

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Mukopolisakkaridoz Hastalarının Geriye Yönelik Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Hüseyin BİLGİN, Şahin ERDÖL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Bu çalışmada mukopolisakkaridoz tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında mukopolisakkaridoz (MPS) tanısı ile izlediğimiz 41 hasta geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızın dosyalarından MPS tipleri, tanı yaşları, güncel yaşları, cinsiyetleri, doğum ağırlığı, doğum şekli, büyüme ölçütleri, anne-baba arasındaki akrabalık düzeyi ve kardeş ölüm öyküsü kaydedilmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $9,41 \pm 5,79$  yıl (dağılım, 0,91-23 yıl) olarak saptanmıştır. Tanı alma yaşları  $4,64 \pm 4,01$  yıl (dağılım, 0,50-19 yıl) olarak izlenmiştir. Hastaların 12'si (% 29,3) MPS tip 4a, 10'u (% 24,4) MPS tip 3, 7'si (% 17) MPS tip 6, 5'i (% 12,2) MPS tip 1, 5'i (% 12,2) MPS tip 2 ve 2'si (% 4,9) MPS tip 7 tanısı ile izlenmektedir. 22 (% 53,6) hastada akrabalık öyküsü, 4 hastada (% 9,7) de ise kardeş ölüm öyküsü mevcut idi. Hastaların 24'ünde (% 58,5) kardiyak tutulum, 19'unda (% 46,3) korneal bulanıklık saptanmıştır. Ayrıca 33 (% 80,5) hastada 'dizostosis multiplex' tespit edilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda MPS tip 4a en sık izlenen tiptir. MPS tip 4a'nın en önemli fizik muayene bulgusu büyüme geriliği, kaba yüz görünümü ve iskelet deformiteleridir. Görüntüleme de önemli bulgu 'dizostosis multiplex'tir'. Hastalarımızdaki en sık kardiyak tutulum ise mitral yetmezlik olarak saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mukopolisakkaridoz. Enzim Yerine Koyma Tedavisi. Mitral Yetmezlik. Kaba yüz görünümü.

## Retrospective Evaluation of Patients with Mucopolysaccharidosis: A Single Center Experience

## ABSTRACT

In this study, we aimed to evaluate the clinical, demographic and laboratory data of patients who were followed up with a diagnosis of mucopolysaccharidosis. 41 patients were evaluated retrospectively which followed up with the diagnosis of mucopolysaccharidosis in the Department of Pediatric Metabolism, Faculty of Medicine, Bursa Uludağ University. MPS types, age of diagnosis, current age, gender, birth weight, mode of delivery, growth metrics, parental consanguinity and sibling death history were recorded from the files of our patients. The mean age of the patients was found to be  $9.41 \pm 5.79$  years (range, 0.91-23 years). The age at diagnosis was  $4.64 \pm 4.01$  years (range, 0.50-19 years). Of the patients, 12 (29.3%) MPS type 4a, 10 (24.4%) MPS type 3, 7 (17%) MPS type 6, 5 (12.2%) MPS type 1, 5 (12.2%) were followed up with MPS type 2 and 2 (4.9%) with MPS type 7. There was a consanguinity history in 22 (53.6%) patients, and a history of sibling death in 4 (9.7%) patients. Cardiac involvement was found in 24 (58.5%) of the patients, and corneal blurring was found in 19 (46.3%). In addition, dysostosis multiplex was detected in 33 (80.5%) patients. In conclusion, MPS type 4a was the most common type in our study. The most important physical examination findings of MPS type 4a were growth retardation, coarse facial appearance and skeletal deformities. The most important finding in imaging was dysostosis multiplex. The most common cardiac involvement in our patients was determined as mitral insufficiency.

**Key Words:** Mucopolysaccharidosis. Enzyme replacement therapy. Mitral insufficiency. Coarse facies.

**Geliş Tarihi:** 01.Aralık.2020

**Kabul Tarihi:** 04.Ocak.2021

Dr. Şahin ERDÖL  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Metabolizma Bilim Dalı,  
Bursa.  
Tel:+90 224 295 04 07  
E-Posta: dr\_sahinerdol@hotmail.com

## Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Hüseyin BİLGİN: 0000-0002-5946-7356

Şahin ERDÖL: 0000-0003-4402-9609

Mukopolisakkaridozlar (MPS'ler), bağ dokusunun yapısal bileşenlerinden olan glikozaminoglikanların (GAG) lizozomlarda yıkımını sağlayan enzimlerin eksikliği sonucu gelişen, kronik, ilerleyici ve çok sayıda sistemi etkileyen lizozomal depo hastalıklarıdır. Glikozaminoglikanların hücre içi birikimi doku ve organlarda fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Toplam 11 enzim eksikliği olup, yedi tipe ayrılır (MPS tip I, II, III, IV, VI, VII ve IX). Avrupa'da yapılan çalışmalarda mukopolisakkaridozların görülme sıklığı  $1.56-4.8/100.000$ 'dir<sup>1</sup>. X'e bağlı resesif kalıtılan MPS Tip II dışında tüm MPS tipleri otozomal resesif geçiş gösterir.

Etkilenmiş bireyler genellikle doğum sırasında ve yenidoğan döneminde normal görünüme sahiptir ve zamanla klinik bulgular ortaya çıkar. MPS'lerin fenotipi hafiften şiddetli forma kadar değişen geniş bir spektruma sahiptir. Genel olarak hastalığın şiddeti, hastanın genotipi ile ilişkili rezidüel enzim miktarına bağlıdır. Rezidüel enzim aktivitesi varlığına yol açan mutasyonlar, daha hafif klinik fenotipe neden olur<sup>2</sup>. Etkilenmiş kardeşler arasındaki fenotip, bilinmeyen diğer genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilir. MPS'lerin klinik bulguları arasında; kaba yüz görünümü, zihinsel gerilik, gelişme geriliği, işitme kaybı, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve otitis media, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı, kalp hastalığı, hepatosplenomegali, korneal bulanıklık, inguinal herni, umbilikal herni, eklem kontraktürleri, boy kısalığı ve kemik deformiteleri yer almaktadır.

Özellikle kaba yüz görünümü, hepatosplenomegali ve kemik deformiteleri olan çocuklarda MPS'lerden şüphelenilmelidir. Fizik muayene, periferik yayma, radyolojik bulgular ile şüphelenilen olgularda idrar GAG analizi, enzim aktivitesi ölçümü ve moleküler genetik analiz ile kesin tanı konulmaktadır. Hastalığın tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Destekleyici ve semptomatik tedavi hastaların yaşam kalitesinin artmasını sağlar. MPS I, MPS II, MPS IVA, MPS VI ve MPS VII'de ERT (enzim replasman tedavisi veya enzim yerine koyma tedavisi) kullanılmaktadır. MPS'lerde kullanılan diğer tedavi yöntemleri hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) ve gen tedavisidir<sup>3,4</sup>.

Bu çalışmamızda MPS tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalında mukopolisakkaridoz tanısı ile izlediğimiz 41 hasta geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için 08.07.2020 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2020-12/28 karar numarası ile etik kurul onamı alınmıştır. Çocuk Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen, enzim düzeyi ve moleküler genetik analiz ile mukopolisakkaridoz tanısı konulan 41 hastanın dosyası geriye yönelik olarak incelenmiştir.

Hastalarımızın dosyalarından MPS tipleri, tanı yaşları, güncel yaşları, cinsiyetleri, doğum ağırlıkları, doğum şekilleri, büyüme ölçütleri, anne-baba arasındaki akrabalık düzeyleri ve kardeş ölüm öyküleri kaydedildi. Tüm hastaların kaba yüz görünümü, kalp tutulumu, göz tutulumu, işitme kaybı, 'dizostozis multipleks' varlığı, inguinal/umbilikal herni ve hepatosplenomegali bulguları değerlendirildi. Klinik, demografik ve

laboratuvar verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verileri analiz edildi.

## İstatistiksel analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Science) versiyon 22.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak gösterildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde değerleri ile sunuldu.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalaması  $9,41 \pm 5,79$  yıl (dağılım, 0,91-23 yıl) olarak saptandı. Tanı yaşları  $4,64 \pm 4,01$  yıl (dağılım, 0,50-19 yıl) olarak izlendi. Hastaların 23'ü (% 56,1) erkek, 18'i kız (% 43,9) idi (Tablo I). Hastaların 12'si (% 29,3) MPS tip 4a, 10'u (% 24,4) MPS tip 3, 7'si (% 17) MPS tip 6, 5'i (% 12,2) MPS tip 1, 5'i (% 12,2) MPS tip 2 ve 2'si (% 4,9) MPS tip 7 tanısı ile izlenmekte idi. 22 (% 53,6) hastada akrabalık öyküsü, 4 hastada ise (% 9,7) de ise kardeş ölüm öyküsü mevcut idi.

**Tablo I.** Hastaların demografik özellikleri

Klinik özellik	Hasta sayısı (n: 41)
Cinsiyet (K/E)	18/23
Doğum şekli (sezeryan/normal)	17/24
Doğum ağırlığı (gr)	2600-5500
Gebelik haftası	35-41
Şu andaki yaşı ortalaması $\pm$ SS (yıl)	$9,41 \pm 5,79$ yıl (dağılım, 0,91-23 yıl)
Tanı yaşı ortalaması $\pm$ SS (yıl)	$4,64 \pm 4,01$ yıl (dağılım, 0,50-19 yıl)
Ortalama ERT süresi (ay)	$43,75 \pm 43,28$ ay (dağılım, 1-157 ay)
Akraba evliliği varlığı	22/41 (% 53,6)
Kardeş ölüm öyküsü	4/41 (% 9,7)

Hastaların 24'ünde (% 58,5) kardiyak tutulum (mitral valv prolapsusu, mitral yetmezlik, aort yetmezliği, aort stenozu, biküspit aorta, interventriküler septal ve sol ventrikül hipertrofisi), 19'unda (% 46,3) korneal bulanıklık saptandı (Tablo II). En sık kardiyak bulgu olarak mitral yetmezlik (n= 23/41; % 56,09) tespit edildi (Tablo III). 33 (% 80,5) hastada 'dizostozis multipleks' tespit edildi. 29 (% 70,7) hasta enzim yerine koyma tedavisi aldı ve izlemde 4 (% 9,7) hastada alerjik reaksiyon görüldü. Ortalama enzim yerine koyma tedavi süresi  $43,75 \pm 43,28$  (dağılım, 1-157) ay olarak hesaplandı.

## Mukopolisakkaridoz Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

**Tablo II.** Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

Bulgular	Hasta sayısı (yüzde)
Kaba yüz görünümü	38/41 (% 92,7)
Dizostozis multipleks	33/41 (% 80,5)
Kalp tutulumu	24/41 (% 58,5)
Göz tutulumu	19/41 (% 46,3)
Umbilikal/inguinal herni	14/41 (% 34,1)
Hepatosplenomegali	12/41 (% 29,2)
İşitme kaybı	4/41 (% 9,7)

**Tablo III.** Hastalarda tespit edilen kardiyak bulgular

Bulgular	Hasta sayısı (yüzde)
Mitral yetmezlik	23/41 (% 56,09)
Aort yetmezliği	14/41 (% 34,14)
Mitral valv prolapsusu	13/41 (% 31,70)
Biküspit aorta	6/41 (% 14,63)
Aort stenozu	4/41 (% 9,75)
Sol ventrikül hipertrofisi	4/41 (% 9,75)
İnterventriküler septal hipertrofi	2/41 (% 4,87)

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada hastanemizde MPS tanısı ile izlediğimiz hastaların demografik ve klinik bulguları geriye yönelik olarak incelenmiştir. Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu MPS tip 4a ve MPS tip 3 idi. Mukopolisakkaridozlar farklı coğrafi bölgelerde farklı sıklıkta görülmektedir. Mısır'da yapılan bir çalışmada en sık MPS tip 6, Avustralya'da en sık MPS tip 3 ve tip 1, Filipinler'de ise en sık MPS tip 2'nin görüldüğü bildirilmiştir<sup>5-7</sup>. Avrupa'da yapılan çalışmalarda Almanya'da en sık MPS tip 1 ve tip 3 izlenmiştir<sup>8</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Kısa ve arkadaşları en sık MPS tip 3 ve tip 2, Kılıç ve arkadaşları en sık MPS tip 3 ve tip 4, Koca ve arkadaşları en sık MPS tip 1 ve tip 3'ün görüldüğünü tespit etmişlerdir<sup>9-11</sup>.

Hastalarımızın en sık geliş bulgusu büyüme geriliği, kemik deformiteleri ve kaba yüz görünümü olarak saptanmıştır. MPS hastaları genellikle doğumda normal olup, klinik bulgular yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkmaktadır. Hastalığın hafif formları daha ileri yaşlarda bulgu verebilir. MPS hastalığı organomegali, kaba yüz görünümü, gelişme geriliği, iskelet deformiteleri ve nörolojik bulgular ile ortaya çıkabilir. MPS tanısı alan hastaların diğer aile üyelerinin benzer klinik bulgular açısından değerlendirilmesi önemlidir. Hastalarımızın % 19,51'i kardeş öyküsü nedeni ile tanı almıştır. Mukopolisakkaridozlarda sıklıkla kardiyak tutulum izlenmektedir ve önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalarımızın % 58,5'inde kardiyak tutulum saptanmıştır. En sık olarak ta mitral yetmezlik tespit edilmiştir.

Mukopolisakkaridozlarda enzim yerine koyma tedavisi (enzim replasman tedavisi, ERT) MPS tip 1, MPS tip 2, MPS tip 4a, MPS tip 6 ve MPS tip 7 için birçok ülkede kullanılmaktadır. Hastalarda ERT ile zorlu vital kapasite, yürüme mesafesi, hepatomegali, splenomegali, uyku apnesi ve eklem hareket kısıtlılığında kısmen düzelme bildirilmiştir<sup>12-15</sup>. Ayrıca idrar ile GAG atılımı azalmaktadır, ancak nörolojik ve iskelet sistemi tutulumunda belirgin bir düzelme izlenmemektedir. MPS tip 1, MPS tip 2, MPS tip 4a ve MPS tip 6 tanısı ile izlediğimiz hastalarımız ERT almaktadır. Ancak MPS tip 7 tanısı ile izlediğimiz 2 hastaya henüz ERT başlanmamıştır. Ayrıca MPS tip 4a tanısı ile izlediğimiz bir hasta da ERT alamamaktadır. Bu hastamıza kıyasla, ERT alan diğer hastalarımızda yürüme mesafesinde artma, zorlu vital kapasitede düzelme, uyku apnesi sıklığı ve karaciğer boyutlarında azalma subjektif olarak izlenmiştir.

ERT ile ilişkili olarak en sık görülen yan etkiler kaşıntı, kızarıklık ve baş ağrısıdır. Bu yan etkiler genellikle ilaç infüzyon hızını yavaşlatarak, antihistaminik ve/veya steroid verilerek tedavi edilmektedir<sup>16</sup>. ERT alan MPS hastalarında sıklıkla IgG anti-ilaç antikorları gelişmektedir. Yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar daha nadir izlenmektedir. Anafilaktik reaksiyon riskinden dolayı ERT, müdahale için gerekli ekipmanların bulunduğu sağlık kuruluşlarında verilmelidir. Alerjik reaksiyon geliştiği durumlarda, hemen müdahale edilmeli ve hasta gözlem altında tutulmalıdır. ERT alan hastalarımızdan toplam 4'ünde alerjik reaksiyon görülmüştür. MPS tip 4a tanısı ile izlediğimiz üç hastada hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir, ilaç infüzyon hızı yavaşlatılıp, antihistaminik ilaç verilerek kontrol altına alınmıştır. MPS tip 2 tanısı ile izlediğimiz bir hastada da hafif hipersensitivite reaksiyonu gelişmiştir. Bu hastamıza idursulfase kullanmakta iken idursulfase beta verilmeye başlanmıştır. Tedaviye idursulfase beta ile devam edildikten sonra alerjik reaksiyon tekrar izlenmemiştir.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) en sık Hurler sendromu'nda uygulanmaktadır. HSCT ile hepatosplenomegali, havayolu obstrüksiyonu ve kafa içi basınç azalmaktadır. Ayrıca eklem hareketlerinde, kardiyak fonksiyonlarda düzelme ile işitmede artış sağlanmaktadır<sup>3,17</sup>. HSCT mevcut tutulumların geriye döndürülmesinden ziyade hastalığın oluşumunu engelleme daha etkindir. MPS tip 1'in hafif formları, MPS tip 2, MPS tip 4a, MPS tip 6 ve MPS tip 7'de daha az sıklıkta uygulanmaktadır<sup>3,18</sup>. MPS tip 3 tanılı hastalar HSCT'den fayda görmemektedir<sup>19</sup>. MPS tip 1 tanısı ile izlediğimiz sadece bir hastamıza HSCT yapılmıştır. Bu hastamıza HSCT 6 yaşında iken yapılmıştır. HSCT sonrası havayolu obstrüksiyonunda, kaba yüz görünümünde ve enfeksiyon geçirme sıklığında azalma izlenmiştir. Göz, kalp ve iskelet sistemi tutulum bulguları açısından, HSCT yapılmayan diğer hastalara

kıyasla farklılık gözlenmemiştir. 13 yaşında alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle exitus olmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda MPS tip 4a en sık izlenen tiptir. MPS tip 4a'nın en önemli fizik muayene bulguları büyüme geriliği, kaba yüz görünümü ve iskelet deformiteleridir. Görüntüleme en önemli bulgu 'dizostozis multipleks'tir. Hastalarımızdaki en sık kardiyak tutulum mitral yetmezliktir. Mukopolisakkaridoz hastalığında ERT ve HSCT önemli tedavi yöntemleridir. Bu tedavi yöntemleri tanı sırasındaki mevcut organ tutulumlarını geriye döndürememektedir, ancak hastalığın ilerleyişini yavaşlatmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken tanısı için, farklı branşlardaki hekimler arasında bu hastalığın ortaya çıkma şekli, klinik semptom ve bulguları hakkında bilgilendirme ihtiyacı bulunmaktadır.

**Etik Kurul Onay Bilgisi:**

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

**Onay Tarihi:** 08.07.2020

**Karar No:** 2020-12/28

**Araştırmacı Katkı Beyanı:**

Fikir ve tasarım: Ş.E., H.B.; Veri toplama ve işleme: H.B., Ş.E.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ş.E., H.B.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ş.E., H.B.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Çalışmamızda herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

---

**Kaynaklar**

1. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2017;121(3):227-240.
2. Scott HS, Bunge S, Gal A, et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 1995; 6:288.
3. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol* 2010; 47:59.
4. Fraldi A, Serafini M, Sorrentino NC, et al. Gene therapy for mucopolysaccharidoses: in vivo and ex vivo approaches. *Ital J Pediatr* 2018; 44:130.
5. Elmonem MA, Mahmoud IG, Mehaney DA, et al. Lysosomal storage disorders in egyptian children. *Indian J Pediatr* 2016;83:805-13.
6. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;28:249-54.

7. Chiong MA, Canson DM, Abacan MA, et al. Clinical, biochemical and molecular characteristics of Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II-Hunter syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:7.
8. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis* 2005;28:1011-7.
9. Kisa P, Kose E, Ateşoğlu M, Arslan N. Evaluation of Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Mucopolysaccharidosis. *The Journal of Pediatric Research* 2017; 4: 59-62.
10. Kılıç M, Kalkanoglu Sivri SH, Tokatlı A, Dursun A, Coşkun T. Mukopolisakkaridozlar: 3 Yıllık Hacettepe Deneyimi. *J LSD* 2010;2:83.
11. Koca S, Okur I, Eminoglu TF, ve ark. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda takip edilen mukopolisakkaridozlu hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. *J LSD* 2008;1:81-3.
12. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (aronidase). *Pediatrics* 2007;120:e37\_46.
13. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:229\_40.
14. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, 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. Erratum in: *Genet Med* 2006;8(9):599.
15. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 2006;148:533\_9.
16. Burton BK, Whiteman DA. On behalf of the HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab* 2011;103: 113-20.
17. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. 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; 91:2601-8.
17. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1517.
18. Shapiro EG, Lockman LA, Balthazor M, Krivit W. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inher Metab Dis* 1995; 18:413-29.