

당원병1b형의 임상양상 및 분자유전학적 특징

울산대학교 의과대학 소아청소년과¹, 부산대학교 의과대학 소아청소년과²
서울아산병원 의학유전학센터³

조자향¹ · 김유미² · 최진호¹ · 이범희¹ · 김구환³ · 유한욱^{1, 3}

Clinical and Molecular Characterization of Korean Patients with Glycogen Storage Type 1b

Ja Hyang Cho¹, Yoo-Mi Kim², Jin-Ho Choi¹, Beom Hee Lee¹
Gu-Hwan Kim³, and Han-Wook Yoo^{1, 3}

Department of Pediatrics¹, Asan Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul,
Department of Pediatrics², College of Medicine, Busan National University, Yangsan
Medical Genetics Center³, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Glycogen storage disease type 1b (GSD 1b) is one of the rare inherited metabolic disease caused by mutation of *SLC37A4* gene. Clinical characteristics include hepatomegaly, hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia and high serum uric acid concentration. The authors analyzed clinical and molecular characteristics of three Korean patients (one male and two females) with GSD 1b by retrospective review of medical records. Two patients were diagnosed in toddler period by hypoglycemia and hepatomegaly. One patient was diagnosed by growth retardation and short stature in puberty. c.412T>C (p.Trp138Arg) (3/6 alleles, 50.0%) was most frequently observed, following by p.Leu348Valfs*53 (1 allele), p.Pro191Leu (1 allele), p.Ala148Val (1 allele) in molecular analysis. Uncooked corn starch and allopurinol was administered. Because all three patients had neutropenia and recurrent infections, G-CSF was administered. Two patients had severe osteoporosis needing calcium supplement. The patient who diagnosed at puberty had relatively poor prognosis demonstrated by having severe infection and complications in liver and kidney.

서 론

당원병 1b형 (glycogen storage disease 1b, OMIM #232220)은 1,000,000명당 1명의 빈도를 보이는 드문 상염색체 열성 질환으로 당원병 1형의 10% 정도를 차지한다¹⁾. 당원병 1형은 당 신생과 당원 분해의 마지막 단계인 glucose-6-phosphatase (G6Pase)의 결핍으로 인한 당원병 1a형이 대부분을 차지하는데, glu-

cose-6-phosphate (G6P)에서 포도당으로 전환되지 못해 당원이 축적되어 간 및 신장 비대, 고중성지방혈증, 고요산혈증, 고젓산혈증 등을 일으키며, 장기적으로 성장 발육 부전, 골다공증, 통풍 및 악성 변화 등을 동반할 수 있다²⁾. 당원병 1b형은 G6Pase transport의 장애로 세포 내로 G6P가 이동하지 못하여 호중구의 당 생성 장애로 인해 호중구 세포사멸 (apoptosis)이나 기능 이상을 초래하여 호중구 감소증 (neutropenia)을 동반하여 반복적인 감염, 염증성 장질환을 동반하는 특징을 보인다³⁾.

원인 유전자는 염색체 11q23에 위치한 *SLC37A4*

책임저자: 유한욱, 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88
울산대학교 의과대학 소아청소년과
Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

유전자로 4.5 kb의 크기로 9개의 엑손, 10개의 도메인으로 구성되어 있으며 현재까지 103개의 돌연변이가 보고되어 있다^{4, 5)}. 당원병 I형의 치료는 식이요법과 약물치료로 나뉘며, 저혈당으로 인한 이화작용을 줄이기 위해 장시간 당을 유지하는 생 옥수수 전분을 섭취하는 것이 중요하다. 당원병 Ib형에서는 이와 더불어 호중구 감소증에 대한 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)의 투여를 필요로 한다⁶⁾. 당원병 Ib형은 희소성으로 인하여 임상상과 생화학적 특징 및 장기합병증, 유전자형에 대한 국내 환자에 대한 보고가 현재까지 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 간비대, 고지혈증, 고뇨산증으로 내원하여 당원병 Ib형으로 진단된 환자의 임상적, 생화학적, 분자유전학적 특징에 대해 보고한다.

증 례

환자 1

17세 9개월, 여자

출생시 체중 3.615 kg 자연분만으로 태어났으며 이후 잦은 구토, 복부 비대, 설사가 있었으나 특별한 검사 없이 지내왔다. 생후 8개월 경 고열을 동반하여 호흡곤란, 설사 증상으로 실시한 동맥혈가스분석에서 대사성 산증 소견이 관찰되었다. 생화학검사에서 aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 874/711 IU/L, 포도당 18 mg/dL, 요산 14.3 mg/dL, 젖산 9.6 mg/dL, 케톤 3+, 암모니아 64.3 mmol/L로 저혈당, 고요산혈증, 고젖산혈증으로 당원병이 의심되어 추가적인 진단 및 치료를 위해 전원 되었다. 본원에서 실시한 검사에서 백혈구 5,000/mm³ (호중구 33.3%, 절대호중구수 (absolute neutrophil count) 1,655/mm³), 혈색소 7.8 g/dL, 혈소판 500,000/mm³, AST/ALT 523/498 IU/L, 포도당 67 mg/dL, 총 콜레스테롤 114 mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤 27 mg/dL, 중성지방 300 mg/dL, 요산 10.9 mg/dL, 젖산 13.9 mg/dL이었다. *SLC37A4* 유전자 분석에서 p.Trp138Arg 동형접합자 소견이 확인되었다.

치료로 잦은 식사 섭취와 생 옥수수 전분(60 g/day), allopurinol, 철분 제제를 투여하기 시작하였으며 이후 생화학적 지표는 호전되었다. 생후 14개월 경 중성구 감소가 관찰되었다(백혈구수 8,300/mm³, 호중구 5%, 절대호중구수 415/mm³). 이후 외래 관찰 기간 동안 환자의 평균 절대호중구수는 436.1±251.8/mm³이었다. G-CSF를 3-5 µg/kg/day 용량으로 매주 투여 받았으며 이후 절대호중구수가 회복되지 않아 주 6회까지 투여 횟수가 증가하였다. 간헐적인 구강 궤양 증상이 관찰되었으나, 항문 주변 궤양은 없었다.

반복적인 저혈당 증상이 있었고 18개월 경 포도당이 20 mg/dL까지 떨어지면서 5분간 근간대성경련을 증상으로 입원 치료가 필요하였다. 이후에도 조절되지 않는 저혈당이 반복되어 3차례 반복적으로 입원하였다. 처음 내원 당시 간은 횡격막아래 1횡지정도 크기로 축진되었으나, 최근 간 비대가 진행되어 횡격막아래 4횡지 크기로 축진되었다. 비장 비대는 13세 10개월경 관찰되기 시작하였다. 환자는 비교적 정상적인 성장 속도를 유지하였던 반면, 체중 증가는 급속히 진행되어 4세 이후 체질량지수가 95백분위수 이상이었다. 12세 4개월경 유방 Tanner II, 음모 Tanner I의 사춘기 발현이 관찰되었고 14세 2개월경 초경이 시작되었다.

환자 2

22세 0개월, 남자

출생시 체중 3.5 kg 자연분만으로 태어났으며, 생후 6개월경부터 복부 팽만 소견이 관찰되었으나 지방간 소견 이외 다른 진단 없이 지내왔다. 26개월에 혼자서는 정도로 조대 운동 발달지연이 관찰되었고, 당시 간은 횡격막 아래 4횡지 축진되었다. 입원 당시 시행했던 검사에서 백혈구 8,500/mm³ (호중구 24.5%, 절대호중구수 2,082/mm³), 혈색소 11.0 g/dL, 혈소판 641,000/mm³, AST/ALT 308/244 IU/L, 총 콜레스테롤 248 mg/dL, 포도당 18 mg/dL, 요산 10.6 mg/dL로 빈혈, 고지질혈증, 저혈당, 고요산혈증의 임상양상으로 당원병을 의심하였다. 진단 이후 생 옥수수 전분의 복용과 함께 야간 동안 지속적인 비위관 섭취를

동시에 진행하였다.

외래로 추적 동안 중성구감소가 지속되어 재입원 이후 간 생검을 시행하였고 확진을 위해 시행한 *SLC37A4* 유전자검사서서 p.Pro191Leu 및 c.1042_1043del의 이형접합 돌연변이가 발견되었다. 돌연변이 모두 이미 보고된 돌연변이였다^{7, 8)}.

만 14세경 시행한 골밀도 검사에서 요추 부위 Z-score -4.0로 심한 골다공증을 보여, pamidronate를 5차례 투여하였다. 지속적인 성장부진으로 만15세 9개월까지 2차 성징이 나타나지 않아 테스토스테론(testosterone enanthate)의 저용량 투여를 시작하였다. 현재(22세) 신장은 160.8 cm (3 백분위수), 48.7 kg (3 백분위수), 체질량수 18.83 kg/m² (5 백분위수)이었다. 복부 초음파상 전반적인 지방간소견 및 간비장 비대는 있었으나 간선종은 없었고 신장에도 특이소견 보이지 않았다. 심전도 및 심장초음파에서는 폐동맥고혈압 소견은 없었다. 생 옥수수 전분은 86 g 4회, allopurinol 100 mg 3회, 칼슘 및 비타민 복합제를 복용하고 있으며 G-CSF는 주 1회 투약 중이다.

환자 3

22세 10개월, 여자

생후 3개월경 간비대 관찰되었으나 특별한 검사하지 않았고 10세에 만성 설사, 저신장, 잦은 코피, 간비대로 내원하여 간조직 검사로 당원병으로 진단받고 생옥수수 전분 복용을 시작하였고, 당시 유전자검사는 시행하지 않았다. 간헐적인 백혈구, 호중구 감소증이 관찰되었으나 저절로 호전되었고 수치는 백혈구 2,530-6,700/mm³, 절대호중구수 1,000-2,500/mm³의 범위를 보였다. 15세에 3.7×3.4 cm 크기의 간선종 발견되어 1차례 색전술 시행 받았고, 당시 좌측 폐동정맥 우회혈관이 관찰되었으나 수술 받지 않고 이후 추적되지 않았으며 초경은 18세로 늦었다. 22세에 구역, 구토, 반혼수 및 전신 경련을 주소로 내원하였다. 내원시 신장 151 cm (3 백분위), 체중 45 kg (3-10백분위수), 체질량지수 19.74 kg/m²였고, 혈압은 190/100 mmHg 맥박수 115회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36°C, 산소포

화도 97%이었다. 2 횡지 가량의 간비장 비대가 측정되었고 우측 가슴에서 지속성 심잡음이 청진되었다. 혈액 검사상 백혈구 12,990/mm³ (절대호중구수 10,520/mm³), 혈색소 10.1 g/dL, 혈소판 644,000/mm³, 포도당 125 mg/dL, 요산 18.9 mg/dL, 중성지방 374 mg/dL, 총 콜레스테롤 245 mg/dL, 저밀도지단백 152 mg/dL, 고밀도지단백 32 mg/dL, AST/ALT 62/12 IU/L, 젖산 7.4 mmol/L, CRP 8.57 mg/dL (0-0.5 mg/dL), ESR 68 mm/hr로 증가되어 있었다. 동맥혈 가스분석에서는 pH 7.544, pCO₂ 24 mmHg, pO₂ 88 mmHg, HCO₃⁻ 16.3 mM이었다. 두부 컴퓨터단층촬영 (computerized tomography, CT)에서 좌측 측두엽에 3.5×3.8×4.6 cm 크기의 뇌농양과 뇌부종이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 및 복부 CT에서는 우측 중간 폐엽에 동정맥우회혈관이 확인되었고, 2 cm 크기의 6개 다발성 간선종, 비장비대, 양측 신결석 및 신낭종과 4 cm 크기의 난소 낭종이 관찰되었다. 응급 배액술이 시행되었고 경험적 항생제와 뇌압 강하를 위한 만니톨, 스테로이드를 투약하였다. 배액된 뇌농양에서 *Streptococcus intermedius*가 배양되었다. 백혈구 및 절대호중구수 감소는 수술 후 한 달째부터 관찰되었고 백혈

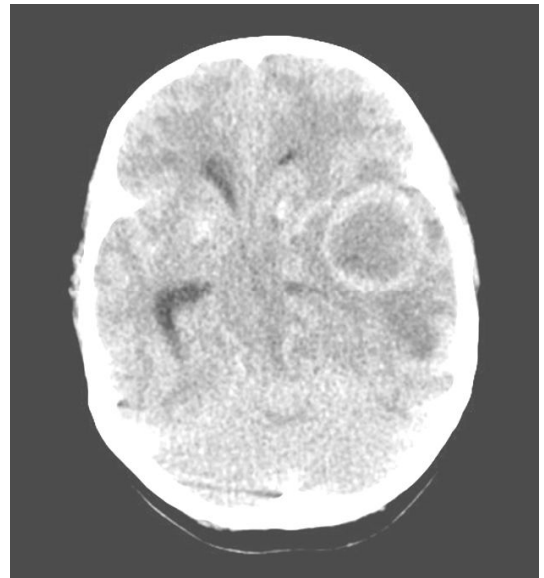


Fig. 1. Computerized tomography of brain showed a 3.5×3.8×4.6 cm sized abscess in left temporal lobe with cerebral edema.

Table 1. Clinical Features at Presentation and Molecular Analysis of Subjects with Glycogen Storage Disease Type 1b

	Subject 1	Subject 2	Subject 3
Presenting features	Recurrent vomiting, Hepatomegaly	Hepatomegaly	Hepatomegaly Short stature Recurrent epistaxis
Age at diagnosis	8 months	26 months	10 years
Serum glucose, mg/dL	18 mg/dL (Outside) 67 mg/dL	18 mg/dL	125 mg/dL
Uric acid, mg/dL	14.3 mg/dL (Outside) 10.9 mg/dL	10.6 mg/dL	18.9 mg/dL
Triglyceride, mg/dL	300 mg/dL	274 mg/dL	374 mg/dL
Lactic acid, mmol/L	1.5 mmol/L	1.2 mmol/L	7.4 mmol/L
<i>SLA37A4</i> gene analysis	Homozygote of p.Trp138Arg	Heterozygote of p.Pro191Leu and p.Leu348Valfs*53	Heterozygote of p.Trp138Arg and p.Ala148Val
Outcome	Neutropenia	Osteoporosis Delayed puberty	Hepatic adenoma Pulmonary arterio-venous fistula Delayed puberty

구 1,370–4,230/mm³, 절대호중구수 250–1,300/mm³ 범위를 보였다. 수술 후 20일에 발열로 시행한 중심정맥관 혈액배양검사서 메티실린에 감수성을 가진 *Streptococcus epidermidis*가 동정되었으며 심초음파상 우심방 내 7 mm 가량의 vegetation이 관찰되어 폐혈증 및 심내막염에 대해 6주간 vancomycin과 2주간의 rifampin을 투여하였고 치료 후 심초음파에서 vegetation은 소실되었고 혈액배양검사서 추후 동정되는 균은 없었다. 수술 후 기관절개술이 시행되었고 총정맥영양이 비루관을 통해 투여되다가 이후 경피적 위루술을 시행하여 생 옥수수 전분을 공급하였다. *SLC37A4* 유전자검사를 시행하였고 이형접합유전자변이(p.Ala148Val 및 p.Trp138Arg)가 확인되었다. p.Ala148Val는 이미 보고된 돌연변이였고⁸⁾ p.Trp138Arg은 새롭게 보고된 변이로 PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)와 SIFT (<http://sift.jcvi.org/>)에서 돌연변이로 여겨졌다. 골밀도 검사에서는 요추부 Z-score -2.0, 25-hydroxyvitamin D3 <4 ng/mL로 감소되어 있었고 소변 알부민/크레아티닌 비 58.5 mg/gm로 미세단백뇨 소견을 보였다. 심장초음파와 심전도에서 폐동맥고혈압 소견은 없었다. Enalapril, allopurinol, potassium citrate와 citric acid 복합제, 비타민 D제제를 복용하며 G-CSF는 현재 주 2회 투약 중이

다. 수술 후 3개월째 우측폐동정맥기형에 대해 내시경을 통한 우측 중간폐엽 절제술을 시행하였고 수술 후 일시적인 무기폐 외에는 출혈 및 심각한 감염과 같은 합병증은 없었다. 6개월간의 집중적인 재활치료를 통해 현재는(22세) 스스로 걷고 대화할 수 있는 상태로 호전되었다.

고 찰

당원병 I형은 간과 신장에 당원과 지방이 축적되어 간비대를 일으킨다. 당원병 Ia형과 당원병 Ib형 두 가지 형태가 존재하며, 이를 임상적으로 구분하기 힘들다. 신생아기에 저혈당이 자주 발생하며, 치료 받지 못한 영아의 경우 잦은 고젖산혈증, 간비대, 고요산혈증, 고지질혈증, 또는 저혈당을 동반한 경련이 나타난다. 이환된 유아들은 전형적으로 볼이 통통한 인형 같은 얼굴을 보이며 저신장, 가는 사지, 간비대, 비장 비대로 인한 복부 팽만을 보인다¹⁻³⁾. 잦은 설사가 있을 수 있고 혈소판의 기능 장애로 출혈 경향이 생겨서 잦은 코피가 생긴다⁶⁾.

치료받지 않은 당원병 Ib형의 경우 중성구와 단핵구 장애가 동반되고 첫 1년 후 만성적인 중성구 감소로 인한 세균 감염, 구강과 장점막의 궤양 등이 반복된다⁹⁾.

10). 염증성 대장염이 일부 중성구 감소 환자에서 보고되고 있다¹¹⁻¹³. 골수검사를 시행한 보고에 따르면, 정상 소견부터 과증식 소견까지 다양하게 보일 수 있다¹⁴.

만성적인 합병증으로 성장 지연이 초래되어 저신장, 골다공증, 사춘기 지연, 통풍, 신장 질환, 폐고혈압이 발생한다^{15, 16}. 간선종은 악성으로 진행 가능성이 있고 다낭성 난소 증후군, 췌장염, 뇌기능의 변화가 생긴다^{17, 18}. 제대로 치료된 영유아에서 정상적인 성장과 사춘기를 기대할 수 있고 성인기까지 생존한다.

당원병 I형은 임상양상에 기반하여 진단이 된다. 비정상적인 혈당, 젖산, 요산, 중성지방, 지질 상승이 관찰되어 의심이 되면 분자유전학적 검사를 시행할 수 있을 뿐만 아니라, 간생검을 통해 효소활성치를 측정하기도 한다. 당원병 Ib형의 경우 *SLC37A4* 유전자의 돌연변이가 발생하여 나타난다². 이 유전자는 G6P transporter를 부호화하고 있으며, G6P의 세포막 이동이 저하되면 G6Pase에 의해 G6P가 포도당과 인산으로 분해되는 이화작용이 불가능하게 되어서, 결국에는 이러한 당 분해 과정(glycogenolysis)이 원활히 이뤄지지 않는다^{19, 20}.

적절한 혈당을 유지하여 저혈당을 예방하고 성장과 발달에 적절한 영양을 제공이 요구된다. 당원병 Ib형은 잦은 식사, 야간에 위관을 통한 섭취, 그리고 생 옥수수 전분의 복용과 같은 식이요법이 주된 치료이다. Allo-purinol은 요산의 수치를 정상화시켜서 통풍을 예방한다. 항지질혈증제는 지질을 낮추면서 대사 조절을 개선시키고 시트린산(citric acid) 경우 신장의 석회화를 예방한다⁶. Angiotensin-converting enzyme 또한 미세알부민뇨증을 치료하며, 말기신부전까지 진행된 경우 신이식을 고려해야 한다²¹. 간선종이 발생할 경우 경피적 에탄올주입이나 고주파열제술(radiofrequency ablation)이 요구된다. 내과적 치료에도 반응을 하지 않는 경우나 간세포종인 경우 간이식을 고려해야 한다^{21, 22}. 면역력이 떨어져 반복적인 감염이 발생하는 경우에는 G-CSF를 투여해야 한다^{23, 24}.

일부에서 감염에 대해 예방적으로 경구 항생제를 사용하기도 하지만, 전신적인 투여에 대한 보고는 아직 없다. 가장 흔하게 나타날 수 있는 호흡기, 요로, 위장관,

피부 감염 이외에도 뇌 농양도 있다. 가장 흔한 병원균으로는 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*이다²⁵.

염증성 장질환의 경우 G-CSF 치료의 효과가 보고되었다. 경한 경우에는 5-amino-salicylic acid를 고려해 볼 수 있으나 신세뇨관 기능장애를 일으킬 수 있으므로 주의 깊은 관찰이 필요하다^{12, 13}.

이차적인 고요산혈증과 고지질혈증을 호전시키고 신기능을 유지하는 것이 신질환으로 진행을 예방할 수 있다. 지질의 정상수치를 유지해야 췌장염을 막을 수 있다¹⁷. 따라서 생후 1년이 지나고 나서는 매년 신장초음파가 필요하고, 16세까지 12-24개월마다 간 전산화단층촬영 또는 핵자기공명영상촬영을 통해 간선종의 확인이 필요하다. AST, ALT, PT 등 6-12개월마다 채혈이 필요하며, CBC는 3개월마다 확인해서 G-CSF 투여 결정이 필요하다. 전신 혈압 확인 및 초음파도 10세 경에서는 폐고혈압증 여부를 확인하기 위해 3년마다 확인해야 한다. 증상이 있다면 더 이른 시기에 모니터링해야 한다. 비타민 D 수치 또한 확인이 필요하다^{6, 26}.

당원병 Ib형은 희소성으로 인하여 임상상과 생화학적 특징 및 장기합병증, 유전자형에 대한 국내 환자에 대한 보고가 현재까지 없는 바였다. 임상적으로 당원병 Ia형과 구별이 어렵지만, 일반적으로 당원병 Ia형에 비해 중성구 감소가 두드러지게 동반된다는 점에서 특징이다. 이로 인하여 잦은 감염뿐만 아니라 구강, 소화 기관의 점막의 궤양 등의 증상이 동반된다. 아직까지 각각의 유전형과 감염 및 중성구 감소 등 전신 합병증과 같은 임상상의 연관성은 밝혀진 바 없으며 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

요 약

당원병 Ib형은 드문 유전 대사 질환 중 하나로 *SLC37A4* 유전자의 장애로 인해 발생한다. 특징적으로 간비대, 저혈당, 고젖산혈증, 고지혈증, 고요산증의 임상양상을 보인다. 총 3명(남자 1명, 여자 2명)이 포함되었고 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 평균 진단시 나이는 각각 8개월, 26개월, 10세이다. 2명의 환

자가 영유아기에 간비대, 저혈당 등으로 발견되었고, 다른 환자는 사춘기에 성장 발육 부진으로 인한 저신장으로 진단되었다. 유전학적 검사에서 c.412T>C (p.Trp138Arg) (3/6 alleles, 50.0%)가 가장 흔했고 다음으로 p.Leu348Valfs*53 (1 allele), p.Pro191Leu (1 allele), p.Ala148Val (1 allele)가 확인되었다. 요산 강하제, 생 옥수수 전분 복용을 시작하였으며, 모든 환자가 증성구 감소 소견이 관찰되어 G-CSF 투여하였다. 이들 모두 구내염, 장염, 뇌농양과 같은 반복적인 감염이 관찰되었다. 또한 2명은 심한 골다공증으로 칼슘 보충제가 필요하였다. 비교적 일찍 진단된 2명에 비해 10세에 진단된 경우 중증 감염 및 간과 신장의 합병증을 보이고 있었다. 통계학적으로 유의하지 않지만, 비교적 전자의 환자들이 비교적 예후가 좋았다. 본 연구를 통해 동시에 한국의 GSD 1b형 환자의 임상적, 생화학적, 분자유전학적인 특징과 후기 합병증에 대해 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med* 2002;2:121-43.
- 2) Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:676-88.
- 3) Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. *Curr Opin Hematol* 2010;17:36-42.
- 4) Gerin I, Veiga-da-Cunha M, Achouri Y, Collet JF, Schaftingen EV. Sequence of a putative glucose-6-phosphate translocase, mutated in glycogen storage disease type 1b. *FEBS Lett* 1997;419:235-8.
- 5) Human Gene Mutation Database. [http://www.hgmd.cf.ac.uk].
- 6) Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr* 2002;168 Suppl 1:S120-S123.
- 7) Lam CW, Chan KY, Tong SF, Chan BY, Chan YT, Chan YW. A novel missense mutation (P191L) in the glucose-6-phosphate translocase gene identified in a Chinese family with glycogen storage disease 1b. *Hum Mutat* 2000;16:94.
- 8) Han SH, Ki CS, Lee JE, Hong YJ, Son BK, Lee KH, et al. A novel mutation (A148V) in the glucose 6-phosphate translocase (SLC37A4) gene in a Korean patient with glycogen storage disease type 1b. *J Korean Med Sci* 2005;20:499-501.
- 9) Melis D, Parenti G, Della Casa R, Sibilio M, Berni Canani R, Terrin G, et al. Crohn's-like ileocolitis in patients affected by glycogen storage disease 1b: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr* 2003;92:1415-21.
- 10) Melis D, Fulceri R, Parenti G, Marcolongo P, Gatti R, Parini R, et al. Genotype/phenotype correlation in glycogen storage disease type 1b: a multicentre study and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2005;164:501-8.
- 11) Visser G, Rake JP, Kokke FT, Nikkels PG, Sauer PJ, Smit GP. Intestinal function in glycogen storage disease type 1. *J Inher Metab Dis* 2002;25:261-7.
- 12) Wendel U, Schrotten H, Burdach S, Wahn V. Glycogen storage disease type 1b: infectious complications and measures for prevention. *Eur J Pediatr* 1993;152 Suppl 1:S49-S51.
- 13) Donadieu J, Bader-Meunier B, Bertrand Y, Lachaux A, Labrune P, Gougerot MA, et al. Recombinant human G-CSF (Lenograstim) for infectious complications in glycogen storage disease type 1b. Report of 7 cases. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;35:529-34.
- 14) Gitzelmann R, Bosshard NU. Defective neutrophil and monocyte functions in glycogen storage disease type 1b: a literature review. *Eur J Pediatr* 1993;152 Suppl 1:S33-S38.
- 15) Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011;6:27.
- 16) Lee PJ, Patel JV, Fewtrell M, Leonard JV, Bishop NJ. Bone mineralisation in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 1995;154:483-7.
- 17) Vivatrat N, Barshop BA, Jones KL. Severe hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis in a girl with type Ia glycogen storage disease and type III hyperlipoproteinemia. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2557-9.
- 18) Boers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. Liver transplantation in glycogen storage disease type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:47.
- 19) Lei KJ, Shelly LL, Lin B, Sidbury JB, Chen YT, Nordlie RC. Mutations in the glucose-6-phosphatase

- tase gene are associated with glycogen storage disease types 1a and 1aSP but not 1b and 1c. *J Clin Investig* 1995;95:234-40.
- 20) Galli L, Orrico A, Marcolongo P, Fulceri R, Burchell A, Melis D, et al. Mutations in the glucose-6 phosphate transporter (G6PT) gene in patients with glycogen storage diseases type 1b and 1c. *FEBS Lett* 1999;459:255-8.
 - 21) Labrune P. Glycogen storage disease type I: indications for liver and/or kidney transplantation. *Eur J Pediatr* 2002;161 Suppl 1:S53-5.
 - 22) Matern D1, Starzl TE, Arnaout W, Barnard J, Bynon JS, Dhawan A, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 2:S43-8.
 - 23) Calderwood S, Kilpatrick L, Douglas SD, Freedman M, Smith-Whitley K, Rolland M, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for patients with neutropenia and/or neutrophil dysfunction secondary to glycogen storage disease type 1b. *Blood* 2001;15:97:376-82.
 - 24) George Kannourakis. Glycogen storage disease. *Seminars in Hematology* 2002;39:103-6.
 - 25) Kerr K. The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:587-91.
 - 26) Melis D, Della Casa R, Parini R, Rigoldi M, Cacciapuoti C, Marcolongo P, et al. VitaminE supplementation improves neutropenia and reduces the frequency of infections in patients with glycogen storage disease type 1b. *Eur J Pediatr* 2009;168: 1069-74.