

단일 기관에서 경험한 비후성 심근병증으로 발현된 영아형 폼페병

서울대학교 의과대학 소아과학교실¹, 진단검사의학교실²

고정민¹ · 이영아¹ · 김기범¹ · 박성섭² · 송정한²

Korean Children with Infantile Pompe Disease Presenting with Hypertrophic Cardiomyopathy: Experiences in a Single Institution

Jung Min Ko¹, Young Ah Lee¹, Gi Beom Kim¹, Sung Sup Park², and Jung-Han Song²

Department of Pediatrics¹, Department of Laboratory Medicine²,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Pompe disease is a rare lysosomal glycogen storage disorder caused by a total or partial deficiency of the acid α -glucosidase (GAA) enzyme due to the GAA gene mutations. The classic infantile form of Pompe disease is a rapidly progressive multi-organ disease with hypotonia, generalized muscle weakness, and hypertrophic cardiomyopathy, usually leading to death in the first 2 years of life. Enzyme replacement therapy with recombinant human GAA has been shown to be effective and subsequently yielded promising results. Here, we present clinical and genetic characteristics of three Korean non-classic infantile Pompe patients, and the short term efficacy of enzyme replacement therapy. Considering that enzyme replacement therapy can change the natural course of infantile Pompe disease, early diagnosis and early initiation of treatment is critical to improving patient outcomes.

Key Words : Infantile Pompe disease, Acid α -glucosidase, GAA gene, Hypertrophic cardiomyopathy

서론

폼페병(Pompe disease, OMIM# 232300)은 GAA 유전자의 돌연변이로 인해 acid α -glucosidase (GAA) 효소가 완전 혹은 부분적으로 결핍되어 발생하는 드문 리소좀 축적질환의 하나이다^{1, 2)}. 심장, 골격근, 내장근 세포의 리소좀에 당원(glycogen)이 축적되어 증상이 발생하게 되는데, 증상의 발현 연령, 기관의 침범 정

도, 사망에 이르는 시간 등을 근거로 임상형을 분류할 수 있다. 전형적인 영아형 폼페병은 다기관을 침범하여 빠르게 진행되는 질환으로, 근긴장도 저하, 전신적인 근력 감퇴 및 비후성 심근병증이 주된 임상 양상이며 치료를 받지 않으면 보통 1-2세경에 사망에 이르게 된다. 소아형은 심장의 침범은 심하지 않으며 운동 발달 지연 등의 증상으로 시작되어 점차적으로 근위부 근육, 호흡 및 체간 근육의 근력 약화가 진행되는 아형이며, 성인형의 경우에는 10대 이후에 서서히 진행되는 근육병증이 주된 임상 양상이다. 그러나 실제적으로는 질환의 임상 양상이 스펙트럼의 형태를 보여 각 아형이 명확히 구분되지 않고 아형 간에 임상 양상이

책임저자: 고정민, 서울특별시종로구대학로 101번지
서울대학교 어린이병원 소아청소년과
Tel: 02)2072-3570, Fax: 02)743-3455
E-mail: jmko@snu.ac.kr

증폭되는 경향을 나타내며, 이러한 증상의 증증도는 유전자 돌연변이에 의한 GAA 효소의 잔존 활성도에 따라 결정된다¹⁾.

2006년에 재조합 GAA 효소(Myozyme[®], Genezyme, USA)가 폼페병의 치료제로서 임상에서 사용이 허가된 이래, 효소 대체 요법은 폼페병 환자에서 병의 진행 경과를 늦추고 예후를 호전시키는데 효과적임이 이미 확인된 바 있다^{3, 4)}. 한국에서는 2010년 영아형 환자를 대상으로 효소 치료제가 급여화되었으며, 이후 소아 및 성인형 환자로 급여 대상이 확대되어 모든 폼페병 환자가 효소 대체 요법을 받을 수 있게 되었다. 본 연구에서는 2010년 이후 단일 기관에서 경험한 비후성 심근병증으로 발현된 혈연 관계가 없는 세 명의 비전형적 영아형 폼페병 환자의 임상 양상 및 유전학적 양상과 더불어 효소 대체 요법의 단기간 치료 효과를 보고하고자 한다.

증 례

1. 증례 1

17개월 된 여아로, 내원 1일전 상기도 감염 증세로 내원한 타 병원에서 청진상 심잡음이 확인되어 심초음파를 실시하고 좌심실 비대 및 심부전 소견(ejection fraction, EF, 24%)으로 본원 전원되었다. 재태 연령 38주, 출생체중 3.45 kg, 정상 질식분만으로 출생하여 특별한 증상 없이 지내왔으며, 가족력상 특이병력은 없었다. 신체검진상 신장은 82.9 cm (50-75 percentile), 체중은 10.3 kg (25-50 percentile)이었으며, 강도 2의 수축기 심잡음이 흉골 좌측에서 청진되었고 간이 우측 늑골 아래로 4횡지 정도까지 촉지되었다. 근긴장도는 약간 감소되어 있었으나, 발달력상 6개월에 혼자 앉을 수 있었고 13개월에 혼자 걷기가 가능하여 운동 발달의 지연 소견은 없었다. 흉부 방사선 촬영상 심비대(cardio-thoracic ratio, C/T ratio, 65%)를 보였고, 심초음파 검사상 심한 좌심실 비후(좌심실 근육량, LV mass, 631.8 g/m²) 및 심실 기능 저하(EF, 19.5%)가 확인되었다. 혈액생화학검사상 AST/ALT

가 166/181 IU/L, creatine kinase (CK)/lactate dehydrogenase (LDH)가 945/756 IU/L로 증가되어 있었으며, 신경전달속도는 정상이었으나, 근전도 검사에서는 근병증이 의심되었다. 심장을 침범한 전신성 근육병 의심하에 근육생검을 실시하였으며 근육섬유사이와 근막주위에 당원의 침착이 확인되어 근육형 당원병에 합당한 소견을 보였다. 확진을 위해 실시한 말초혈액 백혈구에서의 GAA 효소 활성도는 0.6 nmol/hr/mg protein (정상 15.6±5.1)으로 감소되어 있었고, GAA 유전자 검사에서 p.Arg40X/p.Arg372Gln의 이미 보고된 두 돌연변이가 확인되어 폼페병으로 확진되었다(Table 1). 베타차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 이노제, 강심제 치료와 더불어 재조합 GAA 효소(Myozyme[®])의 주기적 보충 요법(2주마다 20 mg/kg)을 시작하였으며, 현재 33개월 동안 외래에서 치료 중으로 경한 언어 발달의 지연을 보이나 운동 발달의 지연은 없는 상태이다. 추적 검사상 간 크기는 정상화되었고 AST/ALT 및 CK/LDH 수치가 감소되었으며, 심비대(C/T ratio, 54%), 좌심실 근육량(LV mass, 77.1 g/m²) 및 심실 수축 기능(EF, 59.6%)의 호전을 보였다(Fig. 1, Table 2).

2. 증례 2

16개월 된 남아로, 내원 6일전 호흡 곤란 및 천명 증상으로 타 병원 입원하여 모세기관지염 치료를 받던 중에 흉부 방사선 검사상 심비대가 확인되어 본원 전원되었다. 재태 연령 41주, 출생체중 3.3 kg, 정상 질식분만으로 출생하였으며, 생후 6개월에 목가 누기가 가능하였고 8개월에도 배밀이를 하지 못하는 등 운동 발달의 지연을 보여 생후 8개월에 신경학적 검사를 실시한 바 있으나 특이 소견 없어 재활치료를 하면서 경과 관찰 중이었다. 가족력상 특이 병력은 없었다. 신체검진상 신장은 78.0 cm (10-25 percentile), 체중은 8.3 kg (<3 percentile) 이었으며, 근긴장도는 감소되어 있었고 간이 우측 늑골 아래로 3.5횡지 정도 촉지되었으나 심잡음은 청진되지 않았다. 흉부 방사선 촬영상 심비대(C/T ratio, 62%)를 보였고, 심초음파 검사상 비

Table 1. Clinical Characteristics in Three Children with Infantile Pompe Disease at Diagnosis

Characteristics	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Gender	Female	Male	Female
Age at diagnosis	17 months	16 months	8 months
Clinical symptoms	cardiomegaly, muscle weakness, hepatomegaly	cardiomegaly, hypotonia, muscle weakness, hepatomegaly	Cardiomegaly, cardiac murmur, Hepatomegaly, umbilical hernia
Laboratory findings			
CK (IU/L)	945	366	258
LD (mg/dL)	756	698	487
AST/ALT (IU/L)	166/181	122/80	96/89
BNP (pg/mL)	1,024	2,094	340
CT ratio on X-ray	0.65	0.62	0.64
Echocardiography			
LVEF (%)	19.5	36.0	48.5
LV mass (g/m ²)	631.8	278.9	251.0
other problems	-	-	MR (moderate to severe)
EKG	BVH	BVH	BVH
EMG	complex repetitive discharge	no definite abnormal findings	not done
GAA enzyme activity (nmol/hr/mg protein, control: 15.6±5.1)			
	0.6	0.1	3.3
GAA gene analysis			
Allele 1	p.Arg40X	p.Ser619Arg	p.Met439Lys
Allele 2	p.Arg372Gln	*p.Arg527GlyfsX3	*p. Asp409GlyfsX97

*Novel mutations

후성 심근병증(LV mass, 278.8 g/m²) 및 심실 기능 저하(EF, 35.9%)가 확인되었다. 혈액 생화학 검사상 AST/ALT가 122/80 IU/L, CK/LDH가 366/698 IU/L로 증가되어 있었으며, 근육 생검상 근섬유막과 리소좀 사이에 다량의 당원이 침착되어 있었다. 폐폐병의 확진을 위해 실시한 말초혈액 백혈구에서의 GAA 효소 활성도는 0.1 nmol/hr/mg protein (정상 15.6±5.1)으로 감소되어 있었고, GAA 유전자 검사에서 p.Ser619Arg/p.Arg527GlyfsX3의 두 돌연변이가 확인되었다(Table 1). 심부전 치료와 더불어 재조합 GAA 효소(Myozyme[®]) 주기적 보충 요법(2주마다 20 mg/kg)을 시작하였다. 치료시작 3개월 후, 효소 주입 중 산소

포화도 감소를 동반한 기침과 청색증이 발생하였으며, GAA 효소에 대한 과민반응으로 추정하고 항 효소항체 검사를 실시하여 Ig G 항체가 양성임을 확인하였다. 이후 주입시간 연장 및 항 히스타민제와 스테로이드 전 처치를 실시 중이며, 이러한 증상은 점차 호전되어 최근 3개월 동안은 효소 주입 시 과민 반응이 없는 상태이다. 현재 14개월 동안 치료 중으로, 운동 발달은 따라잡기 소견을 보여 생후 18개월에 걷기 시작하였고 현재는 계단을 오르내릴 수 있다. 추적 검사상 AST/ALT 및 CK/LDH 수치는 느리게 호전되는 추세를 보이나 간 크기는 정상화되었으며, 심비대(C/T ratio, 57%), 좌심실 근육량(LV mass, 63.6 g/m²) 및 수축

Table 2. Changes Resulting from Enzyme Replacement Therapy with Myozyme®

Characteristics	Patient 1		Patient 2		Patient 3	
Age at first ERT	18 months		17 months		8 months	
Age at last FU	51 months		31 months		14 months	
ERT duration	33 months		14 months		6 months	
Motor milestones	Walking alone		Walking alone		Walking alone	
Changes	Before	After	Before	After	Before	After
CK (IU/L)	945	212	366	257	258	112
LD (mg/dL)	756	389	698	502	487	309
AST (IU/L)	166	69	122	97	96	44
ALT (IU/L)	181	61	80	70	89	39
BNP (pg/mL)	1024	42	2094	48	340	11
CT ratio	0.65	0.54	0.62	0.57	0.64	0.59
LVEF (%)	19.5	59.6	36	72	48.5	49
LV mass (g/m ²)	631.8	77.1	278.9	104.5	251.0	110.3

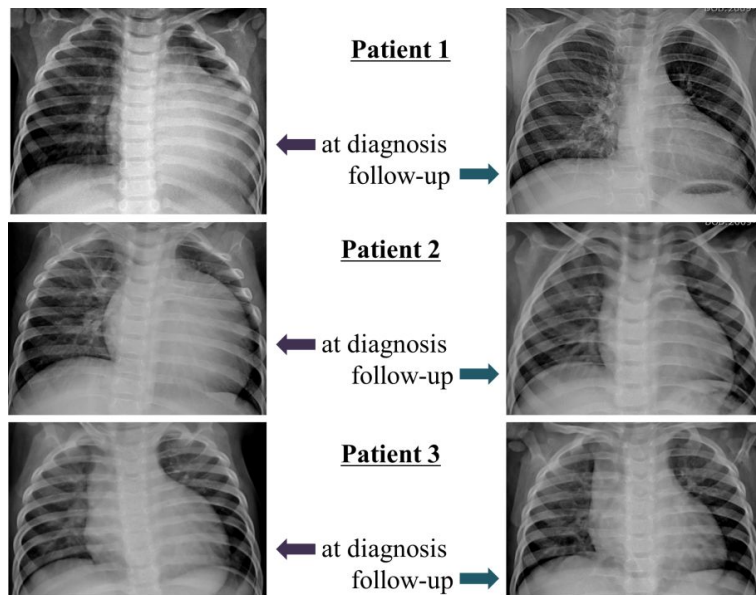


Fig. 1. Improvement of cardiomegaly following enzyme replacement therapy was shown in all three patients with infantile Pompe disease.

기능(EF, 80.5%) 또한 호전되었다(Fig. 1, Table 2).

3. 증례 3

8개월 된 여아로 내원 20일전 예방 접종을 위해 내원한 타 병원에서 청진상 심잡음이 확인되어 심초음파

를 실시하고 좌심실 비대 소견으로 본원 전원되었다. 제대 연령 40주, 출생 체중 2.98 kg, 정상 질식 분만으로 출생하여 특별한 증상 없이 지내왔으며, 가족력상 특이 병력은 없었다. 신체검진상 신장은 71 cm (50 percentile), 체중은 7.8 kg (25-50 percentile) 이었으며, 평소 입을 벌리고 있었고 강도 2-3의 수축기

및 강도 2의 확장기 심잡음이 흉골 좌측에서 청진되었다. 간이 우측 늑골아래로 2횡지 정도 촉진되었으며 배꼽 탈장이 확인되었다. 발달력상 3개월에 목 가누기가 가능하였고 6개월에 혼자 앉을 수 있었다. 흉부 방사선 촬영상 심비대(C/T ratio, 64%)를 보였고, 심초음파 검사상 좌심실 비후(LV mass, 251.0 g/m²) 및 중등도의 승모판 폐쇄 부전이 확인되었다. 혈액 생화학 검사상 AST/ALT가 96/89 IU/L, CK/LDH가 258/487 IU/L로 증가되어 있었으며, 근육 생검 소견에서 당원 침착을 동반한 공포성 근육 병변이 확인되어 근육형 당원병에 합당한 소견을 보였다. 확진을 위해 실시한 말초혈액 백혈구에서의 GAA 효소 활성도는 3.3 nmol/hr/mg protein (정상 15.6±5.1)으로 감소되어 있었고, GAA 유전자 검사는 p.Met439Lys/p.Asp409Gly fsX97의 두 돌연변이가 확인되어 폼페병으로 확진되었다(Table 1). 심부전 치료 및 재조합 GAA 효소(Myozyme[®]) 주기적 보충 요법(2주마다 20 mg/kg)을 시작하였으며, 현재 6개월간 외래에서 치료 증으로 언어 및 운동 발달의 지연은 없는 상태이다. 추적 검사상 AST/ALT 및 CK/LDH 수치가 정상화되었으며, 심비대(C/T ratio, 59%) 및 좌심실 근육량(LV mass, 110.3 g/m²)의 호전을 보이고 있다(Fig. 1, Table 2).

고 찰

폼페병은 당원병 2형으로도 불리는 상염색체 열성 유전성 대사질환으로, 리소좀 안에서 당원을 분해하는데 작용하는 효소인 GAA의 결핍에 의해 발생하는 리소좀 축적질환의 하나이다⁵⁾. 전세계적으로는 40,000-146,000명 당 한 명의 빈도로 발생되고^{6, 7)}, 중국인에서의 발병률은 약50,000명 당 한 명의 빈도로 추정되나⁸⁾ 한국인에서의 발병률은 알려져 있지 않다. 폼페병은 다양한 연령에서 여러 형태의 임상 양상으로 발현되는 질환으로, 병의 경과와 일반적으로 당원이 표적 장기의 근육 조직에 점점 쌓이게 되고 이로 인해 근력 약화가 진행하게 되며 결국에는 다발성 장기부전으로 사망에 이르게 된다. 그러나, 증상의 발현 시기, 진행 속도 및 병의 중증도는 병의 발병 시점이나 표적 장기의

기능 손상 정도에 따라서 다양한 스펙트럼을 보이게 된다^{1, 5)}. 증상의 발현 시기와 침범 장기를 포함한 임상 양상에 따라 영아형, 소아형 및 성인형으로 분류할 수 있으나, 실제 환자들에서는 각 아형이 명확히 구분되지 않고 아형간에 임상 양상이 중복되어 나타난다⁵⁾. 일반적으로 병의 중증도는 GAA의 잔존 활성도가 낮을수록 높아지는데, 잔존 활성도가 매우 낮은(<1%) 전형적 영아형의 경우에는 비후성 심근병증, 근긴장도 저하 및 운동 발달 지연의 증상이 생후 수 개월 내에 확인되고 치료를 하지 않을 경우 빠르게 진행하여 생후 2세 이전에 심부전이나 흡인성 폐렴 등으로 사망하게 된다^{1, 9)}. 그러나, 영아기에 증상이 발현된 일부 환자에서 상대적으로 심근병증이 경하고 전형적 영아형 환자에 비해 증상이 천천히 진행되는 비전형적(non-classic)인 경우가 있으며 이들을 비전형적 영아형으로 구분하기도 한다¹⁰⁾. 성인형의 경우에는 주로 골격근을 침범하고 심장의 침범은 없으며 10대 이후에 서서히 발생하여 진행되는 근력 저하를 보이게 되고, 소아형의 경우에는 영아형과 성인형의 중간 양상을 보인다¹¹⁾. 본 연구에 포함된 세 명의 환자들은 모두 비후성 심근병증을 주소로 진단에 이르게 되었으나, 진단 연령이 8-16개월로 전형적 영아형에 비해 늦었고, 한 명의 환자만이 진단 시에 확실한 운동 발달의 지연이 있었기 때문에 이들은 모두 비전형적 영아형으로 생각된다.

폼페병의 진단은 임상적으로 흉부 방사선 사진에서의 심비대 및 심초음파에서의 비후성 심근병증으로 의심할 수 있으며, 혈액에서의 CK, LDH 등의 근육 효소 수치의 상승이 확인되면 진단에 도움을 받을 수 있으나, 증상이 경한 환자의 경우에는 수치의 상승이 나타나지 않을 수 있어 주의를 요한다¹²⁾. 근전도 검사에서는 근육병증의 양상을 보이며, 근육 조직 검사에서는 근섬유의 크기 변이와 공포성 변성 및 PAS 염색 양성을 띠는 당원의 침착을 보이나, 환자의 모든 근육이 균등하게 이환되지는 않기 때문에 위음성의 가능성이 존재한다. 따라서 질환의 확진은 GAA 효소 활성도 검사 및 GAA 유전자 분석을 통해 이루어진다¹²⁾. 본 연구의 환자들 또한 근생검, GAA 효소 활성도 검사 및 GAA 유전자 분석을 통해 질환이 확진되었으며, 잔존 효소

의 활성도는 0.1-3.3 nmol/hr/mg protein으로 정상 (15.6±5.1)에 비해 0.6-21.1%로 감소되어 있었다. 폼페병의 원인 유전자인 GAA는 염색체 17q25.2-25.3에 위치하고 있으며 현재까지 250종 이상의 돌연변이가 보고되었고(<http://www.hgmd.org/>), 유전자 내의 돌연변이 위치도 매우 다양하다¹⁾. 본 연구에서도 세 명의 환자에서 6종류의 서로 다른 돌연변이가 확인되어 대립 유전자 이질성(allele heterogeneity)을 보였으며, 6종류의 돌연변이 중 2종류의 돌연변이(p.Arg527 GlyfsX3, p.Asp409GlyfsX97)는 현재까지 보고된 바 없는 새로운 돌연변이였다.

2006년 미국 FDA에서 재조합 GAA 효소인 Myozyme[®]을 폼페병의 치료제로 승인한 이래 현재까지 폼페병의 유일한 치료법으로 임상에서 적용되고 있다. 특히 영아형 환자를 대상으로 한 초기 연구들에서 Myozyme[®]의 주기적 대체 요법은 좌심실 근육량을 줄이고 심근병증을 호전시켜 대조군에 비해 환자의 사망률을 99% 감소시키고 인공 호흡기 필요도를 88% 낮추는 획기적인 치료 효과를 보였으며^{3, 13, 14)}, 특히 조기에 치료를 시작할 경우 더 양호한 임상 경과를 나타내는 것으로 알려져 있어 영아형 환자의 조기 진단 중요성이 강조되고 있다. 그러나 성인형 환자에서는 효소 대체 요법의 시작 시점에 대한 명확한 기준이 없는 상태이며⁴⁾, 고가의 약물을 장기적·지속적으로 투여해야 하는 문제에 대한 비용-효과 분석 및 조기 진단을 위한 폼페병 신생아 스크리닝 검사의 장단점에 대한 면밀한 분석과 합의가 필요하다.

효소 대체 요법의 효과는 질환의 중증도, 치료 시작시 환자의 상태, Myozyme[®]에 대한항체의 형성 여부 등에 따라 차이가 있으며¹⁾, 또한 1형 근섬유가 2형 근섬유에 비해, 심장근이 골격근에 비해 치료 효과가 좋은 것으로 알려져 있다^{15, 16)}. 본 연구의 환자들은 모두 표준 용량(20 mg/kg/2주)의 효소 대체 요법을 실시하면서 6-33개월 간의 추적 관찰기간 동안 좌심실 근육량의 현저한 감소와 심비대의 호전을 보였으며, 진단시 근력 저하를 보였던 증례 2 환자에서는 운동 발달의 따라잡기 성장 또한 확인할 수 있었다. Myozyme[®]을 이용한 효소 대체 요법은 대체로 안전하다고 알려져 있

나⁴⁾, 진단시 잔존 GAA 활성도가 0.6%였던 증례 2 환자에서는 자신의 잔존 GAA 효소에 대한 면역 관용이 충분히 이루어지지 않아 효소 대체 요법 후 Myozyme[®]에 대한 중화 항체가 발생하였으며, 효소 주입시 기침, 호흡곤란, 산소 포화도 저하 및 청색증 등의 항원-항체 반응에 의한 부작용을 경험하였다. 이 환자의 경우 항 히스타민제와 스테로이드제의 전처치, 약물 주입 속도의 조절 등으로 치료하면서 효소 대체 요법을 지속할 수 있었다. 약제에 대한 중화 항체가 높은 역가로 생성되어 오래 지속되는 경우에는 효소 대체 요법의 치료 효과를 감소시킬 수 있어, 항체가 높은 역가로 지속될 경우 면역 관용을 유도하기 위한 추가적인 면역 치료가 필요할 수 있다^{4, 17)}.

본 연구를 통하여 저자들은 단일 기관에서 경험한 비후성 심근병증으로 발현된 세 명의 비전형적 영아형 폼페병 환자의 임상 및 유전학적 양상과 단기간의 효소 대체 요법의 효과를 보고하였다. 폼페병은 다양한 중증도와 넓은 증상의 스펙트럼을 보이는 유전성 진행성 근육 질환이다. 재조합 GAA 효소를 이용한 효소 대체 요법이 폼페병 환자의 근력을 향상시키고 수명을 연장시켜 폼페병의 자연 경과를 변화시키고 있음을 고려할 때, 임상적인 의심에 따른 조기 진단은 병의 진행 경과를 늦추고 비가역적인 합병증의 발생을 막아 질환의 예후를 호전시키는데 도움이 될 것이다.

요 약

폼페병은 GAA 유전자의 돌연변이로 인해 acid α -glucosidase (GAA) 효소가 완전 혹은 부분적으로 결핍되어 발생하는 드문 리소좀 축적질환의 하나이다. 전형적인 영아형 폼페병은 다기관을 침범하여 빠르게 진행되는 질환으로, 근긴장도 저하, 전신적인 근력 감퇴 및 비후성 심근병증이 주된 임상 양상이며 치료를 받지 않으면 보통 1-2세경에 사망에 이르게 된다. 재조합 GAA 효소 대체 요법은 이러한 영아형 폼페병 환자에서 병의 진행 경과를 늦추고 예후를 호전시키는데 효과적임이 이미 확인되었다. 본 연구에서는 단일 기관에서 경험한 비후성 심근병증으로 발현된 혈연 관계가

없는 세 명의 한국인 폼페병 환자의 임상 양상 및 유전학적 양상과 더불어 단기간의 효소 대체 요법 효과를 보고하고자 한다. 효소 대체 요법이 도입된 이래 영아형 폼페병의 자연 경과가 매우 호전된 바, 보다 조기에 진단하여 효소 대체 요법을 시작하는 것이 환자의 예후를 호전시키고 합병증을 최소화하는데 결정적일 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372:1342-53.
- 2) Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004;144:S35-43.
- 3) Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-109.
- 4) Angelini C, Semplicini C. Enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:70-5.
- 5) Pascual SI. Phenotype variations in early onset Pompe disease: diagnosis and treatment results with Myozyme. *Adv Exp Med Biol* 2009;652:39-46.
- 6) Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713-6.
- 7) Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
- 8) Lin CY, Hwang B, Hsiao KJ, Jin YR. Pompe's disease in Chinese and prenatal diagnosis by determination of alpha-glucosidase activity. *J Inherit Metab Dis* 1987;10:11-7.
- 9) Umaphysivam K, Hopwood JJ, Meikle PJ. Correlation of acid alpha-glucosidase and glycogen content in skin fibroblasts with age of onset in Pompe disease. *Clin Chim Acta* 2005;361:191-8.
- 10) Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr* 2000;137:283-5.
- 11) Wokke JH, Ausems MG, van den Boogaard MJ, Ippel EF, van Diggelene O, Kroos MA, et al. Genotype-phenotype correlation in adult-onset acid maltase deficiency. *Ann Neurol* 1995;38:450-4.
- 12) Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267-88.
- 13) Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van der Ploeg AT. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000;356:397-8.
- 14) Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;149:89-97.
- 15) Winkel LP, Kamphoven JH, van den Hout HJ, Severijnen LA, van Doorn PA, Reuser AJ, et al. Morphological changes in muscle tissue of patients with infantile Pompe's disease receiving enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2003;27:743-51.
- 16) Hawes ML, Kennedy W, O'Callaghan MW, Thurlberg BL. Differential muscular glycogen clearance after enzyme replacement therapy in a mouse model of Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2007;91:343-51.
- 17) Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001;3:132-8.