

معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

شناسنامه خدمت

موکوپلی سارکاریدوزیس تیب یک

(HURLUR SYNDROM)

خردادماه ۱۳۹۷

تنظیم و تدوین: کمیته علمی مشورتی بیماریهای متابولیک – معاونت درمان وزارت بهداشت و درمان

نویسندگان:

دکتر محمد رضا علایی (نویسنده مسئول)

با همکاری (به ترتیب حروف الفبا):

۱- دکتر شکوه پوربابایی

۲- دکتر آریا ستوده

۳- دکتر پیمانہ سرخیل

۴- دکتر شاداب صالح پور

۵- دکتر داود امیر کاشانی

تحت نظارت فنی:

مدیریت درمان بیماریهای معاونت درمان

گروه استاندارده سازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، استاندارده سازی و تعرفه سلامت

دکتر جمشید کرمانچی، دکتر محمد عقیقی

فرانک ندرخانی، دکتر مریم خیری

مقدمه:

موکوپلی ساکاریدوز تیپ یک یا سندروم هورلر، یکی از انواع موکوپلی ساکاریدوزهاست و وابسته به گروه بیماریهای لیزوزومال است و شامل ۳ نوع هورلر-هورلر شئی و شئی می باشد. هر سه نوع توارث اتوزوم مغلوب دارند. بیماری ناشی از کمبود آنزیم α -L-iduronidase بوده که باعث ایجاد علائم کلینیکی از فرم شدید هورلر تا فرم خفیف شئی می شود. شایعترین علت مرگ در این بیماران عفونت دستگاه تنفسی و عوارض قلبی می باشد. تشخیص بیماری هورلر اکثراً بین ۶ تا ۲۴ ماهگی صورت می گیرد.

نوع هورلر شئی خفیف تر از هورلر بوده و شروع علائم بالینی بین ۳ تا ۸ سالگی می باشد. خفیف ترین نوع شئی می باشد و شروع علائم بالینی معمولاً بعد از ۵ سالگی است.

الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی:

تشخیص و درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ یک - سندروم هورلر

ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی:

آنزیم درمانی، پیوند سلول های بنیادی، درمان حمایتی

ج) علائم بالینی و شک به بیماری:

- قیافه خشن، پیشانی برجسته، هیرسوتیسم، جمجمه دولیکوسفال و هیدروسفالی، پل بینی پهن و زبان بزرگ
- کدورت قرنیه و ترشحات دائمی از بینی
- فتق نافی و بزرگی کبد و طحال
- کاردیومیوپاتی و اختلالات دریچه ای قلب
- دفرمیتی های مفصلی و عضلانی اسکلتی از قبیل کنتراکچر مفاصل و اسکولیوز و لوردوز
- تنفس های صدا دار

د) اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت درمان بیماری:

• ارزیابی قبل از شروع درمان:

➤ انجام آزمایشات زیر قبل از انجام خدمت جهت تشخیص قطعی ضروری است:

- گرفتن شرح حال دقیق و بررسی وضعیت بالینی (ارزیابی عمومی، بررسی سیستم عصبی محیطی و مرکزی، سیستم شنوایی، بینایی، تنفسی، قلبی و عروقی، عضلانی اسکلتی و رشد و تکامل، گوارش و کبد و طحال) با استفاده از شیوه های پاراکلینیک: PFT (تستهای عملکرد ریوی)، 6MWT، اندازه گیری EF، ... و بررسی

های رادیولوژیک از قفسه سینه و لگن و دستها برای شروع درمان و ارزیابی پاسخ به درمان

○ نمونه DBS جهت سنجش کمی آنزیم در دو نوبت با یک نوبت بررسی فعالیت آنزیمی در لکوسیت یا کشت فیبروبلاست پوستی

○ بررسی وجود موتاسیون های ژنتیکی 4p16/3

• ارزیابی حین انجام درمان:

➤ در بیماران با ضریب تکاملی (DQ) کمتر از ۷۰ (در هر گروه سنی):

○ آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه

○ سپس ارزیابی مجدد از نظر بهبود شاخص ها در بیمار شامل: بررسی عملکرد قلبی عروقی به صورت بهبود

عملکرد میوکارد و بهبود هیپرتروفی بطن چپ (اما بهبود وضعیت درجه ها رخ نخواهد داد). - بررسی عملکرد

تنفسی به صورت بهبود airway size index و بهبودی آپنه حین خواب و هیپوپنه - بررسی وضعیت بینایی و

شنوایی به صورت بهبود وضعیت بینایی بدون رفع تیرگی قرنیه و بهبود وضعیت شنوایی و کاهش میزان تی نی

توس - بررسی عملکرد گوارش به صورت کاهش سایز کبد و طحال و بهبودی سریع طی ۶ ماه اول درمان -

بررسی وضعیت عملکرد حرکتی و رشد و تکامل به صورت بهبود عملکرد مفاصل شانه و آرنج و زانو

▪ در صورت بهبود شاخص ها به میزان بیشتر از ۱۰٪: ادامه آنزیم درمانی

▪ در صورت عدم بهبود شاخص ها به میزان ۱۰٪: قطع آنزیم و درمان حمایتی

➤ در بیماران با ضریب تکاملی (DQ) بیشتر یا مساوی ۷۰

○ در بیماران بیشتر از ۵ سال:

▪ بیمار با تشخیص scheie or hurler scheie تحت آنزیم درمانی قرار می گیرد.

○ در بیماران کمتر از ۵ سال:

▪ در صورت احراز شرایط پیوند، بیمار برای پیوند سلولهای بنیادی ارجاع می شود.

▪ در صورت عدم احراز شرایط پیوند، شروع آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه و سپس:

▪ ارزیابی مجدد جهت احراز شرایط پیوند:

○ در صورت دارا بودن شرایط پیوند، بیمار برای پیوند سلولهای بنیادی ارجاع می شود.

○ در صورت نداشتن شرایط پیوند، ادامه آنزیم درمانی

• جدول معاینات دوره ای بیماران جهت پیگیری:

Table 6. Recommended Minimum Schedule of Assessments for MPS I (adapted by Muenzer et al.³ from Pastores et al.⁹)

	Initial Assessments ^a	Every 6 Months	Every 12 Months	Every Other Year
General				
Demographics	X			
Patient diagnosis	X			
Medical history	X			
Physical examination	X	X		
General appearance	X	X		
MPS I disease clinical assessments				
Neurologic/CNS				
• CT or MRI of brain ^b	X			X
• MRI of spine ^b	X			X
• Median nerve conduction velocity	X			X
• Cognitive testing (DQ/IQ)	X		X	
Auditory				
• Audiometry	X		X	
Ophthalmologic				
• Visual acuity	X		X	
• Retinal examination	X		X	
• Corneal examination	X		X	
Respiratory				
• FVC/FEV ₁	X	X		
• Sleep study	X		X	
Cardiac				
• Echocardiogram	X			X
• ECG	X			X
Musculoskeletal				
• Skeletal survey by x-ray ^c	X			X
Gastrointestinal				
• Spleen volume ^d	X			X ^e
• Liver volume ^d	X			X ^e
Vitals and laboratory tests				
Height/weight	X	X		
Head circumference ^c	X	X		
Blood pressure	X	X		
Enzyme activity level	X			
Urinary GAG level	X	X ^e		
Urinalysis	X	X ^e		
Functional outcome measurements				
MPS Health Assessment Questionnaire, or other tools exploring functional ability and quality of life ^f	X		X	

^a This schedule of assessments represents the core MPS I-related disease manifestations that are assessed to stage disease progression over the life-long course of the disease. Physicians will determine the actual frequency of necessary adjustments according to a patient's individualized need for medical care and routine follow-up. See text for further guidance to help individualize routine follow-up.

^b All tests requiring sedation are recommended only if sedation is considered to be safe for the patient.

^c Measured in paediatric patients only, unless determined otherwise by treating physician.

^d The recommended method for obtaining organ volumes is MRI or computed tomography to enable quantitative analysis. However, if in the opinion of the clinician, it is unsafe to sedate the patient, then ultrasound may be substituted.

^e Measured in patients treated by ERT only, unless determined otherwise by treating physician.

^f May not be possible in non-cooperative patients or patients younger than 5 to 6 years of age.

عوارض جانبی ناشی از درمان و کنترل آن:

موارد خفیف شامل کهیر ، تب و تاکیکاردی ، نوسانات فشار خون و کاهش درصد اشباع اکسیژن و موارد شدید شامل آنژیو ادم،

اختلالات تنفسی و نارسایی چند ارگان (کبد و کلیه و ...)

برای پیشگیری :

۱. آماده نمودن دارو بعد از ورود بیمار به بخش
۲. درمان اولیه با یک داروی تب بر و آنتی هیستامین و وقفه در تزریق کمی بعد از شروع تزریق دارو
۳. اقدامات احیاء در زمان بروز علائم شدیدتر

MedDRA System Organ Class	MedDRA Preferred Term	Frequency
Cardiac disorders	Tachycardia	Very common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Very common
	Chills	Very common
Investigations	Blood pressure increased	Very common
	Oxygen saturation decreased	Very common

د) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه:

فوق تخصص غدد اطفال

ه) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

فوق تخصص خون و سرطان و فوق تخصص غدد اطفال

و) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

۱. استانداردهای پرسنل بخش پیوند برای بیماران کاندید پیوند سلولی
۲. استانداردهای پرسنل بخش تزریق (پرستار دوره دیده) برای بیماران کاندید آنزیم درمانی

ز) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

بر اساس استانداردهای ابلاغی وزارت بهداشت در بخش پیوند مغز استخوان و دستورالعمل های بخش تزریق دارو (آنزیم) در

بیمارستان

ح) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

تجهیزات سرمایه ای بخش های تزریق دارو و پیوند سلولی

م) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی به همراه راهنمای تجویز صحیح و مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

تجهیزات و تدارکات لازم:

آلدورازایم (۱۰۰ واحد در میلی لیتر) با نام ژنریک Laronidase در ویالهای شیشه ای ۵ میلی لیتری (۵۰۰ واحد در ویال)

- نرمال سالین ۰.۹٪ برای انفوزیون وریدی (۱۰۰ یا ۲۵۰ میلی لیتر)
- سرنگ برای حل کردن دارو
- سرسوزن (بدون نیاز به فیلتر)
- الکل
- ظروف PVC
- ست تزریق PVC همراه با فیلتر low protein binding ۲٪ میکرومتری و ابزار تنظیم کننده سرعت تزریق
- پنبه
- دستکش
- چسب

دوزاژ:

- دوزاژ توصیه شده ۱۰۰ واحد به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن هفته ای یکبار است . آلدورازایم باید با سرم نرمال سالین ۰.۹٪ رقیق شده و به صورت انفوزیون وریدی تجویز شود.
- وزن بیمار را بررسی کنید . حجم کل دارو را بر اساس وزن بیمار محاسبه نمایید . حجم محلول نهائی که تزریق می شود باید ۱۰۰ میلی لیتر (در کودکان با وزن کمتر از ۲۰ کیلوگرم) و یا ۲۹۰ میلی لیتر (در کودکان با وزن بیشتر از ۲۰ کیلوگرم) باشد.
- تعداد ویالهایی که استفاده میکنید (گرد شود به بالا) = $\frac{1}{5}$ وزن بیمار به کیلوگرم

ویال و آماده سازی محلول:

- تعداد ویالهایی که مورد نیاز است را از یخچال در آورید تا به دمای اتاق برسند معمولاً ۲۰ دقیقه کافی است . ویالها را با هیچ وسیله ای گرم نکنید .
- قبل از درست کردن محلول ویالها را از نظر تغییر رنگ و ذرات معلق بررسی کنید . محلول باید شفاف تا کمی شیری باشد
- اگر محلول تغییر رنگ یافته یا حاوی ذرات معلق می باشد ، آنها را استفاده نکنید.
- به تاریخ انقضاء توجه کنید ، از مصرف محصولات تاریخ گذشته خودداری کنید .

- با استفاده از تکنیک آسپتیک (استریل) مقداری از سرم تزریقی نرمال سالین ۰/۹٪ (۱۰۰ یا ۲۵۰ میلی لیتری بر حسب وزن بیمار) را که معادل حجم داروی آلدورازیم مورد نیاز است (خارج کنید و معادل آن داروی آلدورازیم را به سرم اضافه کنید . مطمئن شوید که درجه حرارت سرم تزریقی معادل درجه حرارت اتاق است .
- درپوش پلاستیکی ویال آلدورازیم را خارج کرده ، سرویال را بوسیله پنبه الکل تمیز نمایید به آرامی مقدار داروی لازم را از ویال کشیده و مراقب باشید ویال تکان شدید نخورد. از سرسوزنهای دارای فیلتر استفاده نکنید زیرا ممکن است سبب تکان شدید شود تکان شدید دارو ممکن است مانع از فعالیت بیولوژیک دارو شود.
- محل تزریق محلول آلدورازیم به سرم را با الکل تمیز کنید به آهستگی محلول آلدورازیم را به سرم تزریقی نرمال سالین ۰/۹٪ اضافه کنید . از سرسوزنهای دارای فیلتر استفاده نکنید.
- به آهستگی محلول تزریقی را بچرخانید تا توزیع مناسبی از دارو در تمام محلول حاصل شود . محلول را تکان شدید ندهید . همچنین از لحاظ وجود ذرات معلق بررسی کنید.
- توصیه میشود محلول آلدورازیم از طریق ست تزریقی مجهز به فیلتر درونی ۰/۲ میکرومتری تزریق شود.
- محلول بلافاصله پس از آماده شدن باید استفاده شود. در صورتیکه استفاده نشود نگهداری آن نباید بیشتر از ۲۴ ساعت در دمای ۸-۲ درجه سانتی گراد تحت شرایط استریل طول بکشد . محلول نباید منجمد شود یا تکان شدید بخورد.
- در بیمارانی که آنتی بادی با علائم عوارض جانبی را در طول تجویز قبلی نشان داده اند باید دارو با احتیاط تجویز شود و ممکن است به یک برنامه تزریقی سازگار نیاز داشته باشند یا یک برنامه پیش از درمان دریافت کنند.
- قبل از تزریق، علائم حیاتی بیمار شامل فشار خون، نبض، درجه حرارت بدن و تعداد تنفس را اندازه گیری نمایید.
- آلدورازیم نباید همزمان با کلروکین و یا پروکاوین مصرف شود چون ممکن است تأثیر دارو کاهش یابد.
- در صورت بروز عوارض جانبی حین تزریق، سرعت تزریق را کم و از آنتی هیستامین یا پاراستامول/ایبوبروفن استفاده نمایید.

* برنامه سرعت تزریق آلدورازیم:

- برای بیمارانی که کمتر از ۲۰ کیلوگرم وزن دارند حجم کلی تزریق برابر ۱۰۰ میلی گرم می باشد.
- تجویز دارو را با ۲ میلی لیتر در ساعت (معادل 2 U/kg) × ۱۵ دقیقه شروع می شود.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۴ میلی لیتر در ساعت (معادل 4 U/kg) × ۱۵ دقیقه شروع می شود.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۸ میلی لیتر در ساعت (معادل 8 U/kg) × ۱۵ دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۱۶ میلی لیتر در ساعت (معادل 16 U/kg) × ۱۵ دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۳۲ میلی لیتر در ساعت (معادل 32 U/kg) × ۱۵ دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۴۳ میلی لیتر در ساعت (معادل 43 U/kg) × ۱۵ دقیقه افزایش یابد و این سرعت تا پایان درمان ادامه دارد.

- برای بیمارانی که بیش از ۲۰ کیلوگرم وزن دارند حجم کلی تزریق برابر ۲۵۰ میلی گرم می باشد.

- تجویز دارو را با ۲ میلی لیتر در ساعت (معادل 2 U/kg) $\times 15$ دقیقه شروع می شود.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۵ میلی لیتر در ساعت (معادل 5 U/kg) $\times 15$ دقیقه شروع می شود.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۱۰ میلی لیتر در ساعت (معادل 10 U/kg) $\times 15$ دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۲۰ میلی لیتر در ساعت (معادل 20 U/kg) $\times 15$ دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۴۰ میلی لیتر در ساعت (معادل 40 U/kg) $\times 15$ دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۸۰ میلی لیتر در ساعت (معادل 80 U/kg) $\times 15$ دقیقه افزایش یابد.
- علائم حیاتی چک شود، اگر نرمال بود به ۱۰۷ میلی لیتر در ساعت (معادل 107 U/kg) $\times 15$ دقیقه افزایش یابد و این سرعت تا پایان درمان ادامه دارد.

فرم ثبت مشخصات بیماران متابولیک

استان: دانشگاه :
شهر: بیمارستان / درمانگاه :
پزشک درمانگر بخش (فوق تخصص غدد اطفال) :

اطلاعات عمومی بیمار

نام : نام خانوادگی :
نام پدر : کد ملی :
سال تولد : جنسیت : زن مرد
نوع بیمه : خدمات درمانی تامین اجتماعی نیروهای مسلح کمیته امداد سایر شماره بیمه :
استان محل سکونت : شهر محل سکونت :
نشانی :
تلفن همراه : تلفن ثابت :

مشخصات بیماری

تشخیص قطعی بیماری :
سن تشخیص بیماری : ماهگی سن شروع درمان : ماهگی
وضعیت خویشاوندی پدر و مادر : غریبه خویشاوند
آزمایش تشخیصی: Enzyme Assay آزمون ژنتیک
سابقه بیماری در بستگان بیمار : خواهر برادر سایر بستگان

نوع درمان فعلی

۱- آنزیم درمانی ۲- پیوند سلولی ۳- درمان حمایتی ۴- فاقد درمان

پیشنهاد پزشک معتمد

- تشخیص قطعی بیمار محرز نیست و نیاز به انجام مجدد : Enzyme Assay آزمون ژنتیک دارد .
- تشخیص بیماری محرز ، روش درمانی پیشنهادی با توجه به سوابق و شرایط بالینی بیمار و براساس استاندارد خدمت ابلاغی : ادامه آنزیم درمانی معرفی برای پیوند سلولی شروع درمان حمایتی می باشد .

نام و نام خانوادگی پزشک معتمد :

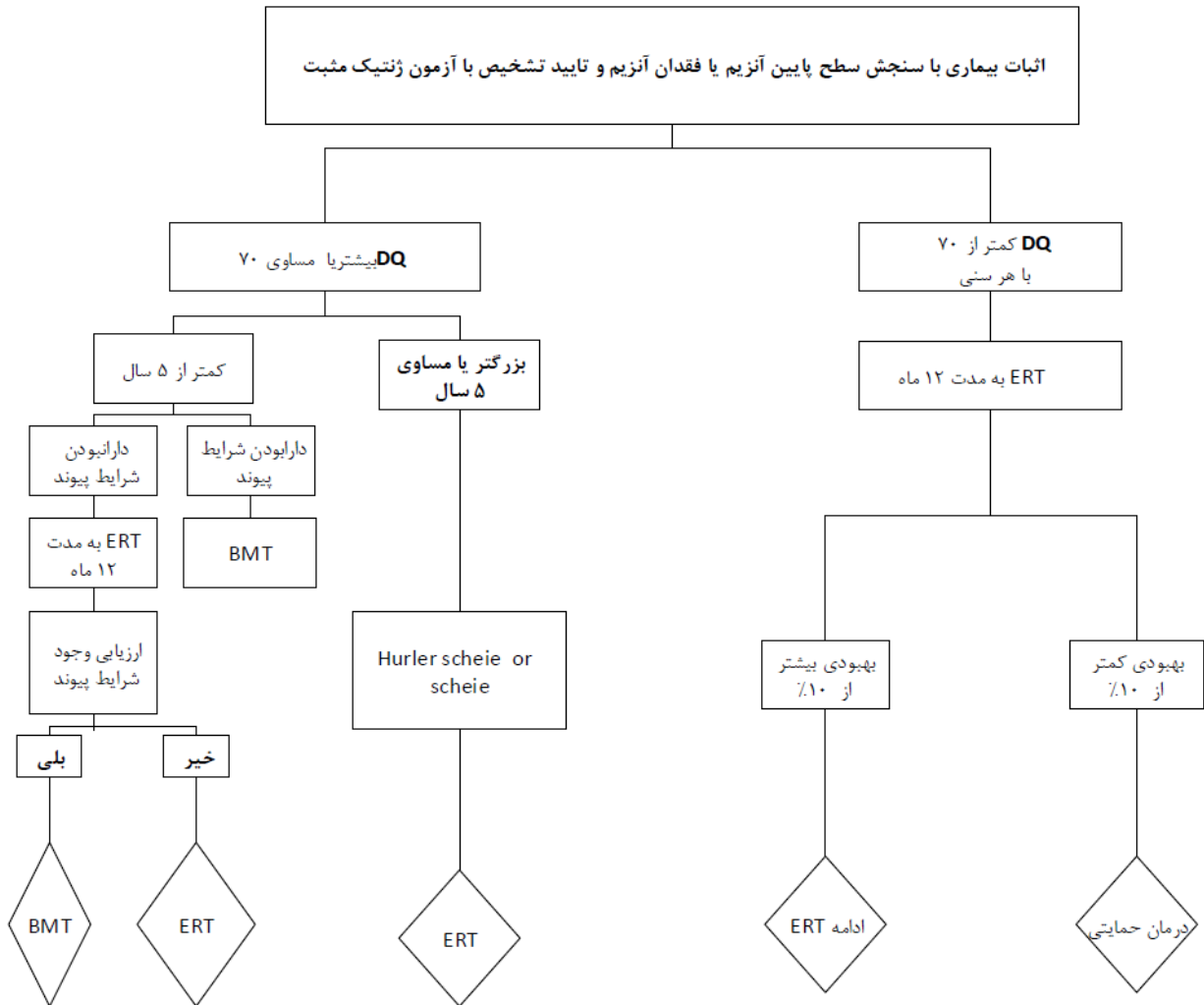
مهر - امضا :

تاریخ :

ن) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:

نکته مورد تأکید: بستری موقت بیمار در بخش بیمارستانی تزریق داروی وریدی جهت آنزیم درمانی حداقل به مدت ۴ ساعت می باشد.

الگوریتم درمان بیماری MPS تیپ ۱



- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم تدوین راهنمای تجویز موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۱ (سندرم هورلر)

عنوان استاندارد	کاربرد خدمت	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	ارائه کنندگان اصلی صاحب صلاحیت	اندیکاسیون			محل ارائه خدمت	تعداد دفعات مورد نیاز		فواصل انجام		توضیحات
				پیوند سلول بنیادی	درمان حمایتی	آنزیم درمانی		پیوند	آنزیم درمانی	پیوند	آنزیم درمانی	
آنزیم درمانی آلدورازایم	بستری موقت (۴ تا ۶ ساعت در	فوق تخصص غدد اطفال و فوق تخصص خون و سرطان	فوق تخصص غدد اطفال و فوق تخصص خون و سرطان	علائم بالینی و سابقه خانوادگی مثبت تست های عملکردی نرمال وجود علائم رادیولوژیک dysostosis multiplex فقدان یا کمبود آنزیم iduronidase-L-آلفا در آزمون سنجش آنزیم روی لکوسیت یا فیبروبلاست وجود موتاسیون ژنیتک 4 P16/3 DQ ≤ ۷۰ و سن بزرگتر مساوی ۵ سال به شرط scheie یا scheie hurler DQ ≤ ۷۰ و سن کمتر از ۵ سال به شرط نداشتن امکان پیوند (نداشتن دهنده) درمان با آنزیم ۱۲ ماه سپس ارزیابی شرایط پیوند DQ > ۷۰ با هر سن درمان با آنزیم به مدت ۱۲ ماه سپس ارزیابی تستهای عملکردی	بیماران بدحال وجود بیماری تهدید کننده حیات خانم های باردار و مادران شیرده حساسیت شدید دارویی	بیمارستان	حسب نظر پزشک، درمان با آنزیم به مدت ۱۲ ماه و سپس ارزیابی مجدد	با نظر پزشک حداکثر ۱ تا ۲ بار امکان پذیر است	بصورت هفتگی، با دوز ۱۰۰ (U/Kg) واحد / کیلوگرم	در صورت شرایط جسمانی مناسب پیوند مجدد با فواصل ۲ تا ۶ ماه	علائم بالینی شامل: درگیری های تنفسی، اختلالات عضلانی اسکلتی، درگیری قلبی عروقی، اختلالات گوارشی، اختلالات بینایی و شنوایی تستهای عملکردی نرمال شامل: EF بیشتر از ۵۶٪، تست پیاده روی ۶ دقیقه بیشتر از ۳۵۰ متر، FEV ₁ بیشتر از ۸۰٪، تست آپنه نرمال	

• تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill; 2001:3421-52.
2. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009; 123:19-29.
3. saudabery(2012)
4. Wraith JE, Alani SM. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Arch Dis Child* 1990;65:962-3.
5. Wraith EJ, Hopwood JJ, Fuller M, Meikle PJ, Brooks DA. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. *BioDrugs* 2005;19:1-7.
6. Nelson textbook of pediatrics-20th edition(2016)
7. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:489-506
8. Cimaz R, Vijay S, Haase C, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:196-202.
9. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem* 2001;47:2098-102.
10. Hall CW, Liebaers I, Di Natale P, Neufeld EF. Enzymatic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol* 1978;50:439-56.
11. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144:827
12. . Wang RY, Cambray-Forker EJ, Ohanian K, et al. Treatment reduces or stabilizes brain imaging abnormalities in patients with MPST and II. *Mol Genet Metab* 2009;98:406-11.
13. Valayannopoulos V, Boddaert N, Barbier V, Le Merrer M, Caillaud C, de Lonlay P. Cognitive and neuroradiological improvement in three patients with attenuated MPS I treated by laronidase. *Mol Genet Metab* 2010;100:20-3.
14. Pastores G, Arn P, Beck M, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2007;91:37-47.
15. Clarke L, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:229-40.

16. Tokic V, Barisic I, Huzjak N, Petkovic G, Fumic K, Paschke E. Enzyme replacement therapy in two patients with an advanced severe (Hurler) phenotype of mucopolysaccharidosis I. *Eur J Pediatr* 2007;7:727-33.
17. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007;90:171-80.
18. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type 1. *Am J Cardiol* 2006;98:416-8.
19. Tyłki-Szymanska A, Marucha J, Jurecka A, Syczewska M, Czartoryska B. Efficacy of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type 1 patients. *J Inher Metab Dis* 2010;33:151-7.
20. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004; 144:581-8.
21. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344:182-8.
22. Clarke L, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:229-40.
23. 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 (laronidase). *Pediatrics* 2007;120:e37-e-46.
24. Giugliani R, Muñoz Rojas V, Martins A, et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme®) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab* 2009;96:13-9.
25. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007;90:171-80.
26. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:17-21.
27. Soni S, Hente M, Breslin N, et al. Pre-stem cell transplantation enzyme replacement therapy in Hurler syndrome does not lead to significant antibody formation or delayed recovery of the endogenous enzyme post-transplant: a case report. *Pediatr Transplant* 2007;11:563-7.

28. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:531-5.

29. Bijarnia S, Shaw P, Vimpani A, et al. Combined enzyme replacement and haematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *J Paediatr Child Health* 2009;45:469-72. 92. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr* 2012; Epub ahead of print Jan 11.