

Lysosomale stapelingsziekten: Klinische presentatie en behandeling.

Samenvatting:

Lysosomale stapelingsziekten vormen een belangrijke groep van stofwisselingsziekten. Zij omvatten diverse enzymdefecten die aanleiding geven tot verschillende klinische afwijkingen met een aantal gemeenschappelijke kenmerken: tot uiting komen in de eerste levensjaren of later; progressieve evolutie naar een ernstige invaliderende ziekte-toestand; multi-orgaan aantasting en vroegtijdig overlijden. Skeletafwijkingen en aantasting van het bewegingsapparaat vormen een belangrijk onderdeel van de kliniek bij deze ziekten, zodat orthopedische chirurgen, reumatologen en radiologen met een bijzondere interesse voor botpathologie op de hoogte dienen te zijn van het bestaan van deze ziekten. Recente vooruitgang in de behandeling van enkele van deze ziekten verhoogt de nood tot een vroegtijdige diagnose: op dit ogenblik berust dit volledig op de alerte clinicus die de juiste diagnostische onderzoeken aanvraagt.

Trefwoorden:

Storage disorders; lysosome, Gaucher, Fabry, mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy.

“Een peuter van 2 jaar wordt aangeboden op de consultatie orthopedie met de klacht dat hij zijn handjes niet meer tot een vuist kan maken. De moeder klaagt dat het gedrag van haar kind recent veranderd is: hij is lastig en hyperactief. Heeft dat afwijkend gedrag iets te maken met de verstijving van de gewrichten in de handjes?”

“ Een joodse man van 37 jaar wordt opgenomen wegens een aseptische necrose van de heupkop. Hij kloeg al jaren van pijnen in de onderste ledematen. Een routine bloedbeeld toont een ernstige thrombopenie, een leucopenie en een anemie.”

“ Een vrouw van 45 jaar wordt gezien op de raadpleging neurologie met een verhaal van Transient Ischemic Attacks (TIA's), een consult rheumatologie wordt gevraagd daar zij vanaf de leeftijd van 12 jaar een “brandende pijn” vertoont ter hoogte van de handen en voeten waarvoor de neurologen geen verklaring hebben.”

De orthopedist of rheumatoloog die geconfronteerd wordt met een bovenstaande problematiek dient verder te denken dan zijn/haar vakgebied: het betreft hier namelijk ziekten die multiple organen aantasten en een progressief verloop vertonen; het basisdefect ligt in de stofwisseling en meer specifiek in het lysosoom. Bovenstaande voorbeelden zijn typische klinische presentaties van lysosomale stapelingsziekten.

Inleiding:

Lysosomen (De Duve, ICP, Brussel) zijn cellulaire organellen die betrokken zijn in de normale vertering van zowel intra- als extracellulaire (complexe) chemische bestanddelen die verwijderd moeten worden uit, of binnenkomen in de cel ; zij zijn begrensd door een membraan dat in staat is om een lager pH in het lysosomale compartiment te handhaven ten opzichte van het omringende cytosol. De inhoud ervan bestaat uit een groep enzymen (zure hydrolases) die grote moleculen (suikers, aminozuren, lipiden) “verteren”, zodat ze kunnen (her-)gebruikt worden in diverse metabolische banen.

Het enzym-inhoud van de lysosomen is zeer verscheiden in de verschillende weefsels en hangt af van de specifieke noden van deze weefsels en hun metabolisme: dit verklaart, naast de invloed van diverse genetische en omgevingsfactoren, dat éénzelfde enzymdefect een verschillende klinische presentatie kan hebben.

De afwezigheid of disfunctie van specifieke lysosomale enzymen is aangetoond in een aantal erfelijke ziekten; in deze gevallen is er een ophoping in de cel van de specifieke metabolische bestanddelen die niet verteerd kunnen worden. De lysosomen van de aangetaste cel worden

groter door opstapeling van onverteerd materiaal met een verloren gaan van de diverse enzymactiviteiten met een opeenvolgende vernietiging van het lysosoom, de cel en het weefsel tot gevolg (1).

Prevalentie:

Individueel zijn deze stoornissen zeldzaam (heersen: 1:60.000-1:250.000 levend geboortes), maar als groep nemen zijn de derde plaats in in de gestelde metabolische diagnoses (na aminozuur- en energie stofwisselingsziekten) (4a,b,c).

Ik wil in deze tekst enkele van deze lysosomale stapelingsziekten beschrijven waarbij klinisch orthopedische en/of rheumatische afwijkingen en klachten belangrijk zijn, en waarvoor op dit ogenblik een doeltreffende behandeling beschikbaar is door toediening van, door middel van “genetic engineering”, geproduceerd recombinant enzym.

De sfingolipidoses:

De sfingolipidoses vormen een belangrijke subgroep van lysosomale stapelingsziekten. De overerving is in de meeste gevallen autosomaal recessief met een risico op herhaling in hetzelfde gezin van 1:4 of 25% voor elke zwangerschap.

De meest frequent voorkomende lysosomale stapelingsziekte is de ziekte van Gaucher, een sfingolipidose, met opstapeling van glucocerebroside (een membraancomponent) in verschillende organen (lever- en miltvergroting, beenmerg invasie met thrombopenie tot pancytopenie tot gevolg, skeletaantasting met osteopenie tot osteonecrosis tot gevolg (types 1-3) en de hersenen (types 2-3) (tabel 1) (2,3,13).

Tabel 1 : Klinische varianten van ziekte van Gaucher:

Klin. variant	Type 1	Type 2	Type 3 A & B	Type 3 C
Leeftijd	kind/volwassene	zuigeling	kind (5-10 j)	2-20 j
Hepatosplenomegalie	+ - +++	++	+ - +++	+
Botaantasting	- - +++	-	- - +++	-
Aantasting CZS	-	+++	- - +	+/-
Supranucleaire blikverlamming	-	+	+	+
Hartkleplijden	-	-	-	+
Voorkomen	Panetnisch/ Ashkenazi	Panetnisch 5-10%	Panetnisch 5-10% Norbotnian	Arabisch e.a. zeldzaam
Overlijden	60 j of meer	< 3 j	20 - 30 j	< 20 j

Type 1 komt voornamelijk voor bij de Ashkenazi Joodse bevolking. De botaantasting (fig. 1) manifesteert zich door groeiretardatie bij kinderen (stoornis van de groeihormoon-IGF-1 as (5)),botaafwijkingen (Erlenmeyer fles “omvorming” van de metaphyse van de femur), verdunning van de cortex ten gevolge van inname van het beenmerg door Gaucher cellen, episodisch botnecrosis (“crisis”) gepaard met ernstige pijnen, (osteomyelitis), osteochondritis (ziekte van Perthes), osteopenie-osteoporosis, osteolysis, pseudo-tumoren of Gauchoma’s, pathologische fracturen en houdingsafwijkingen zoals kyphoscoliose t.g.v. ingezakte wervels. Soms zijn vergrote lymfonodi aanwezig, vnl in de axillae en sub-occipitaal. De meeste patiënten klagen over chronische vermoeidheid en nachtelijk zweten. Extra bewijs voor deze ziekte wordt geleverd door afwijkende labo-resultaten: gestegen serum Angiotensine Converting Enzyme (SACE), zure fosfatase, chitotriosidase; in een botbiopt en/of beenmergpunctie kunnen de typische Gaucher cellen aangetoond worden. De diagnose wordt gesteld door middel van enzymdiagnostiek in lymfocyten of huidfibroblasten. Moleculaire genetisch onderzoek kan inzicht verschaffen in de diagnose en de ernst en prognose van de ziekte (3,7).

Type 1 en 3 kunnen doeltreffend behandeld worden door een enzymvervangende behandeling (ERT: Cerezyme®, Genzyme) (6,8,9). Allogene beenmergtransplantatie en/of substraat deprivatie kunnen eventueel als vervangende en/of adjuvante therapie aangewend worden bij geselecteerde gevallen (7,11). Miltverwijdering kan helpen om ernstige hematologische afwijkingen sneller te verbeteren, doch verhoogt het risico op ernstige infecties en kan de progressie van de ziekte op andere plaatsen versnellen (vb. centraal zenuwstelsel bij type 3 patiënten) (7,10). De botcrisis wordt behandeld met hoge doses corticoïden (8). Getherapie is onder intensieve studie maar bevindt zich in de experimentele fase (11).

De Anderson-Fabry ziekte is een X-gebonden erfelijke sfingolipidose. Het enzymtekort van α -galactosidase A leidt tot een progressieve ophoping van de belangrijke membraan-component globotriaosylceramide (Gb3 of Gl3) in de cellen van de meeste organen. Deze ophoping leidt tot progressieve schade van de renale glomerulaire en tubulaire epitheelcellen, de hartspiercellen en de fibrocyten van de hartklep, de neuronen van de dorsale ganglia en het autonome zenuwstelsel en het endotheel en de gladde spiercellen van de bloedvaten (17,19).

Progressieve nierinsufficiëntie en cardiovasculaire ziekten (hypertrofe cardiomyopathie, cerebrovasculaire accidenten) zijn prominent in de morbiditeit en mortaliteit van de ziekte van Fabry, maar essentieel kan elk orgaan aangetast worden (fig.3). De diagnose ervan berust op extrarenale klinische manifestaties die reeds in de kinderleeftijd kunnen optreden: neurologisch (neuropathische pijn of acroparesthesieën); dermatologisch (angiokeratomen (navel, dijen, billen en scrotum), telangectasieën); cardiaal (60% van de patiënten: linker ventrikel hypertrofie, kleplijden, arrhythmieën (atriale fibrillatie), verlengd QRS-complex); hypohidrosis en warmte-intolerantie; darmkrampen en chronische diarree, sensorineurale doofheid (vaak unilateraal) en vertigo. Er is een ernstig risico voor cerebrovasculair en coronair lijden. De cornea vertoont typische opaciteiten (cornea verticillata) die nagenoeg in alle mannen en 70% van de vrouwen kan gevonden worden, doch zelden aanleiding geven tot visusstoornissen. Het zijn de “brandende” pijnen t.h.v. de handen en voeten, uitstralend naar de bovenste ledematen en de dijen, die zeer vroegtijdig kunnen optreden en worden uitgelokt door koortsepisodes of een hoge omgevingstemperatuur. Aanvullende onderzoeken, o.a. een EMG, tonen doorgaans weinig afwijkingen. Neurofysiologische onderzoeken i.v.m. koude- en warmtesensatie zijn meer contributief tot de diagnostiek. Malleolaire en periorbitale oedemen komen voor onafhankelijk van hypoproteïnemie, nierinsufficiëntie en/of cardiaal lijden (17).

Hoewel deze ziekte predominant mannen aantast, vertonen 60-70% van de heterozygote draagsters klinische manifestaties van de ziekte te wijten aan (meest waarschijnlijk) een niet-gerandomiseerd lyonisatie proces. De diagnose wordt gesteld door middel van enzymdiagnostiek in lymfocyten bij mannen en moleculair genetische onderzoek bij vrouwen en mannen (18).

Recent is er een ERT behandeling (Replagal®, Shire; Fabrazyme®, Genzyme) voor patiënten met de ziekte van Anderson-Fabry. Deze behandeling wordt goed verdragen en geeft een duidelijke vermindering van de pijnklachten, verbetering van de hartgeleidingsstoornissen en omkering van de cardiomyopathie en een verbetering en stabilisatie van de nierfunctie. Het zou ook vasculaire complicaties voorkomen. De kwaliteit van het leven en de levensverwachting van de patiënten is sterk verbeterd (onbehandelde patiënten hebben een vermindering van 20 jaar bij mannen en 15 jaar bij vrouwen in levensverwachting) (14,15,16). Chaperontherapie, al dan niet in combinatie met ERT, voor deze ziekte is in de fase van klinische studies, en blijkt beloftevolle resultaten te geven.

De mucopolysaccharidoses:

De mucopolysaccharidoses (MPS) zijn een groep van lysosomale stapelingsziekten veroorzaakt door deficiëntie van de enzymen die de afbraak van glycosaminoglycans, hoofbestanddeel van de matrix in het bindweefsel (beenderen, kraakbeen, ligamenten,

onderhuidse structuren,...). De overerving is in regel autosomaal recessief. De MPS delen verscheidene klinische kenmerken, evenwel variabel in ernst van presentatie: deze omvatten een chronisch en progressief verloop, aantasting van diverse orgaansystemen, terugkerende en blijvende bovenste ademhalingswegeninfecties, navel- en liesbreuk, lever- en miltvergroting, skeletafwijkingen, hydrocephalie, grove gelaatskenmerken en macroglossie. Doofheid, corneatroebelings met visusstoornissen, gewrichtscontracturen, hartaantasting en cognitieve disfuncties evoluerend naar ernstige mentale retardatie geassocieerd aan spastische paralyse, nog later evoluerend naar een slappe paralyse, zullen geleidelijk het klinisch beeld beheersen (fig.4).

MPS I (Hurler/ Hurler-Scheie/Scheie syndromen) wordt beschouwd als het prototype van een MPS stoornis. Patiënten worden onderverdeeld in een neuronopatische (ernstige aantasting van het centraal zenuwstelsel) of een niet-neuronopatische (mildere variant, kunnen een normale psychomotore ontwikkeling en IQ hebben) vorm van de ziekte (tabel 2). De klinische presentatie laat geen onderscheid toe tussen MPS I, MPS II (ziekte van Hunter, recessief X-gebonden) en I-Cel ziekte (mucopolysaccharidose II) (20,21).

Tabel 2: Klinische varianten van MPS I:

Klin. variant	Hurler	Hurler/Scheie	Scheie
Leeftijd	2-3 jaar	Kind	Adolescent/volwassene
Hepatosplenomegalie	+++	++	+/-
Botaantasting	+++	++	+
Aantasting CZS	+++	+	-
Grove gelaatstreken	+++	+	+/-
Hartlijden	+	+/-	-
Cornea troebelings	++	+	+
Overlijden	< 10 jaar	10-20 jaar	+/- normale levensverwachting

De aantasting van het bewegingsstelsel neemt een belangrijke plaats in: de eerste manifestaties betreffen een verstijving van de gewrichten (handen!) evoluerend naar contracturen (22) en progressieve aantasting en deformaties van het groeiend skelet resulterend in het uiteindelijke radiologische beeld van dysostosis multiplex. De diagnose van deze ziekte, autosomaal recessief overerfbaar, berust aldus op het aantonen van een overmatige excretie van glycosaminoglycans in de urine en de deficiëntie van het lysosomale enzym α -L-iduronidase in lymfocyten en/of huidfibroblasten. Moleculaire genetische studies zijn mogelijk (23) en kunnen inzicht verschaffen in het klinisch verloop en de prognose van deze ziekte. De huidige ontwikkeling van therapieën, die zouden moeten opgestart worden voor onomkeerbare schade is berokkend, vraagt een vroege diagnose, welke op dit moment enkel mogelijk is op een klinisch vermoeden. Het relatief succes van beenmergtransplantatie (24,25) in de behandeling van deze ziekte zou nog verbeterd kunnen worden door beschikbare nieuwere technieken die berusten op de transplantatie van mesenchymale stamcellen: deze techniek zal het risico van deze therapie verminderen, maar de resultaten op langere termijn en vooral in de behandeling van de neurologische aantasting blijven nog onzeker zodat deze behandeling moet gebruikt worden in zorgvuldig geselecteerde (neuronopathische) gevallen. Zeer recent is ERT (Aldurazyme®, Genzyme) beschikbaar voor de behandeling van deze ziekte (26). De resultaten hiervan zijn veelbelovend maar de ervaring is nog beperkt zodat in dit stadium het effect op de klinische presentatie en het verloop van het ziekteproces nog onvoldoende kan ingeschat worden.

Ziekte van Niemann-Pick.

De ziekte van Niemann-Pick type A en B is een lysosomale stapelingsziekte veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym sphingomyelinase met stapeling van complexe membraan-lipiden in verschillende organen. Zij behoort tot de groep van sphingolipidosen waartoe eveneens o.a. de ziekte van Gaucher onder valt.

Het type A treedt op bij de jonge zuigeling met als eerste verschijnselen voedingsmoei-lijkheden en slechte gewichtstoename, vaak geassocieerd met eveneens een afbuigende lengtecurve. Braken en obstipatie zijn vaak voorkomende klachten. Veelvuldige luchtwegeninfecties (bronchitis) beheersen het klinisch beeld. Rx thorax kan een veralgemeende reticulonodulaire infiltratie van de longen tonen. Klinisch onderzoek toont een sterk vergrote lever en in mindere mate een miltvergroting. Er is een relatief groot hoofdje, doch geen manifeste macrocephalie. Neurologisch onderzoek geeft een veralgemeende spierzwakte en hypotonie met motorische retardatie. Progressief treedt een neurologische regressie, vanaf de leeftijd van 6 maanden, op met verlies van motorische verworvenheden; een spastische quadriparese; verlies van oogcontact. De toestand verslechterd progressief naar een vegetatief bestaan met overlijden voor het derde levensjaar.

Het bloedonderzoek toont een onderdrukking van het beenmerg met bloedarmoede (vaak verkeerdelijk als een ijzerebrek beschouwd) en een gedaald aantal bloedplaatjes (pancytopenie). Oogonderzoek toont in 50% van de gevallen een cherry red spot t.h.v. het netvlies. In het beenmerg kunnen typische "schuimcellen" (Niemann-Pick cellen aangetoond worden). MRI-hersenen toont vooral een cerebellaire atrofie. Aantasting van de perifere zenuwen met afwijkend EMG onderzoek kan optreden.

Het type B treedt op na het eerste levensjaar en kent een meer chronisch verloop met inname van het beenmerg (pancytopenie) en de lever (leververgroting-levercirrhose). Er is eveneens een aantasting van de longen (zie boven) met zuurstoftekort, kortademigheid en aantasting van het hart door een overdruk in het bloedvatstelsel van de long (cor pulmonale). Meestal is de groei verstoord met een kleine gestalte tot gevolg. Neurologische symptomen en tekens zijn schaars en beperken zich tot episodes van evenwichtsstoornissen (ataxie) en verminderde intelligentie. Een verhoogd cholesterolgehalte kan in het bloed opgemerkt worden. De levensverwachting wordt bepaald door de levercirrhose en daarmee geassocieerde complicaties.

De diagnose wordt gesteld a.h.v. enzymdiagnostiek in witte bloedcellen of in fibroblasten. Het onderscheid tussen de 2 types (prognose!) kan alleen gesteld worden d.m.v. DNA-analyse (chrom. 11; diagnostiek werd recent opgestart in Lyon).

Deze ziekte wordt autosomaal recessief overgeërfd met een herhalingskans van 25% voor elke zwangerschap. Er is, in tegenstelling tot de ziekte van Gaucher, geen specifieke behandeling mogelijk.

De ziekte van Niemann-Pick type C en D is etiologisch en genetisch volledig verschillend van bovenstaande. Hier treedt meestal een geelzucht (icterus) op in de eerste levensweken. De leveraantasting is prominent in de klinische presentatie (hepatitis) gevolgd door neurologische symptomen en tekens (specifiek: dystonieën en cataplexie (plots verlies van spiertonus met vallen geassocieerd aan aanvallen van "lachen"). De prognose wordt bepaald door de leeftijd waarop de eerste neurologische symptomen optreden.

De diagnose wordt gesteld door het aantonen van stapeling van cholesterol in fibroblasten gevolgd door meting van de cholesterol esterificatie.

Deze ziekte wordt eveneens autosomaal recessief overgeërfd. DNA-analyse is mogelijk.

Zavesca® (Actelion) is een mogelijke behandeling, doch wordt niet terugbetaald in België.

Referenties:

1. Hopwood JJ, Brooks DA. An introduction to the basic science and biology of the lysosome and storage diseases. In: *Organelle Diseases. Clinical features, diagnosis, pathogenesis and management.* Applegarth DA, Dimmick JE, Hall JG, eds. Chapman & Hall Medical 1997: 7-35.
2. Cox TM, Schofield JP. Gaucher 's disease: clinical features and natural history. In: *Baillière's Clinical Haematology. Vol 10 Nr 4 Gaucher's Disease.* Zimran A, ed. 1997: 657-689.
3. Grabowski GA, Horowitz M. Gaucher's disease: molecular, genetic and enzymological aspects. . In: *Baillière's Clinical Haematology. Vol 10 Nr 4 Gaucher's Disease.* Zimran A, ed. 1997: 635-656.
4. a. Heim P, Claussen M, Hoffmann B et al. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genetics* 1997; 71: 475-478.
b. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al. The frequency of lysosomal storage disorders in the Netherlands. *Human Genetics* 1999; 105: 151-156.

- c. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-254.
5. Rite S, Baldellou A, Giraldo P, et al: Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in childhood-onset Gaucher disease. 4th Meeting of the European Working Group on Gaucher Disease. Israël, september 6-9, 2000.
 6. Eyskens F, Bertrand M, Janssens G. Clinical presentation and results of treatment of two new Gaucher patients homozygous for the L444P mutation. *J Inh Metab Dis* 2000; 23 (Suppl 1): 227.
 7. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. The Belgian Working Group of Gaucher's Disease. Wordt gepubliceerd.
 8. Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. In: Baillière's Clinical Haematology. Vol 10 Nr 4 Gaucher's Disease. Zimran A, ed. 1997: 751-763.
 9. Cohen IJ, Kornreich L, Bar Sever T, Yaniv Y. Oral high dose methyl prednisolone treatment for bone crises in type I Gaucher disease: six years, no side effects. 4th Meeting of the European Working Group on Gaucher Disease. Israël, september 6-9, 2000.
 10. Vellodi A, Bembi B, Billede de Villemeur T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease : a European consensus. 4th Meeting of the European Working Group on Gaucher Disease. Israël, september 6-9, 2000. *J Inh Metab Dis* 2001; 24: 319-327.
 11. a. Cachmann RH, Hollak CEM, Aerts JMFG, et al. Substrate reduction using N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918): clinical trial of a novel oral therapy for Gaucher's disease. *J Inh Metabol Dis* 2000; 23 (Suppl 1): 217.
b. Cox TM. *Lancet* 2000; 355: 1481.
 12. Barranger JA. Gaucher's disease: studies of gene transfer to haematopoietic cells. In: Baillière's Clinical Haematology. Vol 10 Nr 4 Gaucher's Disease. Zimran A, ed. 1997: 765-778.
 13. Gaucher disease. Recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998; 158 replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JA*: 1754-1760.
 14. Schiffmann R et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2743-2749, 2001.
 15. Eng CM et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345: 9-16, 2001.
 16. Pastores GM et al. Advances in the management of Anderson-Fabry disease. Enzyme replacement therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2: 325-333, 2002.
 17. Fabry Disease: new insights and future perspectives. Proceedings of the International Symposium, Seville, 2001. *J Inh Metab Dis* 24: S2, 2001.
 18. MacDermot KD et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 38: 769-775, 2001.
 19. Anderson-Fabry Disease: A Nephrology Perspective. *J Am Soc Nephrol* 13: S125, 2002.
 20. Clarke LA. Clinical diagnosis of lysosomal storage disease. In: *Organelle Diseases. Clinical features, diagnosis, pathogenesis and management.* Applegarth DA, Dimmick JE, Hall JG, eds. Chapman & Hall Medical 1997: 37.
 21. Leroy JG, Wiesmann U. Disorders of lysosomal enzymes. In: *Connective Tissue and Its Heritable Disorders.* Royce PM, Steinmann B, eds. Wiley-Liss, Inc. 1993: 613-639.
 22. Van Heest AE, House J, Krivit W, Walker K. Surgical treatment of carpal tunnel syndrome and trigger digits in children with mucopolysaccharide storage disorders. *J Hand Surg* 1998; 23: 236.
 23. Bunge S, Kleijer WJ, Steglich C et al. Mucopolysaccharidosis type I: Identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of two common α -L-

- iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 861.
24. Krivit W, Shapiro E, Hoogerbrugge PM, Moser HW. State of the art review. Bone marrow transplantation treatment for storage diseases. *Keystone*, January 23, 1992. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10 (Suppl 1): 87.
 25. Peters C, Shapiro E, Anderson J et al. Hurler syndrome. 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* 1998a; 91: 2601.
 26. Wraith JE. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I: Progress and emerging difficulties. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 245-250.