

С.В. Михайлова^{1,2}, М.В. Заживихина¹, В.П. Воронцова¹, В.Ю. Казаков¹,
А.Н. Слатецкая¹, Х.А. Хатамова^{3,4}, В.И. Фетисова⁴, Е.В. Скоробогатова¹

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ I ТИПА НА ФОНЕ ПРОВЕДЕННОЙ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА ОТ НЕПОЛНОСТЬЮ HLA-СОВМЕСТИМОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

¹ФГБУ Российская детская клиническая больница МЗ РФ, Москва; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ³ОГБУЗ Детская областная клиническая больница; ⁴ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, РФ



В статье представлено клиническое наблюдение пациента, которому диагноз мукополисахаридоза (МПС) I типа был поставлен в возрасте 1 год 1 мес и было принято решение о назначении ферментозаместительной терапии (ФЗТ) альдуразимом с последующей трансплантацией костного мозга (ТКМ). После ТКМ химеризм достиг 99% и сохранялся на протяжении 200 дней от момента проведения трансплантации. Однако далее химеризм стал снижаться, по поводу чего были проведены трансфузии донорских лимфоцитов, но снижение продолжалось и к возрасту 3 лет 2 мес (+658 дней от даты ТКМ) химеризм составил 10%. К возрасту 3 лет 7 мес химеризм сохранился на уровне 10%, при этом у пациента отмечалась положительная динамика в виде увеличения объема движения в суставах. Общемозговых и менингеальных симптомов у ребенка не было. Было принято решение о продолжении наблюдения пациента и о назначении альдуразима при снижении активности фермента для предотвращения прогрессирования симптомов заболевания. Заключение: пациенты с МПС I типа после ТКМ нуждаются в пристальном наблюдении и при низком уровне химеризма необходимо рассматривать вопрос о своевременном переводе пациента на ФЗТ.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа, трансплантация костного мозга, химеризм, ферментозаместительная терапия, альдуразим.

Цит.: С.В. Михайлова, М.В. Заживихина, В.П. Воронцова, В.Ю. Казаков, А.Н. Слатецкая, Х.А. Хатамова, В.И. Фетисова, Е.В. Скоробогатова. Клиническое наблюдение пациента с мукополисахаридозом I типа на фоне проведенной аллогенной трансплантации костного мозга от неполностью HLA-совместимого родственного донора. Педиатрия. 2018; 97 (5): 212–216.

S.V. Mikhailova^{1,2}, M.V. Zazhivikhina¹, V.P. Vorontsova¹, V.Yu. Kazakov¹,
A.N. Slateckaya¹, H.A. Khatamova^{3,4}, V.I. Fetisova⁴, E.V. Skorobogatova¹

CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH TYPE I MUCOPOLYSACCHARIDOSIS AFTER ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION FROM THE INCOMPLETELY HLA-COMPATIBLE RELATED DONOR

¹Russian Children's Clinical Hospital, Moscow; ²Research Centre of Medical Genetics, Moscow,
³Children's Regional Clinical Hospital; ⁴Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

The article presents clinical observation of a patient who was diagnosed with type 1 mucopolysaccharidosis (MPS) at the age of 1 year and 1 month and received enzyme replacement therapy (ERT) with aldurasim followed by bone marrow transplantation (BMT). After BMT the chimerism reached 99% and persisted for 200 days after transplantation. However, further chimerism began to decline, transfusions of donor lymphocytes were performed, but the decline continued and at the age of 3 years 2 months (+658 days from the TCM date) the chimerism was 10%. By the age of

Контактная информация:

Михайлова Светлана Витальевна – д.м.н.,
зав. отделением медицинской генетики ФГБУ
Российская детская клиническая больница МЗ РФ
Адрес: Россия, 119571, г. Москва,
Ленинский пр-кт, 117
Тел.: (495) 434-10-00, E-mail: svetychvital@mail.ru
Статья поступила 3.04.18,
принята к печати 20.09.18.

Contact Information:

Mikhailova Svetlana Vitalievna – MD., head of
Medical Genetics Department, Russian Children's
Clinical Hospital
Address: Russia, 119571, Moscow,
Leninsky Prospect, 117
Tel.: (495) 434-10-00, E-mail: svetychvital@mail.ru
Received on Apr. 3, 2018,
submitted for publication on Sep. 20, 2018.

3 years 7 months, chimerism persisted at 10%, while the patient had positive dynamics in joints motions. There were no cerebral and meningeal symptoms in the child. It was decided to continue monitoring the patient and appoint aldurasim with a decrease in enzyme activity, before disease symptoms progression. Conclusion: patients with type IMPS after BMT need thorough observation, and at a low level of chimerism it is necessary to consider the timely transfer to ERT.

Keywords: children, type I mucopolysaccharidosis, bone marrow transplantation, chimerism, enzyme-replacement therapy, aldurasim.

Quote: S.V. Mikhailova, M.V. Zazhivikhina, V.P. Vorontsova, V.Yu. Kazakov, A.N. Slateckaya, H.A. Khatamova, V.I. Fetisova, E.V. Skorobogatova. Clinical observation of a patient with type I mucopolysaccharidosis after allogeneic bone marrow transplantation from the incompletely HLA-compatible related donor. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 212–216.

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) – редкое метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное недостатком лизосомного фермента альфа-L-идуридазы. Дефицит этого фермента приводит к неспособности лизосом расщеплять дерматансульфат (DS) и гепарансульфат (GS). Эти соединения постепенно аккумулируются в лизосомах, что приводит к нарушению нормального роста и гомеостаза ткани.

Возникновение МПС I типа обусловлено мутациями в гене лизосомного фермента альфа-L-идуридазы (IDUA). Этот ген локализован на хромосоме 4 в позиции 4p16.3: [04p163/IDUA] [1]. К настоящему времени описано более 100 мутаций в этом гене, которые приводят к различной остаточной активности фермента, обуславливая отличия в тяжести симптоматики [1, 2]. Дефицит альфа-L-идуридазы может привести к развитию различных фенотипов болезней: синдром Гурлер (мукополисахаридоз I H – Hurler), синдром Шейе (мукополисахаридоз I S – Scheie) и синдром Гурлер–Шейе (мукополисахаридоз I H/S – Hurler–Scheie).

Превалирующее число известных мутаций – точковые мутации в различных экзонах гена IDUA. Мутации Q70X и W402X являются самыми частыми при МПС I типа.

Сравнительный анализ выявил, что генотипы Q70X/Q70X, Q70X/W402X, а также сочетание мутаций Q70X и W402X с мелкими делециями или мутациями сайтов сплайсинга влекут за собой формирование тяжелых клинических проявлений синдрома Гурлер. В то же время генетические компаунды мутаций Q70X или W402X и миссенс-мутаций, как правило, приводят к развитию промежуточной формы заболевания – синдрому Гурлер–Шейе [3].

Из трех клинических вариантов синдром Гурлер является наиболее тяжелой формой с мультиорганным поражением, для которой характерно наиболее быстрое прогрессирование заболевания по сравнению с другими формами МПС I. Без патогенетической терапии больные, как правило, погибают в возрасте 6–10 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности [3–7]. МПС IH синдром Гурлер встречается, по разным данным, с популяционной частотой 1:40 000–1:100 000 новорожденных [8]. Первые клинические симптомы заболевания у больных с синдромом Гурлер проявляются на первом году жизни. Дети рождаются крупными, и в течение первого года отмечается более быстрый рост по сравнению с нормативными показателями. Замедление роста происходит к концу 1-го года и линейный рост обычно останавливается

в возрасте 3 лет. К концу первого года жизни становятся видимыми присущие изменения черт лица по типу «гарголизма». Характерные изменения черепа: макрокrania, скафоцефалия, выступающие лобные бугры. При отсутствии адекватной терапии происходит накопление гликозамингликанов (ГАГ) в тканях головного мозга. Это является одной из причин замедления психомоторного развития в возрасте 1–3 лет и прогрессирующей утрате ранее приобретенных навыков. Детям свойственны паховые, пахово-мошоночные и пупочные грыжи, которые могут наблюдаться уже при рождении. Кроме того, характерны изменения со стороны костно-суставной системы: кифоз поясничного отдела позвоночника (поясничный «гибус»), боли и ограничение движений в суставах. Отличительными особенностями также являются ринорея и хронические инфекционные заболевания ушей и пазух носа. Часто наблюдаются прогрессирующее помутнение роговицы, кондуктивная или нейросенсорная тугоухость, но чаще их комбинация [9–11].

Основными терапевтическими подходами для лечения МПС I типа являются ферментозаместительная терапия (ФЗТ), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), симптоматическое лечение.

На сегодняшний день, согласно принятым стандартам по ведению данной патологии, основными методами терапии являются ФЗТ и ТГСК. В основе ФЗТ лежит использование экзогенного фермента, приводящее к выведению накопленных нерасщепленных ранее продуктов [12], тогда как ТГСК основана на эндогенном замещении ферментов, продуцируемых клетками донора. К настоящему моменту аллогенная ТГСК (аллоТГСК) является единственным методом лечения, позволяющим предотвратить многие, но не все, тяжелые клинические проявления МПС I типа, включая когнитивные нарушения. В мире произведено более 500 аллогенных трансплантаций костного мозга (ТКМ) у пациентов с синдромом Гурлер. Долгосрочная выживаемость после аллоТКМ, по данным различных авторов, варьирует от 50 до 85% [13, 14]. Для эффективности данного метода лечения трансплантацию следует выполнять в дебюте заболевания до развития умственной отсталости [15]. Полученный результат после ТГСК существенно зависит от возраста пациента, в котором была проведена процедура. Наибольшая эффективность наблюдается у пациентов с синдромом Гурлер в возрасте до 2 лет, когда имеет место меньшая степень мультиорганного вовлечения и поражения ЦНС.

При ТГСК донорские клетки продуцируют дефицитный фермент в кровь, тем самым приостанавливая дальнейшее развитие болезни. В посттранспланта-

Параметры HLA-совместимости пациента и донора

Показатели	Пациент	Донор
Возраст	1 год 5 мес	28 лет
Группа крови	A (II), Rh пол.	A (II), Rh пол.
Локус A	A* 68:01 A*68:01	A* 02:01 A*68:01
Локус B	B* 13:02 B* 18:01	B* 13:02 B* 18:01
Локус Cw	C* 06:02 C* 07:01	C* 06:02 C* 07:01
Локус DR B1	DRB1* 04:04 DRB1* 07:01	DRB1* 04:04 DRB1* 07:01
Локус DQ B1	DQB1* 02:02 DQB1* 03:02	DQB1* 02:02 DQB1* 03:02
Локус DQ A1	DQA1*02:01 DQA1*03:01	

ционном периоде зарегистрированы восстановление собственной активности фермента до нормальных значений и снижение повышенного ранее уровня экскреции ГАГ до значений верхней границы нормы для данного возраста [7, 14, 16–18]. При мониторинговании химеризма, как показателя эффективности ТКМ, может наблюдаться картина снижения химеризма и активности фермента у пациентов с МПС I типа, что требует рассмотрения вопроса о назначении ФЗТ [19].

В данной статье рассматривается клинический случай МПС I типа у мальчика, которому в 1 год 5 мес была проведена аллотКМ и к возрасту 3 лет 7 мес химеризм снизился с 99 до 10%.

Пациент А., 3 года 7 мес, пол мужской. Диагноз: Основной: МПС I типа (синдром Гурлер), состояние после аллотКМ от полностью HLA-совместимого (А – ММ, 9/10) родственного донора (матери).

Осложнения: вентрикуломегалия. Ликвородинамические нарушения. Орофарингеальный мукозит II степени. Нейтропенический энтероколит III степени. Треосульфат-ассоциированная токсикодермия II степени. Вторичная артериальная гипертензия. Острая РТПХ I степени, интестинальная форма 0–I степени, кожная форма 0–I степени.

Сопутствующий диагноз: Врожденная глаукома, оперированная, компенсированная. Состояние после модифицированной синустрабекулэктомии. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени. Вторичная кардиопатия: дисфункция клапанного аппарата, постгипоксические изменения в миокарде. Билиарная дисфункция. Реактивные изменения поджелудочной железы. Задержка речевого развития. Синдром гипервозбудимости ЦНС. Гиподисплазия левого яичка. Катетерный тромбоз.

Анамнез жизни. Ребенок от III беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на сроке 14 недель, кандидозного кольпита, нефропатии II степени. Роды преждевременные на сроке 35 недель. Масса тела при рождении 2250 г, рост 43 см, окружность головы 34 см, окружность груди 32 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Формула развития: взгляд фиксирует с 4 мес, голову держит с 4 мес, не переворачивается, сидит посаженный с 9 мес, стоит у опоры с 11 мес, ходит с поддержкой с 1 года 2 мес, речь отдельными слогами по типу «ма–ба–па» с 1 года.

Анамнез болезни. Развивался с задержкой психомоторного развития и отставал в физическом развитии. Неоднократно консультирован неврологом, госпитализировался по месту жительства с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. Смешанная субком-

пенсированная гидроцефалия. Задержка статомоторного развития. Аллергический дерматит. Функциональные нарушения кишечника. Острый ринит.

Постоянно получал курсы витаминотерапии, нейротрофической терапии, ЛФК с положительным эффектом.

В возрасте 1 года при профилактическом осмотре сурдологом диагностирована двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени, офтальмологом была выявлена врожденная некомпенсированная глаукома обоих глаз. В возрасте 1 года 1 мес ребенок проконсультирован врачом-генетиком, был заподозрен МПС тип I. Проведена энзимодиагностика: активность фермента альфа-L-идуронидазы снижена до 0,01 нМ/мг/18 ч (норма 61–175,5 нМ/мг/18 ч). Диагноз МПС I типа в возрасте 1 год 1 мес был подтвержден. В возрасте 1 год 3 мес консилиумом врачей ФГБУ «РДКБ» (Москва), принимая во внимание прогрессирующий характер и тяжелое течение МПС I типа (синдром Гурлер), была назначена ФЗТ с последующей ТКМ.

До проведения ТКМ в течение 2 месяцев ребенок получил курс ФЗТ препаратом Ларонидаза в дозе 100 Ед/кг еженедельно с целью стабилизации состояния перед трансплантацией.

В возрасте 1 год 5 мес пациенту проведена аллотГСК в аллотГСК в ФГБУ Российская детская клиническая больница. Для выполнения ГСК был проведен поиск HLA-идентичного донора среди родственников первой линии родства. Был выбран полностью HLA-совместимый (А/ММ, 9/10) родственник донор (мать) (табл. 1).

В качестве подготовки к аллотГСК было проведено кондиционирование, которое включало: треоосульфат 42 г/м², флюдорабин 150 мг/м², мелфалан 140 мг/м², тимоглобулин 5 мг/кг. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) использовали циклоспорин А в дозе 1,5 мг/кг 2 раза в сутки (с коррекцией дозы по концентрации крови) в комбинации с метотрексатом (10 мг/м² в Д+1, Д+3, Д+6).

Характеристики трансплантата и исход аллотКМ. Функции трансплантата: лейкоцитарное приживление на +25 день, в гемограмме: гемоглобин 90 г/л, тромбоциты 142 тыс/мкл, лейкоциты 1,01 тыс/мкл, нейтрофилы 0,28 тыс/мкл; тромбоцитарное приживление на +20 день, в гемограмме: гемоглобин 96 г/л, тромбоциты 58 тыс/мкл, лейкоциты 0,5 тыс/мкл. Динамика химеризма отражена в табл. 2.

Таким образом, к моменту последнего осмотра (в возрасте 3 лет 7 мес) пациенту было проведено 7 трансфузий донорских лимфоцитов и химеризм составил 10% собственных клеток. На момент осмотра (3 года 7

Динамика химеризма после ТГСК

День после аллотКМ	Возраст пациента	Химеризм	Комментарии	УЗИ печени и селезенки
+53	1 год 6 мес	общий 99% , CD3+ 99%	Трансплантат функционирует. Признаков РТПХ нет	Печень увеличена, передне- задний размер правой доли 99 мм, левой – 52 мм; селезенка увеличена, 77x33 мм
+92	1 год 7 мес	общий 99% , CD3+ 99%	Активность альфа-L-идуронидазы 77 нМ/мг/18 ч	Печень увеличена, передне- задний размер правой доли 92 мм, левой – 39 мм; селезенка: 66x25 мм (норма)
+198	1 год 11 мес	общий 99% , CD3+ 99%		Без динамики
+293	2 года 2 мес	общий 94,7% , CD3+ 99%		Печень увеличена, передне- задний размер правой доли 100 мм, левой – 43 мм
+409	2 года 6 мес	общий 70% , CD3+ 96%	Активность альфа-L-идуронидазы 80,8 нМ/мг/18 ч Учитывая снижение донорского химеризма периферической крови, ребенку показано проведение трансфузии донорских лимфоцитов (DLI) в дозе 1x10*6/кг от донора	Печень увеличена, передне- задний размер правой доли 104 мм, левой – 41 мм
+455	2 года 7 мес	общий 32% собственных клеток, CD3+ 10% собственных клеток	Активность альфа-L-идуронидазы: 81,4 нМ/мг/18 ч Трансплантат функционирует удовлетворительно Признаков РТПХ нет Проведена вторая трансфузия донорских лимфоцитов (DLI) в дозе 2x10*6/кг	Без динамики
+482	2 года 8 мес	общий 23,5% собственных клеток, CD3+13% собственных клеток	Проведена третья трансфузия донорских лимфоцитов (DLI) в дозе 5x10*6/кг	
+510	2 года 9 мес	общий 17,3% собственных клеток, CD3+12,7% собственных клеток	Проведена четвертая трансфузия донорских лимфоцитов (DLI) в дозе 7x10*6/кг	
+545	2 года 10 мес	общий 26,5% собственных клеток, CD3+ 2,5% собственных клеток	На фоне лечения отмечается положительная динамика показателей химеризма. Решено провести пятую трансфузию донорских лимфоцитов (DLI) в дозе 5x10*6/кг	
+588	3 года	общий 22% собственных клеток, CD3+ 23,5% собственных клеток	Трансплантат функционирует удовлетворительно	
+616	3 года 1 мес	общий 8,5% собственных клеток, CD3+ 13% собственных клеток	Проведена седьмая трансфузия донорских лимфоцитов (DLI) в дозе 5x10*6/кг	
+658	3 года 2 мес	общий 10% собственных клеток, CD3+ 3,5% собственных клеток		

мес): рост пациента 92 см, масса тела 14 кг. Состояние средней тяжести. Признаков РТПХ нет. Кожа грубая, гипертрихоз, относительная макрокrania, грубые


черты лица, запавшая широкая переносица, маленькая нижняя челюсть, тонкие губы, плоский лоб, относительно большой язык, высокий свод твердого

нёба, относительно короткая шея, множественный дизостоз, кифотическая деформация позвоночника, деформация пальцев ног. Движения в коленных, локтевых, межфаланговых суставах несколько ограничены за счет контрактур. Отмечается положительная динамика в виде увеличения объема движения в суставах. Умеренная мышечная дистония, гипотонус в дистальных отделах нижних конечностей. Печень +1,0 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Стул, диурез без особенностей. Общемозговых и менингеальных симптомов нет.

Обсуждение. После ТКМ у пациента с МПС I типа наблюдался химеризм 99% и клинический ответ в виде уменьшения размеров селезенки в течение первых 7 месяцев. Дальнейшее наблюдение за пациентом продемонстрировало снижение химеризма, но при этом активность фермента сохранялась достаточно высокой, что, с одной стороны, позволяет пациенту сохранять стабильное состояние, но, с другой стороны, необходимо продолжать регулярный мониторинг активности фермента. При снижении активности фермента необходимо рассмотреть назначение ФЗТ для предотвращения прогрессирования симптомов МПС. Согласно консенсу-

су Европейских экспертов, переход на ФЗТ может принести значительную пользу пациентам с МПС I типа в случае неудачного исхода ТКМ [20, 21]. Данный подход описан в аналогичном нашему клиническом случае пациента из Испании: мальчику с МПС I типа в возрасте 10 мес провели ТКМ после инициального курса ФЗТ. Изначально ТКМ была признана успешной, но через 4 года от момента трансплантации у пациента были определены смешанный химеризм (85%) и низкая активность фермента (2%). Дальнейшее наблюдение выявило химеризм 10% и при невозможности найти подходящего донора пациенту была назначена ФЗТ Ларонидазой. Дальнейшее наблюдение в течение 2 лет показало хорошие результаты терапии Ларонидазой: пациент демонстрировал позитивную динамику нейрорепсихологического развития [19].

Заключение. Таким образом, после успешно проведенной ТКМ у пациентов с МПС I типа необходимо периодически оценивать уровень химеризма и активность фермента. В случае снижения химеризма и активности фермента необходимо рассмотреть возможность назначения ФЗТ.

Финансирование и конфликт интересов: авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов. Mikhailova S.V.  0000-0002-2115-985X

Литература

1. Roubicek M, Gehler J, Spranger J. The clinical spectrum of alpha-L-iduronidase deficiency. *Am. J. Med. Genet.* 1985; 20: 471–481.
2. Krivit W, Sung JH, Shapiro EG, Lawrence A, Lockman. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Cell Transplant.* 1995; 4: 385–392.
3. Chen MR, Line SP, Wang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol.* 2005; 60: 51–53.
4. 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: 534–538.
5. Donaldson MDC, Pennock CA, Berry PJ, Duncan AW, Caudery JE, Leonard JV. Hurler syndrome with cardiomyopathy in infancy. *J. Pediatr.* 1989; 114: 430.
6. Fesslova V, Corti P, Sersale G, Attilio Rovelli, Pierluigi Russo, Savina Mannarino, Gianfranco Butera, Rossella Parini. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol. Young.* 2009; 19: 170–178.
7. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel Behnke I, Jungst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur. J. Pediatr.* 1995; 154: 98–101.
8. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcão A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sá Miranda MC. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics.* 2004; 12: 87–92.
9. Атлас редких болезней. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, ред. М.: ПедиатрЪ, 2013: 304 с.
10. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. Scriver CR, Beaudet ALS, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* 38th Berkshire. England McGraw – Hill Co Inc., 2001: 3421–3452.
11. Neufeld EF, Muenzer J. In *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 8th ed. New York: McGraw–Hill, 2001: 3421.
12. Di Ferrante N, Nichols BL, Knudson AG, McCredie KB, Singh J, Donnelly PV. Mucopolysaccharide – storage diseases: corrective activity of normal human serum and lymphocyte extracts. *Birth Defects. Orig. Article Ser.* 1973; 9: 31–40.
13. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcome in mucopolysaccharidosis. *Semin. Hematol.* 2010; 47 (1): 59–69.
14. Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, Bleyzac N, Muller C, Durin A, Kebaili K, Galambrun, Bertrand Y, Froissart R, Dorche C, Gebuhrer L, Garin C, Berard J, Guibaud P. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 1105–1117.
15. Church H, Tylee K, Cooper A, Robert F Wynn. 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: 207–210.
16. Grigull L, Beilken A, Schrappe M, Sykora KW. Transplantation of allogeneic CD 34 – selected stem cells after fludarabine – based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler). *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35 (3): 265–269.
17. Peters C, Shapiro E, Anderson JP, Jean Henslee-Downey, Martin R, Klemperer, Morton J, Cowan, E, Fred Saunders, Pedro A. deAlarcon, Clare Twist, James B. Nachman, Gregory A. Hale, Richard E. Harris, Marta K. Rozans, Joanne Kurtzberg, Guy H. Grayson, Thomas E. Williams, Carl Lenarsky, John E. Wagner, William Krivit and the members of The Storage Disease Collaborative Study Group. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA – genotypically identical sibling and HLA – haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty – four children. *The Storage Disease Collaborative Study Group. Blood.* 1998; 91 (7): 2601–2608.
18. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith J, Winchester B, Meaney C, Ramaswami U, Will A. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch. Dis. Child.* 1997; 76: 92–99.
19. Leonor Arranz, Luis Aldamiz-Echevarria. Enzyme replacement therapy in Hurler syndrome after failure of hematopoietic transplant. *Molecular Genetics and Metabolism Reports.* 2015; 3: 88–91.
20. Beck M. Therapy for lysosomal storage disorders. *IUBMB Life.* 2010; 62: 33–40.
21. De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, Mengel E, Offringa M, O'Meara A, Parini R, Rovelli A, Sykora KW, Valayannopoulos V, Vellodi A, Wynn RF, Wijburg FA. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet. Journal of Rare Diseases.* 2011; 6: 55.