

Ampliação do Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas para Mucopolissacaridose Tipo I

Nº 329
Janeiro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



Demandante: Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE

1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

2. INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose do tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica progressiva, de herança autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da alfa-L-iduronidase (IDUA), enzima codificada pelo gene IDUA. A IDUA é responsável pela clivagem dos resíduos de ácido idurônico dos glicosaminoglicanos (GAGs) heparan e dermatan sulfato. Na MPS I ocorre o acúmulo desses GAG parcialmente degradados no interior dos lisossomos e o aumento da sua excreção na urina [1]. Em consequência, os pacientes apresentam comprometimento dos sistemas respiratório, nervoso, musculoesquelético, gastrointestinal (fígado e baço) e cardiovascular, entre outros.

A MPS I está associada a três formas clássicas, que diferem entre si com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade do acometimento dos órgãos-alvo [1].

- Forma grave (síndrome de Hurler): os pacientes costumam ser diagnosticados até os 2 anos de idade, apresentar atraso de desenvolvimento cognitivo aparente entre os 14 e 24 meses e estatura geralmente inferior a 110 cm. A história clínica é dominada por problemas respiratórios: a maioria das crianças apresenta história de infecção de vias aéreas, otite média recorrente e rinorreia. É o fenótipo mais grave da MPS I [2], envolvendo ainda características faciais grosseiras, hepatoesplenomegalia, valvulopatia cardíaca, opacificação de córnea,



hidrocefalia e manifestações musculoesqueléticas, como rigidez, contraturas e disostose múltipla. O óbito ocorre geralmente durante a primeira década de vida por insuficiência cardíaca ou respiratória [3].

- Forma intermediária ou moderada (síndrome de Hurler-Scheie): esses pacientes costumam apresentar evidência clínica da doença entre os 3 e 8 anos de idade. A baixa estatura final é relevante, a inteligência pode ser normal, e a sobrevivência até a idade adulta é comum [3].

- Forma atenuada (síndrome de Scheie): a sintomatologia desses pacientes costuma iniciar-se entre os 5 e 15 anos de idade e progride de forma lenta. O curso clínico é dominado por problemas ortopédicos, e a altura final é normal ou quase normal, assim como o tempo de vida, o qual, entretanto, pode se mostrar reduzido pela doença cardíaca [3].

Essa classificação, embora bastante utilizada, é um tanto arbitrária, uma vez que existem pacientes que apresentam quadros mistos que sobrepõem manifestações das diferentes formas mencionadas, atualmente sendo considerado cada fenótipo como um espectro contínuo de uma mesma doença [4]. Dados mundiais sugerem que o fenótipo mais grave é o mais comum [4–6]. Contudo, dados latino-americanos sugerem que o fenótipo atenuado é o mais prevalente, e que a síndrome de Hurler corresponde a 31% dos casos diagnosticados nessa região [6–8].

A variabilidade clínica associada à MPS I é reflexo, em parte, da variação da atividade enzimática associada a diferentes genótipos: quadros mais graves estariam associados a uma menor atividade enzimática, o inverso ocorrendo nos quadros mais leves [3]. Segundo Pastores et al., os testes clínicos e bioquímicos, apesar de serem úteis para a confirmação do diagnóstico, podem não prever a gravidade da doença [3]. Fatores como a idade de início dos sintomas, a presença de duas mutações associadas à ausência de atividade enzimática (mutações nulas como p.Trp402Ter e p.Gln70Ter) e de características clínicas específicas (como giba e atraso no desenvolvimento) são utilizados para designar a doença grave (a síndrome de Hurler) de maneira mais precisa [3].

A incidência mundial da MPS I é bastante variável, sendo estimada entre 0,69 a 1,66 por 100.000 pessoas [1,4,5,9–12]; contudo, dados de triagem neonatal demonstraram que a incidência pode ser maior, variando entre 1:7.353 (estado de Washington, EUA) [13] e 1:14.567 (Missouri, EUA) [14]. Em estudo de Pastores et al. [3], no qual foram capturados



dados clínicos de pacientes com MPS I a fim de caracterizar a evolução natural da doença, a distribuição da MPS I entre os sexos masculino e feminino mostrou-se semelhante, como esperado para uma doença autossômica recessiva. A maioria dos pacientes registrados era de origem caucasiana [3].

Existem raros estudos epidemiológicos sobre a MPS I no Brasil. Segundo o registro brasileiro da doença, que faz parte de um registro internacional, em 2010 foram registrados 891 pacientes com MPS I em todo o mundo, sendo 82 no Brasil [15]. A Rede MPS Brasil cadastrou, entre 2004 e 2013, 197 pacientes brasileiros com MPS I [16]. Estudo brasileiro realizado em 2008 identificou 68 brasileiros vivos com MPS I naquele ano, estimando a prevalência mínima dessa doença no país em 1/2.700.000 habitantes [11]. Outro estudo brasileiro relatou 225 casos diagnosticados de MPS I entre 1982 e 2015 e, considerando o período entre 2000 e 2013, a prevalência da MPS I ao nascimento foi de 1/322.580 nascidos vivos [17].

Não existe tratamento curativo para a MPS I. A laronidase, IDUA recombinante, é uma enzima produzida em células de ovário de hamster chinês (células Chinese hamster ovary, CHO) e trata-se do fármaco disponível para o tratamento específico da MPS I.

A alternativa existente à terapia de reposição enzimática (TRE) é o transplante de células-tronco (TCTH) alogênico mieloablativo aparentado e não aparentado, indicado principalmente para pacientes com até dois anos e meio de idade e que apresentem quociente de inteligência (QI) acima de 70 [18,19]. É um procedimento associado a alta morbimortalidade, que parece ter resultados favoráveis também em desfechos neurológicos, ao contrário da TRE, que tem efeitos somente em desfechos não-neurológicos [20]. Desde 1980, o TCTH alogênico mieloablativo tem sido empregado como tratamento para a síndrome de Hurler, primeiramente utilizando medula óssea (TMO) e mais recentemente utilizando sangue de cordão umbilical [20]. O TCTH alogênico mieloablativo aumenta a expectativa de vida e causa melhora em muitas anormalidades sistêmicas, sendo recomendado para pacientes com até dois anos de idade [21,22]. Em relação ao TCHT aparentado, idealmente o doador não deve possuir mutações patogênicas no gene IDUA (ou seja, deve ser homocigoto normal) – entretanto, o uso de doadores heterocigotos pode ser considerado.

Apesar de haver indicação para TCTH alogênico mieloablativo, poucos pacientes ainda buscam este tratamento como modalidade terapêutica no Brasil, possivelmente devido a



desafios clínicos e logísticos desse procedimento, ou por atraso diagnóstico [7,19]. Frisa-se que não estão disponíveis na literatura ensaios clínicos comparando os efeitos da TRE com os do TCTH alogênico mieloablativo.

3. METODOLOGIA E ESTUDOS SELECIONADOS

A busca de evidências foi realizada no Pubmed utilizando a seguinte estratégia: "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] AND "Mucopolysaccharidosis I"[Mesh] OR ("Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND "Mucopolysaccharidosis I"[Mesh], limitado para estudos em humanos. O resultado foram 191 artigos, destes nenhum ensaio clínico, mas para a melhor tomada de decisão foram selecionados os estudos com maior número de pacientes e desfechos relevantes [22–33]. Além disso, foram avaliados dois relatos de casos brasileiros encontrados [34,35] e um estudo recente avaliando a implementação de um protocolo internacional para TCTH alogênico em pacientes com mucopolissacaridose [36]

4. RESULTADOS

O TCTH (alogênico mieloablativo) foi eficaz em reduzir a progressão de alguns desfechos em crianças com MPS I grave [22,27,28,37–39]. Entre os efeitos positivos dessa terapia encontram-se a diminuição da hepatoesplenomegalia, da opacificação de córnea e das complicações cardiopulmonares. Segundo Wraith et al. (2007), o TCTH parece não ter efeito sobre as anormalidades esqueléticas, sobre a valvulopatia cardíaca e no comprometimento ocular [20]. Segundo estudo de Fahnehjelm et al., entretanto, o TCTH alogênico parece reduzir, porém, não eliminar a opacificação de córnea [40].

O TCTH (alogênico mieloablativo) foi eficaz em reduzir a progressão de alguns desfechos em crianças com MPS I grave [22,27,28,37–39]. Entre os efeitos positivos dessa terapia encontram-se a diminuição da hepatoesplenomegalia, da opacificação de córnea e das complicações cardiopulmonares. Segundo Wraith et al. (2007), o TCTH parece não ter efeito sobre as anormalidades esqueléticas, sobre a valvulopatia cardíaca e no comprometimento



ocular [20]. Segundo estudo de Fahnehjelm et al., entretanto, o TCTH alogênico parece reduzir, porém, não eliminar a opacificação de córnea [40].

Os pacientes avaliados foram transplantados com idades variando entre 0,2 e 7,9 anos e foram seguidos por períodos igualmente variáveis, mas em geral superior a 5 anos [22–33]. Nos estudos brasileiros, os pacientes foram transplantados com idades de 2-4 anos em um estudo (n=3) [34] e 1,9 e 2,2 anos em outro (n=2) [35].

Apesar da heterogeneidade da doença tornar mais difícil a interpretação dos resultados, dados disponíveis demonstram os seguintes resultados:

A taxa de mortalidade relatada foi se reduzindo ao longo do tempo, de 49% de sobrevida em 2 anos num estudo de 1996 [25], a 77% em 3 anos [47] a 86% de sobrevida em 5 anos [31]. Vale relatar outro estudo publicado em 2017 e avaliando o TCTH alogênico nas MPSs (n=62 pacientes, MPS I n=56), cuja sobrevida global foi excelente (95,2%) e a vida livre de eventos (90,3%) com baixa toxicidade: 13,3% e 14,8% de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica, respectivamente [36].

Quanto à funcionalidade e qualidade de vida: a pontuação de uma escala que avalia comportamento adaptativo foi melhor em pacientes transplantados antes dos 2 anos de idade, quando comparados transversalmente a um grupo não transplantado [32]. A capacidade cognitiva, e não a idade, no transplante correlacionou-se significativamente com o nível adaptativo final. Outro estudo com 47 pacientes transplantados entre 6 e 44 meses não apresentou impacto significativo do tipo de transplante, número de transplantes, idade no transplante, tempo desde o transplante no funcionamento adaptativo; no entanto, indivíduos submetidos a TCTH em uma idade mais avançada relataram qualidade de vida física mais pobre. [49]

O TCTH diminui a fácies típica grosseira e hepatoesplenomegalia e melhora a audição;

As manifestações esqueléticas e a opacificação de córnea continuam a progredir na mesma velocidade em crianças que se submeteram ou não ao TCTH [39,41,42];

O grau de melhora nas complicações neurológicas após TCTH e a interrupção do declínio neurológico não está claro: alguns relatos demonstram melhora [43,44], enquanto outro não [37,45]. Em crianças que se submeteram a TCTH antes de evidência relevante de atraso no desenvolvimento (geralmente entre 12 e 18 meses de idade), esse tratamento parece lentificar o declínio cognitivo. Crianças com atraso cognitivo significativo antes da



realização do TCTH não demonstram correção do atraso já estabelecido. A hidrocefalia também é prevenida ou estabilizada [20,21,48]

Em indivíduos com MPS I e presença de variantes patogênicas sabidamente graves, o TCTH estabiliza e melhora a função miocárdica, com regressão da hipertrofia e normalização das dimensões das câmaras cardíacas [46]. Por este estudo, o TCTH não parece ter efeito na presença ou progressão do envolvimento valvular.

Houve normalização da atividade da IDUA e redução de GAG urinários nos estudos que avaliaram esses desfechos [22–33].

Em parte devido à maior longevidade após o TCTH, pacientes tratados desenvolvem rigidez articular em quadril e joelhos, síndrome do túnel do carpo, compressão medular e cifose tóracolombar progressiva [39].

TRE versus TCTH: Todos os pacientes com MPS I (incluindo os que não foram transplantados ou que tiveram falha do procedimento) podem apresentar benefícios por receber TRE, uma vez que esta pode melhorar a hepatomegalia, mobilidade articular e reduzir excreção de GAG urinários [50]. Já foi demonstrado que a TRE antes do TCTH é bem tolerada e pode melhorar a condição clínica pré-TCTH de alguns pacientes [51–54], desde que seu início não atrase a realização do TCTH[50]. Além disso, a TRE não causa nenhuma interferência em relação ao enxerto ou no sucesso do transplante [51–54].

TCTH precoce versus tardio: Os pacientes transplantados com < 2 anos de idade em geral tiveram melhores desfechos após o transplante [48] e menor incidência da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ou crônica [36]. Além disso, um intervalo mais curto entre o diagnóstico e o transplante influencia positivamente os resultados clínicos [47]. Assim, quando o transplante é realizado em idade precoce, parece que os resultados específicos para a MPS I podem ser melhores e com menos complicações relacionadas ao TCTH. Menor intervalo entre o diagnóstico e o transplante influencia positivamente os desfechos [47].



5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A morbi-mortalidade relacionada ao TCTH alogênico vem reduzindo-se progressivamente com o advento de novos protocolos, imunossuppressores, melhor seleção dos pacientes candidatos e doadores [36]. Além disso é válido salientar que a TRE intravenosa não atravessa a barreira hematoencefálica e deve ser realizada semanalmente por toda a vida, fatos que podem contribuir para considerar a TCTH como alternativa terapêutica.

Deste modo, o TCTH alogênico mieloablativo aparentado (preferencialmente com doadores homocigotos normais, ou seja, não portadores de mutações patogênicas no gene IDUA) e não aparentado parece ter um risco de morbi-mortalidade progressivamente menor ao passar dos anos e alguns efeitos positivos na MPS I, especialmente nos pacientes com idade de 2,5 anos ou menos. Uma vez que a média de idade ao diagnóstico para MPS I na população brasileira é de aproximadamente 6 anos [55] e que há consenso sobre benefícios do TCTH se realizado até 3 anos de idade, o TCTH alogênico está indicado até 3 anos de idade.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária do plenário do dia 06/12/2017, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação do transplante de Células – Tronco Hematopoiéticas para MPS Tipo I. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 310/2017.



7. DECISÃO

PORTARIA Nº 8, DE 24 DE JANEIRO DE 2018

Torna pública a decisão de ampliar a indicação do procedimento de transplante de células tronco-hematopoéticas alogênicas, para incluir o tratamento da mucopolissacaridose tipo I, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Ampliar a indicação do procedimento de transplante de células tronco-hematopoéticas alogênicas, para incluir o tratamento da mucopolissacaridose tipo I, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/> .

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



8. REFERÊNCIAS

1. Neufeld EF MJ. The Mucopolysaccharidoses. In: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editor. New York: McGraw-Hill Professional; 2014.
2. Soliman OII, Timmermans RGM, Nemes A, Vletter WB, Wilson JHP, ten Cate FJ, et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30: 750–757.
3. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JTR, Guffon N, Kaplan P, 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.
4. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3: 24.
5. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997;101: 355–358.
6. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014;16: 759–765.
7. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kuijck M, Ospina S, Cabello JF, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34: 1029–1037.
8. Dornelles AD, de Camargo Pinto LL, de Paula AC, Steiner CE, Lourenço CM, Kim CA, et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network. *Genet Mol Biol*. 2014;37: 23–29.
9. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet*. 1990;85: 389–390.
10. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281: 249–254.
11. Boy R, Schwartz IVD, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. *J Med Ethics*. 2011;37: 233–239.
12. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28: 1011–1017.
13. Elliott S, Buroker N, Cournoyer JJ, Potier AM, Trometer JD, Elbin C, et al. Pilot study of newborn screening for six lysosomal storage diseases using Tandem Mass Spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2016;118: 304–309.
14. Hopkins PV, Campbell C, Klug T, Rogers S, Raburn-Miller J, Kiesling J. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr*. 2015;166: 172–177.



15. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 2012;171: 911–919.
16. Federhen A, de Cássia Cascaes Batista C, Burin M, Leistner-Segal S, Matte U, Rafaelli C, et al. MPS I and MPS II: Minimal estimated incidence in Brazil and comparison to the rest of the world. *Mol Genet Metab.* 2015;114: S43.
17. Giugliani R, Federhen A, Michelin-Tirelli K, Riegel M, Burin M. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. *Genet Mol Biol.* 2017;40: 31–39.
18. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009;123: 19–29.
19. Giugliani R, Federhen A, Rojas MVM, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* 2010;33: 589–604.
20. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, 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: e37–46.
21. Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29: 413–420.
22. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child.* 1997;76: 92–99.
23. Hopwood JJ, Vellodi A, Scott HS, Morris CP, Litjens T, Clements PR, et al. Long-term clinical progress in bone marrow transplanted mucopolysaccharidosis type I patients with a defined genotype. *J Inherit Metab Dis.* 1993;16: 1024–1033.
24. Whitley CB, Belani KG, Chang PN, Summers CG, Blazar BR, Tsai MY, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet.* 1993;46: 209–218.
25. Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD, et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood.* 1996;87: 4894–4902.
26. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, 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: 2601–2608.
27. Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. 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.



28. Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med.* 2004;350: 1960–1969.
29. Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14: 485–498.
30. Moreau J, Brassier A, Amaddeo A, Neven B, Caillaud C, Chabli A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab.* 2015;116: 275–280.
31. Ghosh A, Miller W, Orchard PJ, Jones SA, Mercer J, Church HJ, et al. Enzyme replacement therapy prior to haematopoietic stem cell transplantation in Mucopolysaccharidosis Type I: 10 year combined experience of 2 centres. *Mol Genet Metab.* 2016;117: 373–377.
32. Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C, Krivit W, Shapiro EG. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27: 290–296.
33. Shapiro EG, Rudser K, Ahmed A, Steiner RD, Delaney KA, Yund B, et al. A longitudinal study of emotional adjustment, quality of life and adaptive function in attenuated MPS II. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;7: 32–39.
34. Lange MC, Teive HAG, Troiano AR, Bitencourt M, Funke VAM, Setúbal DC, et al. Bone marrow transplantation in patients with storage diseases: a developing country experience. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64: 1–4.
35. Saute JAM, de Souza CFM, de Oliveira Poswar F, Donis KC, Campos LG, Deyl AVS, et al. Neurological outcomes after hematopoietic stem cell transplantation for cerebral X-linked adrenoleukodystrophy, late onset metachromatic leukodystrophy and Hurler syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74: 953–966.
36. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, Borrill RE, Coussons M, Mercer J, et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21: 1106–1109.
37. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood.* 2015;125: 2164–2172.
38. Guffon N, Souillet G, Maire I, Straczek J, Guibaud P. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr.* 1998;133: 119–125.
39. Clarke LA. Mucopolysaccharidosis Type I. University of Washington, Seattle; 2016; Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>
40. Fahnehjelm KT, Törnquist A-L, Malm G, Winiarski J. Ocular findings in four children with mucopolysaccharidosis I-Hurler (MPS I-H) treated early with haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84: 781–785.



41. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop.* 2004;24: 97–101.
42. Taylor C, Brady P, O'Meara A, Moore D, Dowling F, Fogarty E. Mobility in Hurler syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2008;28: 163–168.
43. Munoz-Rojas M-V, Vieira T, Costa R, Fagondes S, John A, Jardim LB, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am J Med Genet A.* 2008;146A: 2538–2544.
44. Valayannopoulos V, Boddart 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: 20–23.
45. Eisengart JB, Rudser KD, Tolar J, Orchard PJ, Kivisto T, Ziegler RS, et al. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome. *J Pediatr.* 2013;162: 375–80.e1.
46. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;92: 882–886.
47. Boelens JJ, Rocha V, Aldenhoven M, Wynn R, O'Meara A, Michel G, et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15: 618–625.
48. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10: e1.
49. Kunin-Batson AS, Shapiro EG, Rudser KD, Lavery CA, Bjoraker KJ, Jones SA, et al. Long-Term Cognitive and Functional Outcomes in Children with Mucopolysaccharidosis (MPS)-IH (Hurler Syndrome) Treated with Hematopoietic Cell Transplantation. *JIMD Rep.* 2016;29: 95–102.
50. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme Replacement Therapy and/or Hematopoietic Stem Cell Transplantation at diagnosis in patients with Mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6: 55.
51. Grewal SS, Wynn R, Abdenur JE, Burton BK, Gharib M, Haase C, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med.* 2005;7: 143–146.
52. Cox-Brinkman J, Boelens J-J, Wraith JE, O'meara A, Veys P, Wijburg FA, 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.
53. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, Whitley CB, Shapiro EG, Charnas L, et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41: 531–535.



54. Wynn RF, Mercer J, Page J, Carr TF, Jones S, Wraith JE. Use of enzyme replacement therapy (Laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients. *J Pediatr.* 2009;154: 135–139.

55. Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, Boy R, Ferraz V, de Paula A, Kim C, Acosta A, Giugliani R. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A.* 2008 Jul 1;146A(13):1741-7.