

큰 두위를 주소로 내원하여 헌터 증후군으로 일찍 진단된 증례 1례

단국대학교병원 소아청소년과¹, 영상의학과²

이승호¹ · 박우성¹ · 이영석² · 유지숙¹

A Case of Early Diagnosed Hunter Syndrome Detected by Large Head on Routine Examination

Seung Ho Lee, M.D.¹, Woo Sung Park, M.D.¹, Young Seok Lee, M.D.², Jeesus Yu, M.D.¹

Department of Pediatrics¹, Dankook University Hospital, Cheonan, Korea
Department of Radiology², Dankook University Hospital, Cheonan, Korea

A 25-month-old boy was referred to the hospital due to large head detected on routine physical examination. At visit, dysmorphic facial appearances, including broad nose, prominent forehead, and coarse face, were noted. Nasal obstruction with nasal voice, prominent adenoids, and bilateral middle ear effusions were detected. His abdomen was distended, and liver and spleen were palpated about 3 finger and 2 finger breadths, respectively. He was operated for bilateral inguinal hernias. The motion of both elbow joints was mildly limited on supination and pronation. Urinary level of glycosaminoglycan was elevated and the enzyme activity of iduronate sulfatase in leukocytes was decreased. The mutational analysis of the gene iduronate 2-sulfatase (IDS) revealed c.263G>A (p.Arg88His) mutation. His developmental scale showed delayed development and there was cardiac valvular involvement (tricuspid regurgitation and mitral valve prolapse). After the diagnosis of Hunter syndrome, enzyme replacement therapy started on a weekly basis without progression of any clinical features. Here we report a case of early diagnosed Hunter syndrome detected by large head on routine examination. Thus, it is important to associate Hunter syndrome in the patient with large head especially, if there is the history of bilateral inguinal hernia and prominent adenoids to increase the possibility of early diagnosis and treatment.

Key words: Mucopolysaccharidosis II, Enzyme replacement therapy, Large head

서론

헌터 증후군은 리소솨효소(Lysosomal enzyme)인 Iduronate-2-sulfatase (I2S) 활성의 부족으로 발생하는 질환으로 170,000명의 남아에서 1명 정도의 유병

률을 보인다¹⁾. 헌터 증후군 환아는 glycosaminoglycans이 체내 장기와 조직에 쌓이면서 여러 증상과 신체적 특징이 나타나게 된다. 다수의 장기에 영향을 미치게 되며 흔히 나타나는 특징으로는 얼굴의 특징적인 외모, 간과 비장의 비대, 관절의 강직, 폐 기능이상, 심근 비후와 심장 판막 기능 이상, 지능 저하 등의 신경학적 증상이 있다.

한국에서 헌터증후군으로 보고된 환아에게 많이 보였던 소견으로는 간비장 비대가 99%로 가장 많았고,

책임저자: 유지숙, 충청남도 천안시 동남구 망향로 201
단국대학교병원 소아청소년과
Tel: 041)550-6590, Fax: 041)565-6167
E-mail: dryujs@dankook.ac.kr

얼굴의 기형적인 외모가 97%, 자주 재발하는 중이염이 91%로 그 다음 순서로 많았다²⁾. 헌터 증후군에서 나타나는 얼굴의 기형적인 외모로는 넓은 코와 나팔모양의 콧구멍, 턱 아래의 늘어진 살, 두드러지게 눈구멍 위의 뼈가 융기된 모습, 두꺼운 입술, 두껍고 튀어나온 혀, 큰 두위와 돌출된 앞이마 등이 있다¹⁾. 따라서 위와 같은 특징을 가진 소아에게서 헌터 증후군을 의심하고 선별 검사를 시행하는 것이 중요하겠다.

저자들은 큰 두위를 주소로 내원하여 헌터 증후군으로 일찍 진단된 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환아는 생후 25개월경 감기로 1차 의원에서 치료받던 도중 두위가 크고 앞이마가 돌출되어 본원 외래로 의뢰되었다. 내원시 환아는 체중 14.2 kg (75-90백분위수), 키 89cm (50백분위수)였으나, 머리둘레는 52.5 cm로 97백분위수 이상이었고 앞이마가 돌출된 모습이었다. 환아는 임신주수 39주, 출생체중 3.06 kg으로 출생하였으며 특별한 주산기적 문제는 없었다.

가족력상 환아의 어머니는 베트남인이었고, 환아의 외삼촌이 환아와 비슷한 외모를 가졌으며 만 8세경 사망했다고 하였고, 환아의 어머니의 외삼촌도 환아와 비슷한 외모를 가졌는데 11세경 사망하였다고 하였다.

과거력상 생후 4개월에 모세기관지염으로 입원 치료

받았으며, 당시 후두 연화증 진단받았고 심초음파 결과 2차공 심방 중격 결손과 경도의 승모판막 역류증 및 경도의 삼첨판막 역류증을 동반한 승모판 탈출증 소견을 보였다. 생후 17개월경에 추적 관찰하여 시행한 심초음파 결과 2차공 심방 중격 결손은 단혔으나 승모판막 역류증 및 삼첨판막 역류증을 동반한 승모판 탈출증은 남아 있었고 승모판막 역류증은 경도에서 중등도로 악화된 소견을 보였다. 심박출계수는 76%로 정상 소견이었다. 생후 5개월경에는 양측 서혜부 탈장으로 탈장 성형술을 시행받은 병력이 있었다. 환아는 반복적인 부비동염, 기관지염으로 수차례 1차 의원에서 진료 받았으며 본원 내원 당시 만성적인 코막힘을 호소하고 있었다.

신체검진에서 97 백분위수 이상의 큰 머리, 돌출된 앞이마, 넓은 코를 보이는 특이한 외모를 보이고 있었고 양측 삼출성 중이염 소견이 있었다. 청진상 호흡음은 정상이었으며 3등급의 범수축기 심잡음이 들렸다. 복부는 팽만되어 있었고 간이 3횡지 촉진되었고 비장은 2횡지 촉진되었다. 양측 팔꿈치 관절의 내전 및 외전시 가동 범위에 경도의 제한이 있었다.

28개월에 Bayley II 검사에서 환아의 발달 연령은 인지발달 22개월, 동작발달 20개월로 나타났다.

Mucopolysaccharidosis (MPS)를 감별하기 위해 시행한 소변의 glycosaminoglycans 정량 검사에서 1,361.7 unit/g Cr (참고치 <175)으로 증가 소견 보였고(Table 1), 전기영동 검사 결과 heparan sulfate

Table 1. Clinical Courses and Laboratory Findings of the Patient During Follow Up

	HT (cm) (P)*	Bwt (kg) (P)	HC (cm) (P)	Hepatome- galy	Splene- galy	WBC	Hb (g/dL)	Plt	AST (U/L)	ALT (U/L)	T-Bil. (mg/dL)	ALP (IU/L)	UrineGAG (unit/gCr)
At diagnosis	89 (50-75)	14.2 (75-90)	52.5 (>97)	3 finger breadth	2 finger breadth	13,990	12.1	333K	37	36	0.16	180	1,361.7
3 months after diagnosis	92.8 (50-75)	14.6 (50-75)	51.5 (95-97)	N/A	N/A	10,420	12.2	473K	25	9	0.22	134	232.3
6 months after diagnosis	95.6 (50-75)	15.8 (75-90)	52 (90-95)	N/A	N/A	7,470	11.6	295K	20	9	0.26	141	756.5
9 months after diagnosis	98.1 (50-75)	16.8 (75-90)	52 (90-95)	N/A	N/A	10,320	11.7	365K	21	7	0.48	124	592.3
12 months after diagnosis	100 (75-90)	18 (90-95)	52.3 (90-95)	Impalpable	Impalpable	8,870	12.9	263K	35	14	0.26	95	696.1
15 months after diagnosis	101.6 (50-75)	18.1 (90-95)	52.1 (75-90)	Impalpable	Impalpable	11,310	12.2	338K	19	5	0.23	148	371.2
18 months after diagnosis	103.7 (75-90)	18.9 (90-95)	51.8 (75-90)	Impalpable	Impalpable	11,870	12.2	326K	23	7	0.29	138	N/A [†]

*Percentile.

†Not available.

와 dermatan sulfate가 증가되어 있었으며, 이는 헌터 증후군을 의심할 수 있는 결과였다. 혈액의 백혈구에서 측정된 효소검사에서는 Iduronate sulfatase enzyme 활성도가 0.1 nmol/mg protein/hr (참고 범위 18.7-57)로 정상치에 비하여 낮아서 헌터 증후군에 합당한 소견이었다. Iduronate 2-sulfatase (IDS) 유전자의 돌연변이 여부를 확인하기 위하여 IDS 유전자의 9개 exon 및 exon-intron boundary에 대한 염기서열을 분석한 결과 IDS 유전자의 exon3에서 c.263G>A (p. Arg88His) 반접합체 변이를 보였으며, 이는 헌터 증후군 환자에게서 severe phenotype으로 보고된 돌연변이였다^{3, 4)}.

생후 28개월에 시행한 심장초음파 검사에서도 중등도의 승모판막 역류증을 동반한 승모판 탈출증을 보였다. 방사선학적 검사에서 두개골 X-ray에서는 전두골 돌출(frontal bone bulging), J shaped sella, 아데노이드 비대소견을 보였고(Fig. 1A), 부비동 단순 촬영에서는 양측 사골동 및 상악동의 부비동염 소견, 척추 단순 촬영에서는 경도의 척추측만증과 부리모양의 척추 뼈가(Fig. 1B) 보였다. 복부초음파 검사에서는 간비대(14.1 cm)와 비장비대(9.98 cm)가 보였다. 뇌 자기공명영상 검사에서는 T2 강조 영상에서 양측 대뇌반구의

피질하 백질 및 뇌실주위 백질에 걸쳐서 다수의 선형 고신호 강도를 보였는데, 혈관주위 공간이 확장된 것으로 생각되었고, 헌터 증후군에서 나타날 수 있는 소견으로 알려져 있다(Fig. 2A).

환이는 뇌간유발반응청력검사에서 좌측 45 dB, 우측 50 dB을 보여 경도의 청력 감소 소견을 보였으며 이는 양측 삼출성 중이염과 연관이 있는 것으로 생각되었고, 이후 생후 29개월경 양측 환기튜브 삽입술을 받았다. 환기튜브 삽입술을 시행하고 5개월 뒤 추적 관찰한 뇌간유발반응청력검사에서는 좌측 35 dB, 우측 50 dB로 좌측에서 호전된 소견을 보였다.

본 증례의 환아의 임상양상을 종합하여 보았을 때 증상이 비교적 이른 나이에 시작되었고 발달지연을 보이고 있으므로 severe phenotype으로 생각되며, 이전에 보고되었던 p.Arg88His 돌연변이가 있었던 환아 역시도 severe phenotype으로 보고된 바 있다^{3, 4)}.

환이는 헌터증후군으로 진단된 후 효소보충요법(enzyme replacement therapy)을 받았는데, 유전자 재조합 iduronate-2-sulfatase를 체중 kg 당 0.5 mg 용량으로 1주일마다 정맥으로 4시간에 걸쳐 주사 맞고 있다. 현재 2년 정도 주 1회 효소보충요법을 지속하고 있으며 치료에 따른 특이 합병증은 없었다.

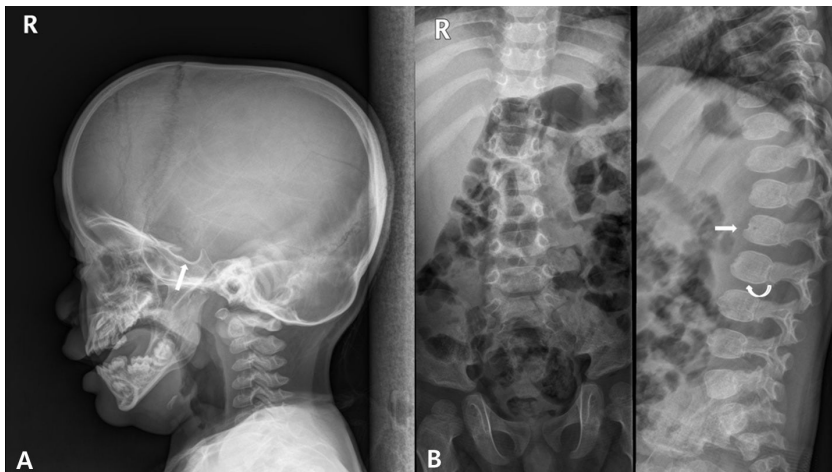


Fig. 1. (A) Skull radiograph at 25 months of age. Frontal bone bulging, J shaped sella (white arrow) and adenoid enlargement were shown in this picture. (B) Spine radiograph at 25 months of age. Mild kyphosis and anterior beaking (straight white arrow) and platyspondyly (curved white arrow) were shown in this picture.

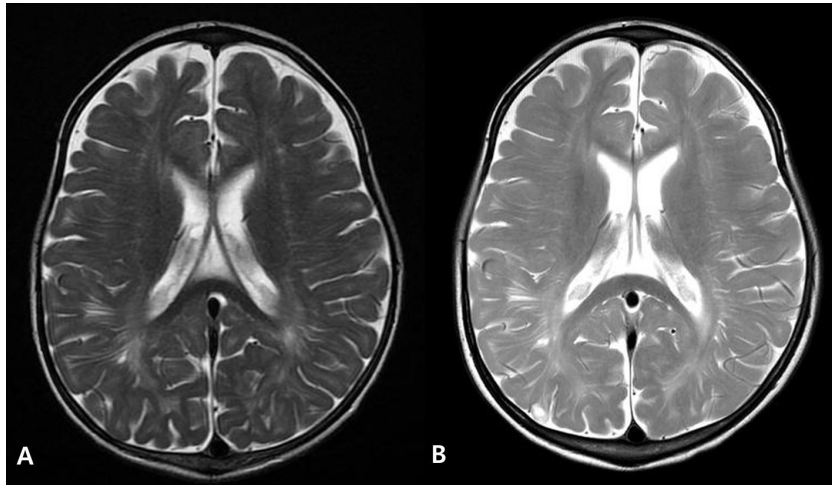


Fig. 2. (A) Brain MRI performed at 28 months of age. Multiple linear high signal intensity lesions were shown at subcortical white matter and periventricular white matter of both cerebral hemisphere in T2 weighted image. (B) Follow up brain MRI at 48 months of age. Multiple linear high signal intensities were still shown at same lesions in T2 weighted image.

환이는 최근의 추적관찰시 나이가 49개월이었으며, 체중 19.3 kg (75-90백분위수), 키 104.7 cm (50-75백분위수)였고, 두위가 52.2 cm로 75-90백분위수로 호전된 모습을 보였다.

외형상 얼굴의 특이소견도 많이 좋아졌으며, 양측 고막도 정상소견이었다. 청진상 호흡음은 정상이었으며 승모관막 역류증에 의한 3등급의 범수축기 심잡음은 여전히 들리고 있었다. 복부는 부드럽고 편평하며 간과 비장은 만져지지 않았고, 양측 팔꿈치 관절의 내전과 외전시 가동 범위의 제한은 없었다.

심장 초음파 검사는 생후 34개월, 생후 40개월에 추적관찰 하였으며 모두 중등도의 승모관막 역류증을 동반한 승모관 탈출증을 보였고 치료 전과 차이는 없었다.

복부 초음파 검사는 생후 34개월, 생후 37개월, 생후 40개월에 추적관찰 하였으며 생후 34개월과 생후 37개월에 시행한 복부 초음파에서는 이전에 비하여 간비대가 호전된 소견을 보였고 생후 40개월에 시행한 복부 초음파에서는 이전에 비하여 비장이 조금 커진 소견을 보였으나 그 크기는 8.33×3.30 cm으로 정상 범위 안에 있으며 촉진시 만져지지는 않았고 효소보충요법 치료시작전과 비교하였을 때는 호전된 소견이었다.

두개골 단순 촬영에서 보였던 전두골 돌출(frontal

bone bulging), J shaped sella, 아테노이드 비대소견과 척추 x-ray에서는 보였던 정도의 척추측만증은 변화가 없어 진행되지 않았음을 보여 주었다.

뇌 자기공명영상에서 보였던 양측 대뇌반구의 피질하 백질 및 뇌실 주위 백질에 걸쳐서 나타나는 다수의 선형의 고신호 강도 소견도 생후 48개월에 시행한 검사에서 변화가 없었다(Fig. 2B).

환이는 진단시부터 3개월마다 혈액 검사와 소변의 glycosaminoglycans 정량검사를 시행하였으며, 혈액 검사에서 비정상 소견은 없었고 소변의 glycosaminoglycans 농도는 낮아졌다가 높아지기를 반복하였으나 전반적으로 치료 전에 비하여 현저히 감소하였다(Table 1).

환이는 효소보충요법 치료를 시행하기 직전에 6분 걷기 검사를 시행하려 하였으나 나이가 어려서 협조가 되지 않아 시행하지 못하였고, 치료를 시작하고 18개월 뒤인 생후 46개월에 처음으로 6분 걷기 검사를 시행하였는데, 검사는 30미터 구간을 반복하여 왕복하도록 하였고 걷거나 뛰거나 쉬면서 수행하였으며 총 388.24 미터를 이동하였다.

환이는 치료 시작으로부터 21개월째인 생후 49개월에 Bayley II 검사를 재시행하였으며 발달 연령은 인지

발달 26개월, 동작발달 28개월로 나타나 발달지연을 보이고 있는 것으로 나타났다. 환아는 여전히 발달지연이 있는 것으로 나타났으나, 간비비대 및 관절구축은 호전되었으며 승모관 탈출증은 악화되지 않고 정상 심기능과 박출계수를 유지하고 있다. 그 외 임상증상에서 악화 소견 없이 치료 진행 중에 있다.

고 찰

헌터 증후군은 mucopolysaccharidosis (MPS) 질환으로 glycosaminoglycan (GAG) 대사에 이상이 있는 유전 질환중에 하나이다. 헌터 증후군 환자에게서는 분해되지 않은 glycosaminoglycan이 체내 lysosome에 쌓이거나 소변으로 과도하게 배출된다. 그 결과 lysosome에 축적된 glycosaminoglycan이 이 질환의 증상과 신체적 징후를 나타나게 하는데 근육결계, 눈, 귀, 코, 소화기계, 호흡기계, 심혈관계, 신경계 등 여러 계통에 영향을 미친다. 헌터 증후군은 만성적이고 진행성의 질환으로 출생 당시에는 정상으로 보이나 수년 내에 질병이 진행하면서 특징적인 증상과 신체적 특징을 보이게 된다. 가장 대표적인 특징으로는 얼굴의 특징적인 외모, 간과 비장의 비대, 관절의 강직, 폐 기능이상, 심근 비후와 심장 판막 기능 이상, 지능 저하 등의 신경학적 증상이 있으며 신경계 침범 여부에 따라 severe phenotype과 attenuated phenotype으로 나누게 된다.

본 증례의 환아에서도 임신주수 39주, 출생체중 3.06 kg의 정상 만삭아로 출생하였으며 특별한 주산기적 문제는 없었으나 생후 25개월에 큰 두위를 주소로 내원하였으며 당시 헌터 증후군에 합당한 여러 소견이 발견되었다. 본 증례의 환아에게서는 간비장비대, 얼굴의 특징적인 외모, 중이염 소견이 모두 있었고 얼굴의 특징으로는 큰 두위와 돌출된 앞마, 넓은 코, 턱 아래의 늘어진 살이 있었다. 또한 양측 서혜부 탈장의 과거력이 있었으며 일반적으로 서혜부 탈장의 유병률은 남성에서 27%, 여성에서 3%로 알려진 것에 비하여 헌터 증후군 환아에서는 60%의 유병률을 보인다고 보고된 바 있다^{5,6)}. 헌터 증후군에서 심장 질환은 거의 모든 환자에게 동반 되는 것으로 알려져 있으며 주 사망의 원인이 된

다. 심장 판막 질환이 우심실 또는 좌심실의 비후를 일으켜 심부전이 발생하게 되고⁷⁾, 60-80% 이상의 환아에서 심장 판막 기능 이상이 동반된다는 보고가 있다^{8,9)}. 심장 질환의 가장 흔한 소견으로는 승모관 협착 또는 역류를 동반하는 승모판막의 비후가 가장 많았고, 다음 순으로 대동맥 판막의 비후와 비후성 심근증이 많았다⁸⁾.

헌터 증후군의 발병 나이와 임상 경과는 다양하며 severe phenotype의 경우 2세에서 4세 사이에 임상 증상이 나타나게 되고, 신경학적 증상이 빠르게 진행하여 중증의 정신 장애를 보인다. 대부분 20세 이전에 사망하게 되는 것으로 알려져 있는데, 대부분 기도 폐쇄성 질환 또는 심부전이 그 원인이다⁵⁾. 반면에 attenuated phenotype의 경우 발병 시기가 중증에 비하여 대체로 더 늦으며 신경학적 기능 이상이 덜하고, 정상 지능을 가지며 성인기까지 생존할 수 있다⁶⁾.

이전의 연구에 의하면 severe phenotype의 헌터 증후군 환아들의 경우 기대 수명이 11.47세이며 attenuated phenotype의 환아들의 경우 21.7세로 보고된 바 있다^{5,6)}. 본 증례의 환아에게서 나타난 p.Arg88His 돌연변이의 경우 이전의 보고된 증례에서도 severe phenotype으로 나타났고 본 증례의 환아의 경우에도 발달 지연을 보이고 있어 severe phenotype으로 생각되지만, 정기 검진 중에 발견된 큰 두위를 주소로 내원하여 조기 진단할 수 있었고, 만 28부터 개월에 비교적 이른 나이에 치료를 시작하여 현재까지 발달 지연 외에 임상 증상의 악화 없이 성장 중에 있어 이전에 보고된 증례들에 비하여 더 오래 생존할 수 있지 않을까 기대하고 있다.

헌터 증후군의 치료는 효소보충요법이 시행되기 전에는 보존적 치료가 주된 치료였다. 헌터증후군의 치료로 시도되었던 방법으로는 골수 이식(bone marrow transplantation)¹⁰⁾, 인간 양막 이식(human amnion membrane implantation)¹¹⁾, 섬유아세포 이식(broblast transplantation)¹²⁾, 혈청 또는 혈장 주입술(serum or plasma infusion)¹³⁾, 백혈구 주입술(white blood cell infusions)¹⁴⁾, 유전자 치료(gene therapy)¹⁵⁻¹⁷⁾, 효소보충요법(enzyme replacement therapy)^{18,19)} 등이

있다. 이 중에서 효소보충요법만이 임상시험을 통과하여 현재 미국과 유럽에서 헌터증후군의 치료제로 승인 받아서 사용되고 있다¹⁸⁾.

본 증례의 경우에는 생후 27개월부터 효소보충요법을 시행하고 있으며 다른 치료는 시행된 바가 없다. 치료 전과 비교하여 간과 비장의 크기가 작아졌고 관절 운동이 호전되었으며 만성적인 비폐색 증상이 사라지는 등의 임상적인 호전 소견을 보이고 있으며 얼굴 모양도 많이 좋아진 모습이다. 체중은 Z-score 0.874에서 1.258로, 키는 Z-score 0.172에서 0.544로 적절한 성장을 보이고 있다. 진단 시 부터 존재하였던 중증도의 승모판막 역류증을 동반한 승모판 탈출증은 더 악화되지는 않고 있으나 앞으로 주기적인 심초음파 검사를 통하여 추적 관찰할 예정이며, 추후 6분 걷기 검사, 베일리검사(Bayley test), 소변 glycosaminoglycans 농도, 간과 비장의 크기 등도 지속적인 추적관찰을 시행할 계획에 있다.

본 증례를 통하여, 헌터증후군의 중증도 이상의 증상이 없더라도 두위가 큰 환자에게서 의심할만한 외모 소견이 보이면 헌터 증후군을 고려해 보는 것이 조기 진단의 기회를 높일 수 있을 것이며, 특히 양측 서혜부 탈장의 과거력이 있거나 지속적인 비폐색 증상을 호소하는 환자에게서 더욱 주의를 기울여 자세한 문진과 신체 검진을 시행하고, 필요하다고 생각되면 헌터증후군의 선별검사를 시행한다면 조기진단을 통한 보다 나은 예후를 도출해 낼 수 있지 않을까 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Rick M, Michael B, Christine E, Roberto G, Paul H, Veronica M, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 2008;121:e377.
- 2) Cho SY, Sohn YB, Jin DK. An overview of Korean patients with mucopolysaccharidosis and collaboration through the Asia Pacific MPS Network. *Intractable & Rare Diseases Research* 2014;3:79-86.
- 3) Karsten S, Voskoboeva E, Tishkanina S, Petterson U, Krasnopolskaja X, M.L. Bondenson ML. Mutational spectrum of the iduronate-2-sulfatase (IDS) gene in 36 unrelated Russian MPS II patients. *Hum Genet* 1998;103:732-5.
- 4) Chistiakov DA, Kuzenkova LM, Savost'yanov KV, Gevorkyan AK, Pushkov AA, Nikitin AG. Genetic analysis of 17 children with hunter syndrome: identification and functional characterization of four novel mutations in the iduronate-2-sulfatase gene. *J Genet Genomics* 2014;41:197-203.
- 5) Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:481-9.
- 6) Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child*. 1982;57:828-36.
- 7) Sasaki CT, Ruiz R, Gaito R Jr, Kirchner JA, Seshi B. Hunter's syndrome: a study in airway obstruction. *Laryngoscope* 1987;97:280-5.
- 8) Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders: clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr* 1998;157:534-8.
- 9) Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol*. 2005;60:51-3.
- 10) Bergstrom SK, Quinn JJ, Greenstein R, Ascensao J. Longterm follow-up of a patient transplanted for Hunter's disease type IIB: a case report and literature review. *Bone Marrow Transplant*. 1994;14:653-8.
- 11) Muenzer J, Neufeld EF, Constantopoulos G, Caruso RC, Kaiser-Kupfer NI, Pikus A, et al. Attempted enzyme replacement using human amnion membrane implantations in mucopolysaccharidoses. *J Inher Metab Dis*. 1992;15:25-37.
- 12) Dean MF, Stevens RL, Muir H, Benson PF, Button LR, Anderson RL, et al. Enzyme replacement therapy by fibroblast transplantation: long-term biochemical study in three cases of Hunter's syndrome. *J Clin Invest*. 1979;63:138-46.
- 13) Yatziv S, Statter M, Abeliuk P, Meshulam M, Russel A. A therapeutic trial of fresh plasma infusions over a period of 22 months in two siblings with Hunter's syndrome. *Isr J Med Sci*. 1975;11:802-8.
- 14) Knudson AG Jr, Di Ferrante N, Curtis JE. Effect of leukocyte transfusion in a child with type II mucopolysaccharidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:1738-41.
- 15) Cardone M, Polito VA, Pepe S, Mann L, D'Azzo A, Auricchio A, et al. Correction of Hunter syndrome in the MPS II mouse model by AAV2/8-mediated gene delivery. *Hum Mol Genet* 2006;15:

- 1225-36.
- 16) Tomanin R, Friso A, Alba S, Piller Puicher E, Mennuni C, La Monica N, et al. Nonviral transfer approaches for the gene therapy of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:100-4.
 - 17) Stroncek DF, Hubel A, Shankar RA, Burger SR, Pan D, McCullough J, et al. Retroviral transduction and expansion of peripheral blood lymphocytes for the treatment of mucopolysaccharidosis type II, Hunter's syndrome. *Transfusion* 1999;39:343-50.
 - 18) 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.
 - 19) Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless S, Schuetz T, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab* 2007; 90:325-55.