으며, 임상시험 결과 걷기 능력, 계단 오르기 능력이 향상되고, 소변 GAG 양이 감소하였다. 그 외에도 폐기능과 성장이 향상되었다<sup>37, 38)</sup>. 주입관련반응은 절반 이상의 환자에서 나타났고, 거의 모든 환자에서 효소에 대한 항체가 형성되었다<sup>39)</sup>.

1980년, 처음으로 MPS 1형 환자에서 골수 이식이 성공했고 이후 수백 명의 중증 MPS 1형 환자가 조혈모세포이식을 받았으며<sup>40)</sup>, 적합한 기증자를 찾고, 이식과 관련한 합병증 및 사망률을 낮추기 위한 연구가 계속되었다. MPS 1, 6, 7형에서 골수나 제대혈을 이용한 조혈모세포이식을 통해 중증의 임상양상으로 진행되는 것을 막을 수 있는데, 초기에 성공적으로 조혈모세포이식을 한 경우 생존률을 높이고, 인지기능을 보존하며, 그 외에도 간, 비장의 크기가 감소하고 수면 무호흡이 향상되며, 청력이 보존되는 효과가 있었다<sup>41-43)</sup>. 관절의 움직임도 잘 보존되었고 조악한 얼굴선도 호전되었으며, 소변 GAG 양도 감소하였다. 그러나 각막혼탁, 심장 판막, 골격계 이상 소견에 대해서는 효과를 보이지 않아 이에 대한 별도의 치료가 필요했다<sup>44, 45)</sup>. 또한 인지능이 이미 진행되어 손상된 경우에는 조혈모세포이식을 해도 호전되지는 않았다<sup>46)</sup>. 이식과 관련하여 이환률과 사망률은 높은 편으로, MPS 1형 환자의 제대혈 이식에 대한 연구 결과에서 3년 생존률은 77%로 보고되었다<sup>47)</sup>. 이 수치는 조혈모세포이식을 받은 다른 유형의 MPS 환자에서도 유사하다<sup>46)</sup>. 조혈모세포이식은 대부분 북아메리카나 유럽에서 시행되었고, 치료의 이점에 비해 치료와 관련한 합병증이나 사망률이 상당히 높기 때문에 전세계적으로 널리 이용되는 치료법은 아니다.

이 외에도 현재 소분자(small molecule) 치료, 유전자(gene) 치료 등 MPS에 대한 새로운 치료법들이 연구되고 있으며, 특히 혈류-뇌장벽을 통과하여 신경계 중

상을 호전시키기 위한 치료법에 초점을 맞추고 있다<sup>33)</sup>.

## 결 론

MPS는 진행성, 퇴행성 양상으로 인해 환자와 보호자의 삶의 질을 낮추고 생명을 위협하는 질환이다. 비록 효소대체치료와 조혈모세포이식이 완치를 시킬 수는 없으나 병의 자연경과를 바꿀 수는 있다. 현재 MPS 4형에서 임상시험이 진행 중이며, 다른 유형에서도 효소대체치료 연구가 진행되고 있고, 척수강 내 효소주입을 통해 신경계 합병증을 예방하고자 하는 시도도 이뤄지고 있다. 보다 나은 예후를 위해서는 초기에 정확하게 진단하고 치료를 시작하는 것이 필수적이며 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

## 참 고 문 헌

- 1) Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144:S27-34.
- 2) Piraud M, Boyer S, Mathieu M, Maire I. Diagnosis of mucopolysaccharidoses in a clinically selected population by urinary glycosaminoglycan analysis: a study of 2,000 urine samples. *Clin Chim Acta* 1993; 221:171-81.
- 3) 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.
- 4) McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age—a sibling control study. *Clin Genet* 2010;77: 492-8.
- 5) Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:229-40.
- 6) Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:133-8.
- 7) Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006;51:1-17.

- 8) Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79:576-82.
- 9) Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995;72:263-7.
- 10) Farina V, de Leva F, Caso P, Scippa L, Parenti G, Strisciuglio P. Echo-Doppler abnormalities in mucopolysaccharide storage diseases. *Acta Paediatr* 1992; 81:702-4.
- 11) Bredenkamp JK, Smith ME, Dudley JP, Williams JC, Crumley RL, Crockett DM. Otolaryngologic manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:472-8.
- 12) Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50 Suppl 5:v41-8.
- 13) Mahalingam K, Janani S, Priya S, Elango EM, Sundari RM. Diagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives. *Indian J Pediatr* 2004;71:29-32.
- 14) Gallegos-Arreola MP, Machorro-Lazo MV, Flores-Martinez SE, Zuniga-Gonzalez GM, Figuera LE, Gonzalez-Noriega A, et al. Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy subjects and in patients with mucopolysaccharidoses. *Arch Med Res* 2000; 31:505-10.
- 15) Hall CW, Liebaers I, Di Natale P, Neufeld EF. Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol* 1978;50:439-56.
- 16) Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50 Suppl 5:v4-12.
- 17) Filocamo M, Morrone A. Lysosomal storage disorders: molecular basis and laboratory testing. *Hum Genomics* 2011;5:156-69.
- 18) Young EP. Prenatal diagnosis of Hurler disease by analysis of alpha-iduronidase in chorionic villi. *J Inherit Metab Dis* 1992;15:224-30.
- 19) Langford-Smith KJ, Mercer J, Petty J, Tylee K, Church H, Roberts J, et al. Heparin cofactor II-thrombin complex and dermatan sulphate: chondroitin sulphate ratio are biomarkers of short- and long-term treatment effects in mucopolysaccharide diseases. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:499-508.
- 20) Beesley CE, Young EP, Finnegan N, Jackson M, Mills K, Vellodi A, et al. Discovery of a new biomarker for the mucopolysaccharidoses (MPS), dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV; CD26), by SELDI-TOF mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2009; 96:218-24.
- 21) Randall DR, Colobong KE, Hemmelgarn H, Sinclair GB, Hetty E, Thomas A, et al. Heparin cofactor II-thrombin complex: a biomarker of MPS disease. *Mol Genet Metab* 2008;94:456-61.
- 22) Church H, Tylee K, Cooper A, Thornley M, Mercer J, Wraith E, et al. Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:207-10.
- 23) Nakamura K, Hattori K, Endo F. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:63-71.
- 24) Blanchard S, Sadilek M, Scott CR, Turecek F, Gelb MH. Tandem mass spectrometry for the direct assay of lysosomal enzymes in dried blood spots: application to screening newborns for mucopolysaccharidosis I. *Clin Chem* 2008;54:2067-70.
- 25) De Jesus VR, Zhang XK, Keutzer J, Bodamer OA, Muhl A, Orsini JJ, et al. Development and evaluation of quality control dried blood spot materials in newborn screening for lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2009;55:158-64.
- 26) Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamois NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:397-404.
- 27) Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med* 2011;13:457-84.
- 28) Wang RY, Cambray-Forker EJ, Ohanian K, Karlin DS, Covault KK, Schwartz PH, et al. Treatment reduces or stabilizes brain imaging abnormalities in patients with MPS I and II. *Mol Genet Metab* 2009; 98:406-11.
- 29) Tylki-Szymanska A, Jurecka A, Zuber Z, Rozdzyńska A, Marucha J, Czartoryska B. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II from 3 months of age: a 3-year follow-up. *Acta Paediatr* 2012;101:e42-7.
- 30) Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics* 2010;125:e183-7.
- 31) Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics* 2009;124:e1228-39.
- 32) Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccha-

- ridosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009;123:19-29.
- 33) Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 Suppl 5:v49-59.
- 34) Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (aronidase). *J Pediatr* 2004;144:581-8.
- 35) Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8:465-73.
- 36) Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab* 2007; 90:329-37.
- 37) Decker C, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Pediatr Rehabil Med* 2010;3:89-100.
- 38) Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:51-60.
- 39) Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405-18.
- 40) Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet* 1981;2:709-12.
- 41) Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1105-17.
- 42) Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:50-62.
- 43) Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukuda S, Emura S, et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:629-34.
- 44) Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 2004;24: 97-101.
- 45) Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92:882-6.
- 46) Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol* 2010;47: 59-69.
- 47) Boelens JJ, Rocha V, Aldenhoven M, Wynn R, O'Meara A, Michel G, et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:618-25.