

# Tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I con trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado: informe del primer caso exitoso en Colombia

Treatment of mucopolysaccharidosis I with cord blood stem cell transplantation of unrelated donor: report of first successful case in Colombia

Maria A. Acosta-Aragón PhD<sup>1</sup>, Álvaro Narváez-Gómez MD<sup>2</sup>,  
Oscar Ramirez-Wurttemberg MSc<sup>3</sup>

**Resumen:** se presenta el primer caso exitoso en Colombia de trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical no relacionadas, en un niño de 30 meses de edad con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I. El paciente fue recibido a los seis meses de edad por presentar signos y síntomas típicos de la enfermedad, por lo que se realizó confirmación diagnóstica por bioquímica y se determinó la mutación genética. Se inició terapia de reemplazo enzimático con laronidasa a los 13 meses de edad y se llevó a cabo un trasplante de sangre de cordón umbilical de un donante no emparentado a los 30 meses, alcanzando una supervivencia superior a los tres años con mejoría en el neurodesarrollo y cambios fenotípicos marcados, sin evidencia de cifosis, macrocefalia y macroglosia, entre otros. El control ecocardiográfico actual es normal, sin manejo farmacológico, evidencia de cifosis, macrocefalia o macroglosia. Como se reporta en la literatura, el trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado es una alternativa efectiva y segura en el tratamiento de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Mucopolisacaridosis I, terapia de reemplazo enzimático, trasplante de células madre de sangre del cordón umbilical, iduronidasa, enfermedad injerto contra huésped.

<sup>1</sup>Médica, MSc en Biología, PhD en Genética de Poblaciones Humanas y Genética forense. Docente Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. Correo electrónico: morin1924@gmail.com

<sup>2</sup>Médico, Especialista en Pediatría y Administración Hospitalaria. Docente, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

<sup>3</sup>Médico, Especialista en Pediatría y Onco-Hematología pediátrica, MSc en Epidemiología. Coordinador Unidad de Trasplante de Médula Ósea Pediátrica, Centro Médico Imbanaco de Cali S.A. Cali, Colombia. Correo electrónico: oramirez1167@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores recibieron apoyo editorial en la preparación de este manuscrito de CER Consulting Services financiado por Genzyme de Colombia Ltda.; sin embargo, los autores son totalmente responsables de todos los contenidos y las decisiones editoriales y no recibieron apoyo financiero u otra forma de compensación relacionada con el desarrollo de la publicación.

Medicina & Laboratorio 2015; 21: 445-454

Módulo 21 (Casos clínicos), número 15. Editora Médica Colombiana S.A. 2015<sup>®</sup>

Recibido el 15 de septiembre de 2015; aceptado el 14 de octubre de 2015

**Abstract:** Here we present the first successful case in Colombia of transplantation of unrelated cord blood stem cell transplantation in a 30-month-old boy diagnosed with mucopolysaccharidosis type I. Patient was received at the age of six months showing typical signs and symptoms of the disease. Biochemical diagnosis was confirmed and the genetic mutation was determined. Patient began enzyme replacement therapy with laronidase at the age of 13 months and, at the age of 30 months he underwent cord blood stem cell transplantation. The boy reaching more than three years of survival with neurologic progression with marked phenotypic changes, decrease of coarse facies, active, walking without help, with normal echocardiography results without medication, no evidence of kyphosis, macrocephaly and macroglossia. In this case, it is evident that transplantation of unrelated hematopoietic stem cells from cord blood is an effective and safe alternative in treating Hurler syndrome.

**Keywords:** Mucopolysaccharidosis I, enzyme replacement therapy, cord blood stem cell transplantation, iduronidase, graft vs host disease.

**Acosta-Aragón MA, Narváez-Gómez A, Ramirez-Wurtemberg O.** Tratamiento de mucopolisacari- dosis tipo I con trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado: informe del primer caso exitoso en Colombia. *Medicina & Laboratorio*. 2015; 21: 445-454.

La mucopolisacari- dosis tipo I (enfermedad de Hurler) es un trastorno progresivo, multisistémico, causado por la deficiencia de la hidrolasa  $\alpha$ -L-iduronidasa, que conduce a la acumulación generalizada de los glicosaminoglicanos dermatán y heparán sulfato en todos los órganos [1]. Este síndrome es un trastorno autosómico recesivo que presenta una incidencia aproximada de 1 en 100.000 nacidos vivos [2] y que se encuentra subdividido clínicamente en tres tipos: el síndrome de Hurler (severo), el síndrome de Scheie (leve) y el síndrome de Hurler/Scheie (intermedio). Se cree que la presencia de múltiples alelos mutantes en el locus de la  $\alpha$ -L-iduronidasa, mapeado en el cromosoma 4p16.3, produce el amplio espectro de fenotipos clínicos [3].

El fenotipo severo de la mucopolisacari- dosis tipo I se caracteriza principalmente por deterioro neurocognitivo progresivo, hidrocefalia, cardiopatía y compromiso de la vía aérea, síntomas que conllevan a la disminución en la expectativa de vida. Esta enfermedad conduce especialmente a un compromiso cerebral, dado que la terapia de reemplazo enzimático utilizada para el tratamiento de esta enfermedad no penetra la barrera hematoencefálica de forma efectiva [4], por lo que no tiene mayores efectos sobre el sistema nervioso central. Por su parte, el trasplante de células madres hematopoyéticas ha demostrado tener éxito en la mejoría de la supervivencia y en la detención del deterioro neurocognitivo en estos pacientes, aunque el mecanismo por el cual se logra este efecto todavía no es bien entendido.

Desde 1980 se han realizado más de 500 trasplantes de médula ósea cuyos resultados demuestran el retraso en la progresión de la enfermedad y la mejoría en la supervivencia [5]. No obstante, en general, la proporción de niños con hermanos biológicos con suficiente histocompatibilidad entre sí para un trasplante es bajo, por lo que ha sido de gran importancia encontrar otras fuentes celulares para expandir la utilidad de esta terapia. La sangre placentaria o de cordón umbilical de donante no relacionado es una fuente alternativa de células madre hematopoyéticas para los pacientes que no tienen un donante intrafamiliar, donde una de las principales opciones es el uso de aquellas almacenadas en bancos públicos [6]. En este manuscrito se presenta el primer caso en Colombia de un niño con mucopolisacari- dosis tipo I en el

cual el trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado fue exitoso en el tratamiento de la enfermedad.

## Caso clínico

### Información del paciente

Niño de seis meses de edad remitido por Pediatría para evaluación por Genética Clínica por sospecha de mucopolisacaridosis. El paciente fue producto del segundo embarazo de una madre de 37 años, el cual transcurrió con amenazas de aborto y de parto prematuro y que fue interrumpido por cesárea a las 38 semanas debido a la presencia de oligohidramnios. El recién nacido presentó un peso de 2.990 g, talla de 45 cm, puntaje de Apgar de 10-10-10 e ictericia neonatal transitoria. Dentro de los antecedentes maternos se encontró que el primer embarazo concluyó en aborto espontáneo a las ocho semanas; además, se reportó consanguinidad en tercer grado con el padre de 47 años, pero no casos de mucopolisacaridosis en la familia.

A los dos meses y medio de edad se le diagnosticó miocardiopatía dilatada de probable etiología viral con hipertensión pulmonar, disfunción ventricular izquierda severa e insuficiencia mitral leve. Desde entonces el paciente recibió tratamiento permanente con furosemida, espironolactona, catapresan y digoxina. El niño requirió hospitalización en seis oportunidades por bronquiolitis o neumonía, y a los seis meses de edad ya se evidenciaba cifosis tóraco-lumbar, facies toscas y retardo en el desarrollo sicomotor.

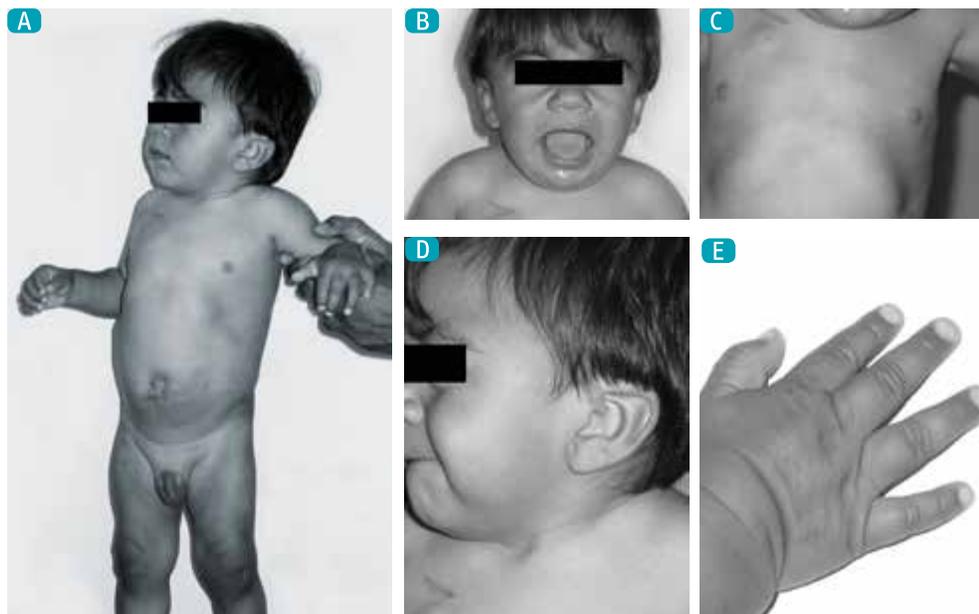
### Hallazgos clínicos

En el examen físico se encontró un paciente normocéfalo, con rasgos toscos, hipertricosis generalizada, proptosis, pestañas rectas y largas, cejas gruesas y dispersas, sinofridia, opacidad comeal, filtrum largo, encías gruesas, cuello corto y macroglosia. Además, presentaba escoliosis, cifosis dorso-lumbar acentuada y manos ligeramente cortas. En la evaluación cardiopulmonar se encontró soplo sistólico grado II/IV, estertores y crépitos. Así mismo, registraba hepatomegalia a 4 cm aproximadamente por debajo de la reja costal derecha, bazo palpable e hidrocele derecho. El examen neurológico reveló hipotonía y reflejo flexor bilateral de Babinski.

### Evaluación diagnóstica

El examen radiológico reveló incurvación cifótica dorso-lumbar con vértice en L1, cuyo cuerpo vertebral mostraba disminución en el 30% de su tamaño con respecto al resto de las vértebras dorsales y lumbares. Las vértebras lumbares presentaban deformidad moderada por «rafilamiento» (*beaking*) de su pared anterior (véanse figuras 1 y 2). En la polisomnografía se reportaron apneas de predominio central, frecuentes ronquidos, bruxismo y mioclonías nocturnas.

Se realizó el estudio bioquímico de mucopolisacaridosis I que confirmó la presencia de glicosaminoglicanos en la orina, niveles muy bajos de actividad de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa (0,18 pmol/hora en disco de 1,2 mm) y actividad en leucocitos de 0,127 nmol/mg proteína/hora. El estudio de secuenciación del ADN mostró una mutación homocigota G979C en el exón 8, responsable del cambio de una alanina por una prolina en la posición 327 de la proteína  $\alpha$ -L-iduronidasa.



**Figura 1.** Paciente masculino de seis meses de edad con síndrome de Hurler. Obsérvense las características propias de la enfermedad: talla corta, cuello corto y disostosis múltiple (A), facies toscas, macroglosia y filtrum largo (B), pabellones auriculares de implantación baja (C), pectum carinatum con prominencia de las dos últimas costillas (D) y braquidactilia (E). Además de esto, el paciente presentaba cifosis, giba tóraco-lumbar e hirsutismo.

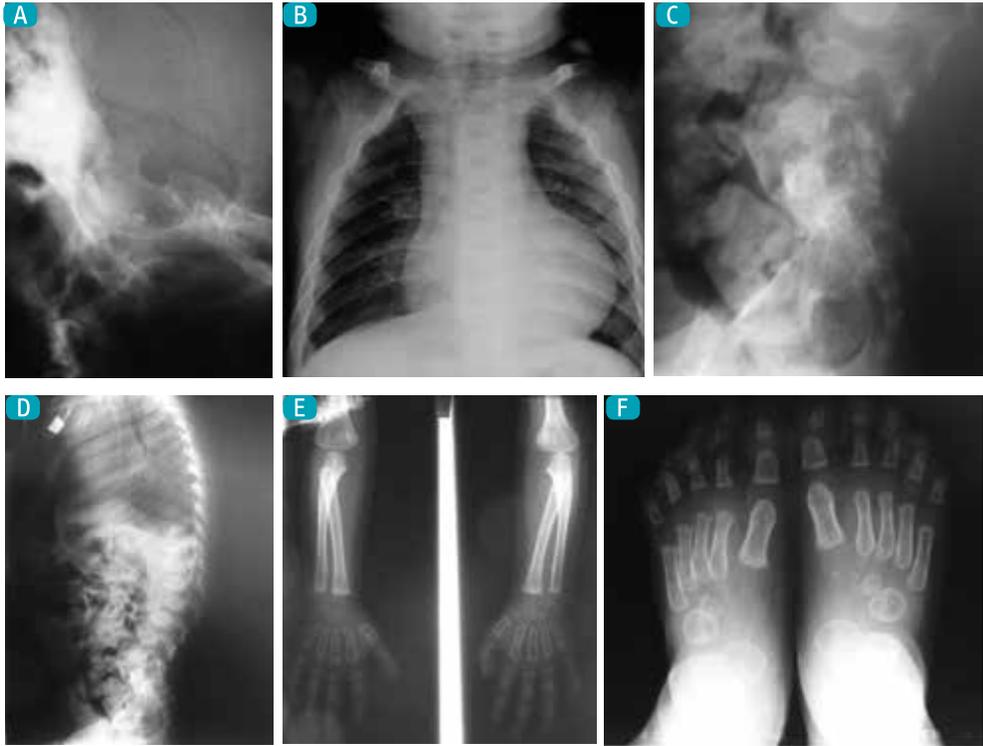
## Evolución

A los 13 meses de edad se inició terapia de reemplazo enzimático con laronidasa 0,58 mg/Kg/semana, alcanzando una notable mejoría en los niveles de eliminación de glicosaminoglicanos urinarios, disminución de la hepatomegalia y de la frecuencia y severidad de los problemas cardiorespiratorios. En este punto ya se observaba el compromiso neurológico en el paciente que incluía comportamiento autista severo.

En los meses siguientes se evidenció mejoría en la miocardiopatía dilatada (ecocardiograma con fracción de eyección del 61%) y se controló con medicamentos la insuficiencia tricúspidea. Se realizó tonsilectomía y adenoidectomía por hipertrofia severa de las amígdalas con obstrucción parcial de la vía aérea; además, se insertaron tubos ventilatorios en las membranas timpánicas. En la evaluación auditiva se encontró reflejo acústico ausente, timpanograma aplanado y los potenciales evocados auditivos mostraron hipoacusia de grado moderado en oído derecho en frecuencias altas.

## Intervención terapéutica

Se identificó un injerto de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado con compatibilidad HLA de 5/6,  $9,5 \times 10^7$  células nucleadas totales y  $2,5 \times 10^5$  células CD34<sup>+</sup> por kilogramo de peso del paciente y se gestionó y obtuvo la aprobación por parte del comité de ética institucional y el consentimiento informado de los padres para realizar el trasplante. Se inició período de acondicionamiento de la intensidad reducida que incluyó alemtuzumab, fludarabina,



**Figura 2.** Hallazgos radiológicos en paciente masculino de seis meses de edad con síndrome de Hurler. Obsérvese silla turca en forma de «J» (A), cardiomegalia (B), vértebras con severa deformidad anterior en pico y listesis anterior de L5 sobre S1 (C), osteopenia generalizada, retrolistesis de L1, deformidad de los cuerpos vertebrales más notoria a nivel lumbar con «pico» en el tercio medio (D), huesos de manos anchos e irregulares, especialmente en la metáfisis y deformidad de los metacarpios segundo a quinto con «pico» posterior (E); además, talo varo bilateral, deformidad bilateral en «pico» del tercio posterior del segundo y tercer metatarsianos (F).

busulfán y melfalán, profilaxis de la enfermedad de injerto contra hospedero con ciclosporina y un curso corto de metotrexato. La terapia de reemplazo enzimático continuó con laronidasa por dos ciclos adicionales y el paciente fue llevado a trasplante a los 25 meses de edad.

## Seguimiento y resultados

Se presentaron las complicaciones propias del trasplante que incluyeron mucositis, pancitopenia, emesis y rechazo de la vía oral. Se realizó carga viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; del inglés, *Polymerase Chain Reaction*) en la que se evidenció reactivación del citomegalovirus (el paciente fue positivo para citomegalovirus antes del trasplante), por lo que fue tratado con ganciclovir. Además, se presentó neumonía, que se resolvió sin mayores complicaciones, y aumento gradual de la tensión arterial de difícil manejo con medicamentos orales y que se controló finalmente con labetalol.

En el día 27 posterior a la infusión celular se logró mantener el recuento de neutrófilos superior a  $500/\text{mm}^3$  y en el día 35 el recuento de plaquetas se encontraba por encima de  $20.000/\text{mm}^3$ , alcanzando un recuento superior a  $50.000$  en el día 38.

En el día 65 postrasplante el paciente presentó cólico abdominal, deposiciones blandas que se transformaron en diarreas y vómito persistente. Se realizó una endoscopia digestiva alta que mostró congestión severa y edema de la mucosa gástrica, con ulceración incipiente. El estudio histopatológico reveló cuerpos apoptóticos y fue negativo para el citomegalovirus por inmunohistoquímica, lo que confirmó el diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped aguda, estadio I intestinal, grado II global. Se inició tratamiento con prednisona, con respuesta aceptable que comenzó a ser evidente alrededor de las 48 horas de iniciada.

Alrededor del día 79 del trasplante se presentó hipogammaglobulinemia severa por lo que fue necesario realizar reemplazo con inmunoglobulina.

En el día 100 después del trasplante el quimerismo donante receptor se encontró en una proporción del 30%:70%, quimerismo mixto pero en ascenso comparado con el que fue realizado el día 30. El resultado de la  $\alpha$ -L-iduronidasa en leucocitos fue de 5,20 nmol/mg proteína/hora demostrando una notable recuperación de la actividad enzimática postrasplante; sin embargo, el recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> en esta evaluación fue muy bajo (24 células/ $\mu$ L).

Al año del trasplante el paciente presentaba un cuadro diarreico persistente moderado y el quimerismo se encontró en proporciones similares a las del día 100. Se realizó una colonoscopia con hallazgos sugestivos de enfermedad de injerto contra huésped crónica que fue tratada con prednisona, con respuesta completa y rápida, medicamento que se continuó por alrededor de seis meses y que fue suspendido gradualmente.

Al tercer año postrasplante se observó progresión neurológica, cambios fenotípicos marcados con disminución de las facies características de la enfermedad, paciente activo que camina sin ayuda, aún sin desarrollo del lenguaje, con control ecocardiográfico normal sin medicamentos, sin evidencia de cifosis, macrocefalia y macroglosia, con persistencia leve de la opacidad corneal sin progresión y sin evidencia de enfermedad de injerto contra huésped crónica activa.

El representante legal del paciente dio su consentimiento informado para la publicación de la información acá descrita y el material fotográfico publicado.

## Discusión

Este es el primer caso de tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I con trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado. Aunque el diagnóstico clínico del paciente se realizó a los seis meses de edad, por debajo del promedio que se reporta en los registros de pacientes con la misma enfermedad (10 meses de edad; rango 2-82 meses) [7], el trasplante se realizó dos años después debido a las características del sistema de salud y al temor que suscitaba en los padres el procedimiento.

El diagnóstico temprano mediante la confirmación bioquímica y la documentación de la mutación genética permitió en este caso el inicio de terapia de reemplazo enzimático a los 13 meses de edad, controlando así el progreso de los signos y los síntomas que se presentan típicamente

en el síndrome de Hurler no tratado. En los pacientes sin tratamiento se presenta disostosis múltiple progresiva y deformidades esqueléticas antes de terminar el segundo año de vida [1]; se observa deformidad de la reja costal con prominencia de las dos últimas costillas, cifosis tóraco-lumbar, tórax asimétrico, esternón prominente, macrocefalia, subluxación de caderas, deformidad en el valgo de las rodillas y contracturas en flexión en diversas articulaciones. A partir de los 12 meses aparecen los rasgos faciales toscos y las anomalías esqueléticas ya se expresan totalmente [1,8]. De acuerdo con la descripción de Cleary and Wraith (1995) [8] el signo que se encuentra con mayor frecuencia es la cifosis tóraco-lumbar, que en el paciente del caso presentado fue evidente al examen físico y que en conjunto con otros signos y síntomas permitieron realizar el diagnóstico clínico de mucopolisacaridosis I, que fue confirmado posteriormente mediante pruebas bioquímicas y genéticas.

La fisiopatología del compromiso cerebral aún no se ha descrito adecuadamente y se supone que la acumulación del sustrato conduce a la hidrocefalia y a la atrofia cerebral progresiva que también pudiera contribuir en los efectos a largo plazo como la apnea del sueño, el compromiso de la vía aérea y otros problemas generales de salud [9]. En el paciente presentado, a los 13 meses de edad, antes del inicio de la terapia de reemplazo enzimático, ya se observaba el compromiso neurológico que incluía comportamiento autista severo.

Desafortunadamente no hay muchas opciones de tratamiento curativo disponibles para esta enfermedad genética, especialmente para su efecto más incapacitante que es el declive neurocognitivo. En estudios realizados con terapia de reemplazo enzimático con la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa recombinante humana se ha descrito una mejoría clínica notable en el 94% de los pacientes después de la semana 52 de tratamiento en dosis semanales de 100 U/Kg (0,58 mg/Kg). Los niveles de glicosaminoglicanos urinarios disminuyeron en el 50% de los pacientes en la semana 13, la hepatomegalia disminuyó en el 69,5% de los pacientes y la hipertrofia ventricular izquierda disminuyó del 53% al 17%. Los estudios de sueño mostraron mejoría del índice apnea/hipoapnea [10].

En el caso presentado se observó que, efectivamente, después de iniciar el tratamiento con terapia de reemplazo enzimática, el paciente presentó mejoría en algunos de los marcadores de la enfermedad, la excreción urinaria de glicosaminoglicanos disminuyó, al igual que la hepatomegalia y la severidad de los problemas cardiorespiratorios; sin embargo, se evidenció que la enzima no fue efectiva en la prevención del compromiso del sistema nervioso central, dado que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Por el contrario, se ha reportado en la literatura que el trasplante de médula emparentado compatible detiene el deterioro neurocognitivo y aumenta la supervivencia de estos pacientes, por lo que en este momento se considera como la terapia de elección, que se debe realizar idealmente antes de los 2,5 años de edad [10].

En 1989, Gluckman y colaboradores [11] realizaron el primer trasplante con células madres hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical emparentadas para el tratamiento de un niño con anemia de Fanconi, demostrando que era posible recuperar la hematopoyesis con el uso de células madres hematopoyéticas existentes en sangre de cordón umbilical. De allí, se ha ido expandiendo cada vez más el uso de esta fuente celular como alternativa de trasplante para los pacientes que no tienen hermano compatible. Tanto la mortalidad relaciona-

da con el trasplante como la probabilidad del prendimiento del injerto han mejorado con el tiempo, llegando a sobrevividas de hasta siete años y del 90% con el injerto funcionante [12].

El estudio de trasplante de sangre de cordón (COBLT, del inglés, *Cord Blood Transplantation Study*) en pacientes con enfermedades lisosomales realizó un seguimiento a 69 pacientes ente 1999 y 2004, demostrando una supervivencia al año del 72% [13]. Posteriormente, en otro estudio de seguimiento a un grupo de 159 pacientes trasplantados con sangre de cordón umbilical de donante no emparentado, 45 presentaban el síndrome de Hurler, el 41,5% de estos con un estado funcional bajo (Lansky inferior a 80%). Los resultados de sobrevida a los cinco años de los pacientes con síndrome de Hurler fueron del 74,5%, con una curva de sobrevida que se estabilizó alrededor del segundo año postrasplante [14].

Entre 1995 y 2007 se realizó el seguimiento de 258 niños con síndrome de Hurler trasplantados con diferentes fuentes de células hematopoyéticas. La incidencia acumulada de enfermedad del injerto contra el huésped aguda fue del 25% y crónica del 16% a los cinco años. En este mismo tiempo se reportó una sobrevida global del 74% y la sobrevida libre de eventos fue superior en el trasplante con hermano compatible (81%) frente al trasplante de sangre de cordón umbilical (68%). De forma llamativa, el quimerismo total del donante y la normalización de los niveles enzimáticos fue superior para la sangre de cordón umbilical (92% y 98%, respectivamente) comparado con otras fuentes celulares (69% y 59%, respectivamente) [5].

Es importante resaltar que el diagnóstico temprano del síndrome de Hurler es definitivo en el éxito de la intervención terapéutica, que depende fundamentalmente de la agudeza clínica del médico pues no existe un tamizaje neonatal obligatorio para esta enfermedad. El trasplante de células hematopoyéticas se considera el tratamiento de elección y existe evidencia que soporta que las células procedentes de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado son adecuadas. No obstante, aún se requiere documentar los efectos a largo plazo del procedimiento y sus beneficios. Actualmente, la mayoría de los pacientes que han sido diagnosticados tardíamente reciben un tratamiento direccionado a los síntomas progresivos con la terapia de reemplazo enzimático y no se ofrece la posibilidad del trasplante.

## Conclusiones

En este manuscrito se presentó el primer caso con diagnóstico de síndrome de Hurler confirmado antes de cumplir el primer año de vida, con inicio temprano de terapia de reemplazo enzimático y posterior trasplante de células de cordón de donante no relacionado publicado como exitoso hasta la fecha en Colombia. En general el trasplante se consideró efectivo para todas las manifestaciones de esta enfermedad excepto para la disostosis múltiple y la opacidad corneal. Como se describió anteriormente, en el caso presentado, el paciente ya acumula una sobrevida superior a tres años con progresión neurológica, cambios fenotípicos marcados con disminución de las facies características, activo, que camina sin ayuda, con control ecocardiográfico normal sin medicamentos, sin evidencia de cifosis, macrocefalia y macroglosia, que demuestra que el trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado es, en definitiva, una alternativa efectiva y segura para el tratamiento de esta enfermedad.

## Bibliografía

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, et al., eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease* (ed 8a). Nueva York, Estados Unidos: McGraw-Hill; 2001: 3421-3452.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-254.
3. Scott HS, Ashton LJ, Eyre HJ, Baker E, Brooks DA, Callen DF, et al. Chromosomal localization of the human alpha-L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 802-807.
4. Dickson P, McEntee M, Vogler C, Le S, Levy B, Peinovich M, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy: successful treatment of brain disease via the cerebrospinal fluid. *Mol Genet Metab* 2007; 91: 61-68.
5. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtil D, Ruggeri A, Defor T, Wynn R, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood* 2013; 121: 3981-3987.
6. 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.
7. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, 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.
8. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr* 1995; 84: 337-339.
9. 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.
10. 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.
11. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321: 1174-1178.
12. Eapen M, Ahn KW, Orchard PJ, Cowan MJ, Davies SM, Fasth A, et al. Long-term survival and late deaths after hematopoietic cell transplantation for primary immunodeficiency diseases and inborn errors of metabolism. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1438-1445.
13. Martin PL, Carter SL, Kernan NA, Sahdev I, Wall D, Pietryga D, et al. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 184-194.
14. Prasad VK, Mendizabal A, Parikh SH, Szabolcs P, Driscoll TA, Page K, et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood* 2008; 112: 2979-2989.

