

엑솜시퀀싱을 통해 생후 7개월에 진단된 헌터증후군

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 연세대학교 의과대학 임상유전과²
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과³

송아리¹ · 이진성² · 임민지¹ · 박형두³ · 조성윤¹ · 진동규¹

A Case of Hunter Syndrome Diagnosed at 7 Months of Age by Exome Sequencing

Ari Song¹, Jin Sung Lee², Minji Im¹, Hyung Doo Park³, Sung Yoon Cho¹, Dong-Kyu Jin¹

Department of Pediatrics¹, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea,
Departments of Clinical Genetics², Yonsei University School of Medicine, Seoul, Korea
Department of Laboratory Medicine and Genetics³,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Hunter syndrome, also known as mucopolysaccharidosis Type II (MPS II), is one of the lysosomal storage diseases caused by a lack of the enzyme iduronate 2-sulfatase (I2S). Lack of the I2S enzyme activity leads to accumulation of the glycosaminoglycans (GAG), causing dysfunction of multiple organs and systems. MPS II is an X-linked recessive disease due to mutation of IDS gene located on long arm of the X chromosome (Xq28). To date, more than 350 mutations of IDS gene have been identified in Hunter syndrome. Phenotypes of MPS II are classified as either severe or attenuated depending on the degree of cognitive impairment. Because the phenotype of MPS II is related to the type of mutation, identifying mutations is useful in predicting prognosis. We recently had a case of MPS II diagnosed by exome sequencing in a 7 month old boy with infantile spasm uncontrolled by AED. He was diagnosed with hearing loss at 2 months of age, and he took vigabatrin and prednisolone to control infantile spasms diagnosed at 3 months of age. At 6 months of age, whole exome sequencing was performed to evaluate the infantile spasm and hearing loss in this patient, and the mutation c.851C>T (p.Pro284Leu) inherited from hemizygous mother was revealed. The results of urine Cetylpyridinium Chloride (CPC) precipitation test, which were negative until 8 months of age, were positive from 9 months of age. We report a case of MPS II diagnosed by exome sequencing and treated through enzyme replacement therapy from 9 months after birth.

Key words: Mucopolysaccharidosis II, Hunter syndrome, Whole exome sequencing, Iduronate sulfatase

서론

2형 뮤코다당증(Mucopolysaccharidosis Type II, MPS II)은 헌터증후군이라고 불리는 리소좀 축적 질환

중 하나로 이두로네이트 2-설파타제(Iduronate 2-sulfatase, I2S) 효소의 기능 저하로 여러 세포와 조직에 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan, GAG), 특히 heparan sulfat와 dermatan sulfate가 축적되는 선천성 대사질환이다. 헌터증후군은 X연관 열성의 유전 양상을 가지며, 원인이 되는 유전자는 X 염색체의 장완(Xq28)에 위치하고 있는 IDS 유전자로 최근까지

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043
E-mail: jindk.jin@samsung.com

350개 이상의 변이가 보고되어 있다^{1,2)}.

GAG 중 dermatan sulfate와 heparan sulfate는 세포 및 조직에 축적되면서 세포 내 대사 이상 및 세포 독성과 염증 반응을 일으키게 되는데, 이로 인하여 심장, 기도 및 관절 등 여러 장기에 증상이 나타나게 되며 점차 진행되는 양상을 보이게 된다^{3,4)}. 헌터증후군은 중추 신경계 증상 및 인지 기능 저하 정도에 따라 중증 표현형(severe type)과 경증 표현형(attenuated type)으로 나뉘며 이러한 중증도의 정도는 유전자 변이의 종류와 연관이 있는 것으로 알려져 있다^{5,6)}. 중증 표현형의 경우는 큰 결실(large deletion)이나 재조합(recombination) 등 IDS gene의 구조에 큰 변화가 있는 변이가 흔한 반면, 경증 표현형의 경우는 결실(deletion)이나 삽입(insertion)과 같은 작은 구조의 변이(minimal mutation)와 더 연관되어 있는 것으로 알려져 있다. 과오 돌연변이(missense mutation)는 두 가지 표현형에서 모두 관찰되고 있다^{1,5)}. IDS 유전자와 관련된 여러 변이의 표현형에 대한 보고들과 변이로 인한 I2S 효소의 구조적 변화를 분석함으로써 표현형과 그 예후에 대해 예측할 수 있으나, 유전형과 표현형 사이의 연관성이 모호한 경우도 있다^{1,3,5)}.

헌터증후군은 I2S의 효소 활성도의 감소를 확인함으로써 확진할 수 있으며^{4,7)}, 진단 연령은 문헌마다 차이가 있으나, 중증 표현형의 경우 18개월에서 36개월 사이에 주로 진단이 되고, 경증 표현형은 4세에서 8세 사이에 진단되는 경우가 흔하다^{3,4,8,9)}. 헌터증후군 환자는 대부분 정상적으로 출생하며 영아기에는 특별한 증상이 없다가 2세 무렵부터 반복되는 중이염과 특징적인 얼굴 등이 나타난 후에 진단이 되는 경우가 많다. 헌터증후군은 효소대체요법이 가능한 질환이므로 조기에 진단하여 치료를 시작하는 것이 예후에 매우 중요하다^{4,7,8,10)}.

저자들은 영아 연축을 보인 생후 7개월 환자에서 엑솜 시퀀싱을 통해 헌터증후군을 진단하여 비교적 어린 나이인 생후 9개월부터 효소 대체 치료를 받은 남아의 증례에 대하여 보고하는 바이다.

증 례

환아는 제태 연령 38주 3일, 출생 체중 4,010 g

(75-90 백분위수)으로 제왕절개를 통해 출생한 셋째 아이로 산전 진찰에서 특이 소견은 없었다. 근친 결혼의 가족력은 없었고, 가족력 상에도 대사 질환 및 신경계 질환을 포함한 특이 병력은 없었으며, 쌍둥이 누나들은 5세로 특별한 병력이 없었다.

생후 3일 쯤 시행한 청력 선별 검사 상 양측의 재검 소견이 관찰되어 생후 60일경 타병원에서 뇌간유발반응 청력검사(Brainstem Evoked Resonse Audiometry, BERA) 시행하였고, 그 결과 중등도 난청으로 진단되었다. 생후 70일 경부터 하방 주시와 안진이 관찰되었으며, 생후 80일 경부터는 연축이 반복적으로 관찰되었다. 환아는 생후 3개월 경 타병원에서 영아 연축을 진단 받고 Vigabatrin과 Prednisolone을 복용하였으나, 이후에도 영아 연축이 호전되지 않았고, 생후 5개월경에는 타병원에 입원하여 케톤 식이를 진행하면서 연축의 빈도가 감소하였다. 입원 중 영아 연축과 난청, 그리고 발달 지연의 원인을 밝히기 위하여 환아 및 부모에서 엑솜 시퀀싱을 시행하였고, 환아의 엑솜 시퀀싱 결과 CHD7, DLG3, IDS 유전자에서 각각 c.5588C>A, c.197C>T, c.851C>T (Fig. 1)의 변이가 관찰되었다. CHD7의 경우 CHARGE syndrome 또는 Hypogonadotropic hypogonadism 5 with or without anosmia와 관련된 유전자로 이는 상염색체 우성의 유전 양상을 가지고 있는데, 환아의 경우 이형접합체로 보고되었고, 같은 이형접합체를 보이고 있는 환아의 아버지는 관련 질환에 이환되어 있지 않아 이는 양성의 변이인 것으로 판단되었다. DLG3는 X 염색체 열성 유전 질환인 X-linked Mental retardation-90과 관련이 있고, 환아는 반접합체(hemizygous), 환아 모는 보인자(Carrier)였으나, 환아에서 발견된 변이는 질환에 이환되지 않은 0.2%에서 일반 인구 집단에서도 보고되어 있었으며, in silico analysis에서 양성의 변이로 예측되었다. IDS의 경우는 X 염색체 열성 유전 질환인 뮤코다당증(Mucopolysaccharidosis, MPS) II와 관련된 유전자로 환아는 반접합체, 환아 모는 보인자였다. 환아에서 관찰된 변이는 in silico analysis에서 유해한 변이었으며 일본에서 경증의 뮤코다당증 2형 환자에서 보고된 바 있는 변이었다¹⁾. 생후 7개월 무렵에 뮤코다당증 선별 검사를 시행하였으나, 소변 Cetylpyridinium Chloride (CPC)

침전 검사 결과는 46.1 CPC unit/g Creatinine (정상: 1세 이하 <375 CPC unit/g Cr)으로 정상 범위였다.

생후 8개월 경 본 기관 외래에 방문하였고, 당시 체중과 신장은 8.8 kg, 66.6 cm으로 각각 3-5th percentile, 50th percentile 였으며, 또래 연령과 비교하였을 때 과성장 소견은 없었다. 또한 거친 얼굴, 복부 팽만이나 관절 구축, 서혜부 및 배꼽 탈장 등 헌터 증후군에서 동반될 수 있는 소견도 관찰되지 않았다. 몽고반은 등쪽에서 수개 발견되었으나 헌터 증후군 환자에서 특징적으로 심한 몽고반의 양상에 비해서는 경미하였다. 재시행한 CPC test 결과는 46.1 CPC unit/g Cr에서 137.5 CPC unit/g Cr으로 여전히 정상 범위였고, Urine glycosaminoglycans (GAGs) analysis 결과에서도 MPS II에서 나타나는 Dermatan sulfate, Heparan sulfate의 축적은 관찰되지 않았다. 그러나 MPS II의

확진 검사인 Iduronate-2-sulfatase 효소 활성도는 2.5 nmol/4hr/mg protein (정상: 18-57 nmol/4hr/mg protein)으로 확연하게 감소되어 있었으며, 다른 sulfatase (arylsulfatase A)의 효소 활성도 검사는 정상으로 확인되어 헌터증후군을 확진할 수 있었다.

이후 환아는 병동에 입원하여 MPS에서 나타날 수 있는 임상 양상에 대한 검사를 진행하였다. 생후 9개월째 시행한 X 선 검사 상 두개골의 비후화나, 척추후만증, 새부리 모양의 척추뼈 (beaking sign), 총알 모양의 손가락뼈 (bullet appearance) 등의 소견은 관찰되지 않았고, 터키안 (sella turcica)의 모양도 J-shape이 확인하지 않았다. 심장 초음파와 복부 초음파 결과에서도 특이 소견 없었으며, 간과 비장의 비대도 관찰되지 않았다. 뇌파 검사 상에서는 영아 연속에서 관찰될 수 있는 hypsarrhythmia와 generalized polyspike and wave 소견을 확인하였고, 뇌 자기공명영상 (MRI)에서는 뇌실 주위 백색질에 약간 신호 강도의 변화 외에는 특이 소견은 없었다 (Fig. 2). 케톤 식이를 지속하며 영아 연속은 나타나지 않았으나, 베일리 영유아 발달 검사 상에서 인지와 동작에 대한 발달은 각 1개월 미만, 3개월 정도 수준으로 지연되어 있었다. 이비인후과 검진 상에서는 난청 소견이 관찰되었으며, 안과적 검진 상에서는 특이 소견은 없었다. 8개월까지 음성으로 나오던 CPC test 결과는 생후 9개월째 추적 검사를 시행한 결과에서 556 CPC unit/g Cr으로 양성 소견으로 나타났다. 환아는 생후 9개월째부터 최근 13개월까지 효

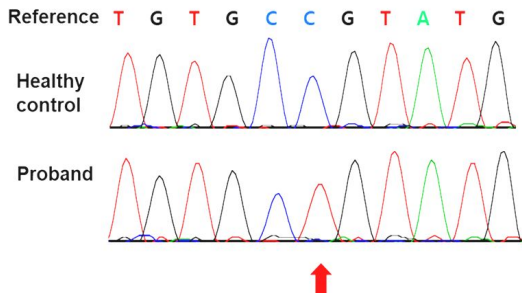


Fig. 1. Sequence chromatograms showing the healthy control sequence and the hemizygous c.851C>T mutation, respectively.

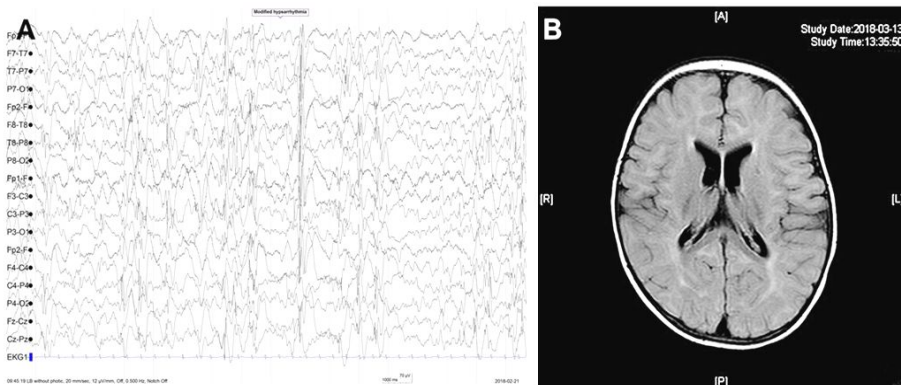


Fig. 2. (A) Electroencephalogram displaying modified hypsarrhythmia, generalized sharp wave and polyspike. (B) Brain MRI showing enlarged ventricles and diffuse increased signal intensity of periventricular white matter on FLAIR image.

소대체요법을 시행하고 있으며, 약물 관련 이상 반응은 관찰되지 않았다. 효소대체요법을 시작한 후 3개월 쯤에 시행한 CPC 검사 결과는 19.4 CPC unit/g Cr으로 정상화 되었으며 (Fig. 3), 현재까지 거친 얼굴이나 간비비대, 관절 구축 등의 증상은 관찰되지 않고 있다.

고 찰

헌터증후군은 GAG의 대사 이상으로 발생하는 리소좀 축적 질환으로 점차 진행되는 경과를 보이며 질환의 초기에는 질환의 임상양상이 잘 나타나지 않아 진단이 지연될 수 있다. Hunter Outcome Survey (HOS)에 따르면 헌터증후군의 임상 양상 중 중이염과 탈장 소견은 2세 무렵부터 초기에 나타나며 특징적인 얼굴 모습과 간비비대가 3세 무렵에, 혀의 비대와 편도 및 아테노이드 비대가 4세 무렵에 나타나게 된다⁴⁾. 신경학적 증상의 경우 중증의 헌터증후군 환자의 경우에도 출생 직후에는 신경학적 발달이 정상이며, 18개월에서 24개월 사이에 발달 저하가 서서히 나타난다고 보고되고 있다. 2007년에 발표된 남미의 헌터증후군 환자들에 대한 보고에서는 신경학적 증상의 발생 연령을 4-10세 무렵으로 보고하고 있다^{3,4,6,10,11)}. 헌터증후군의 신경 증상은 신경 조직에 GAG가 축적되면서 염증반응 및 신경 독성을 일으켜 나타난다. 신경 증상 중 경련은 긴장간대발작의 양상을 보이는 경우가 흔하고 항경련제에 잘 반응하는 것으로 알려져 있으며 최근까지 영아 연축에 대한 보고는 없었다^{4,7)}. 증례의 환자의 경우에는 헌

터 증후군의 특징적인 증상이 없이 비교적 어린 시기에 경련, 난청 및 발달지연의 신경학적 증상이 발생하였으며, 항경련제에 잘 반응하지 않는 영아연축이 동반되었다는 점에서 이전의 문헌 보고들과의 차이가 있다.

본 증례의 환자는 엑솜 시퀀싱에서 IDS gene의 변이가 발견되어 생후 7개월에 헌터증후군으로 진단되었고 생후 9개월부터 효소대체요법을 시작하였다. 이는 기존에 18개월에서 36개월로 알려진 중증 헌터증후군의 진단 연령보다 이른 시기에 진단된 것이며^{3,4,8,9)}, 2011년 HOS에서 6세 미만의 헌터증후군 환자 124명을 대상으로 시행한 연구에서 효소대체요법의 시작 연령이 2.0-5.2세인 것과 비교하였을 때 이른 시기부터 효소대체요법이 시작되었음을 알 수 있다¹²⁾. 헌터증후군의 치료 중 효소대체요법은 이른 시기부터 시행될 경우 추후 임상 경과와 예후가 좋은 것으로 보고되고 있어 의심이 될 경우 적극적으로 검사를 시행하고 이른 시기에 진단하여 효소 대체 요법을 시작 하는 것이 중요하다^{4,7,8,10)}. 하지만, 어린 연령에서는 헌터증후군의 임상 양상이 뚜렷하지 않으며 폐기능 검사나 6분 걷기 검사 등의 평가가 어려워 효소대체요법 후 치료의 효과에 대한 판정이나 증상의 호전 여부를 판단하기 어렵다는 한계점이 있다⁴⁾. 기존 문헌들에서 효소대체요법 후 임상증상의 호전과 함께 소변 GAG의 검출량이 감소하는 것을 볼 수 있는데, 어린 환자에서 치료의 효과에 대한 판정의 어려움 경우 혈액 또는 소변 검사 상의 생화학적 표지자의 변화를 통하여 효소대체요법의 효과를 예측할 수 있을 것으로 보인다^{13,14)}. 증례의 환자의 경우에도 진단 전에 서서히 상승하고 있던 소변 CPC 검사 결과가 효소대체요법 후 급감한 것을 확인할 수 있다.

소변 GAG 분석은 뮤코다당증이 의심되는 경우 선별 검사로서 비교적 간편하게 시행할 수 있는 검사 방법이지만 민감도가 낮아 위음성률이 높으며 특히 어린 연령의 환자에서는 위음성률이 더욱 높게 나타난다⁷⁾. 증례의 환자의 경우에도 생후 8개월에 시행한 소변 GAG 분석 검사 상 헌터증후군 환자에서 관찰되는 dermatan sulfate, heparan sulfate의 축적은 나타나지 않았고, 소변 GAG를 검출하는 CPC 검사 결과도 생후 9개월 이전까지 음성이었다. 하지만, 헌터증후군을 확진할 수 있는 검사는 I2S 효소 활성도 분석으로 증례의 환자는

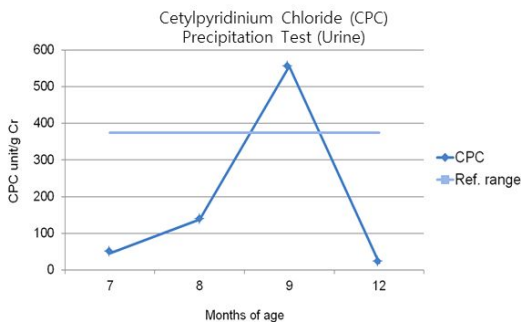


Fig. 3. The graph shows that urine CPC, which was negative until 8 months of age, turned positive at 9 months of age and changed again to negative after ERT.

효소 활성도 분석 검사 상 I2S 효소의 활성도가 2.5 nmol/4hr/mg protein로 감소되어 있어 헌터증후군을 진단할 수 있었다. IDS 유전자에 대한 분자 유전학적 분석 또한 헌터증후군의 진단에 도움이 될 수 있는데, 이를 이용하여 기존에 보고된 변이의 경우 표현형과 경과에 대한 예측이 가능하며, 증상이 없는 보인자를 진단해 낼 수 있고, 유전 상담과 임신 시 태아의 산전 진단이 가능하다^{1,2,7)}.

환아에서 발견된 변이는 IDS 유전자의 851번째 염기인 C가 T로 치환되어 284 번째 아미노산인 Proline에서 Leucine으로 치환되면서 생긴 과오 돌연변이(mis-sense mutation)로 Align GVGD, SIFT, Mutation Taster에서 각각 Class C65, deleterious, disease causing으로 나타나 3가지의 in silico algorithm 모두에서 유해한 변이로 예측되고 있다. Allele frequency는 gnomAD상 모든 인종에서는 0.00007991, 동아시아인에서는 0.001150으로 보고되고 있고, 한국인 database인 KRDB에서는 0.002273로 보고되어 있다. 이 변이는 2016년에 일본에서 문헌으로 이미 발표되었으며, 보고된 문헌 상 자세한 임상 양상에 대한 기술은 없으나 경증 표현형의 헌터증후군에서 발견된 것으로 서술되어 있다¹⁾. 증례의 환아는 헌터증후군의 임상 양상이 나타나기 전에 엑스 시퀀싱을 통하여 진단이 되었으며, CPC 검사 결과도 진단 이후에 양전이 되는 등의 임상 경과를 보였다. 이는 생후 2개월부터 관찰된 영아 연축 및 난청, 발달 지연 등의 신경학적 증상이 중증 헌터증후군의 임상 양상보다는 다른 원인에 의하여 동반되었을 가능성을 시사한다. 향후 이 변이에 대한 추가적인 보고와 환자의 경과를 추적하는 것이 도움이 될 수 있겠다^{1,3,5)}.

이 증례의 경우 유전자 검사가 헌터증후군의 조기 진단에 도움이 되었으나 헌터증후군의 확진 검사는 I2S 효소활성도 검사이며 유전자 검사 결과가 유전형과 표현형 사이의 연관성이 모호한 경우도 있기 때문에 해석에 주의가 필요하다^{1,3,5)}.

요 약

헌터증후군이라고 불리는 2형 뮤코다당증은 리소좀

축적 질환 중 하나로 이두로네이트 2-설펜타제 효소의 기능 저하로 인해 여러 세포와 조직에 글리코사미노글리칸이 축적되어 여러 장기 기능에 부전을 초래하는 선천성 대사질환이다. 헌터증후군은 X 염색체의 장완(Xq28)에 위치하고 있는 IDS 유전자의 변이로 인하여 발생하며 최근까지 350개 이상의 변이가 보고되어 있다. 헌터증후군은 중추 신경계 증상 및 인지 기능 저하 정도에 따라 중증 표현형과 경증 표현형으로 나뉘는데, 표현형은 유전자 변이의 종류와 연관이 있기 때문에 변이를 아는 것은 추후 예후를 예측하는 데에 도움이 된다. 저자들은 최근 항경련제로 조절되지 않는 영아연축으로 내원한 7개월 남에서 엑스 시퀀싱을 통하여 헌터증후군을 진단하였다. 환아는 생후 2개월에 난청을 진단 받고 생후 3개월 경 영아연축으로 비가바르틴, 프레드니솔론을 복용하였으나 영아연축이 호전되지 않았고, 이에 대한 검사로 시행한 엑스시퀀싱 상 우연히 반복합체인 어머니로부터 유전된 c.851C>T (p.Pro284Leu) 변이가 발견되었다. 소변을 통한 뮤코다당증 선별 검사인 CPC 검사 결과는 생후 8개월까지 음성이었으나 생후 9개월에는 양성 결과를 보였고, 효소대체요법이 시작된 3개월 이후인 생후 12개월 쯤에는 다시 음성이 되었다. 생후 15개월인 현재까지 헌터증후군의 특징적인 얼굴 모습이나 간비비대, 관절 구축 등의 증상은 관찰되고 있지 않으며, 조절되지 않는 영아 연축으로 약물 치료를 지속하고 있다. 이를 통하여 환아의 신경학적 증상이 중증 헌터증후군의 임상 증상이 아닌 헌터증후군과 동반된 다른 질환에 의한 것으로 보인다. 저자들은 특징적인 증상이 나타나기 이전인 생후 7개월에 엑스시퀀싱을 통하여 헌터증후군을 진단하였고 생후 9개월부터 효소대체요법을 시행하여 이에 대해 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo JH, et al. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized by 16 novel mutations in the IDS gene: Genetic, pathological, and structural studies on iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2016;

- 118:190-7.
- 2) Zhang H, Li J, Zhang X, Wang Y, Qiu W, Ye J, et al. Analysis of the IDS gene in 38 patients with Hunter syndrome: the c.879G>A (p.Gln293Gln) synonymous variation in a female create exonic splicing. *PLoS One* 2011;6:e22951.
 - 3) Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, et al. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs* 2017;5:295-307.
 - 4) Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008;167:267-77.
 - 5) Froissart R, Moreira da Silva I, Guffon N, Bozon D, Maire I. Mucopolysaccharidosis type II--genotype/phenotype aspects. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:82-7.
 - 6) Holt JB, Poe MD, Escolar ML. Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II. *Pediatrics* 2011;127:e1258-65.
 - 7) Giugliani R, Villarreal ML, Valdez CA, Hawilou AM, Guelbert N, Garzon LN, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol* 2014;37:315-29.
 - 8) Franco J, El Dib R, Agarwal A, Soares D, Milhan NVM, Albano LMJ, et al. Mucopolysaccharidosis type I, II and VI and response to enzyme replacement therapy: Results from a single-center case series study. *Intractable Rare Dis Res* 2017;6:183-90.
 - 9) Pano A, Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DA, Amato DA. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:50.
 - 10) Schulze-Frenking G, Jones SA, Roberts J, Beck M, Wraith JE. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:203-8.
 - 11) Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr* 2007;96:63-70.
 - 12) Muenzer J, Beck M, Giugliani R, Suzuki Y, Tyłki-Szymanska A, Valayannopoulos V, et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med* 2011;13:102-9.
 - 13) Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab* 2010;99:18-25.
 - 14) Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko AR, Kwon EK, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:42.