

## Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с режимом кондиционирования сниженной интенсивности доз у пациентов с синдромом Гурлер

А.С. Боровкова, Н.В. Станчева, С.В. Разумова, О.В. Паина, П.В. Кожокарь, А.А. Рац,  
А.В. Козлов, Ю.Г. Федюкова, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ  
им. акад. И. П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Анастасия Святославовна Боровкова [bonastasya@mail.ru](mailto:bonastasya@mail.ru)

**Актуальность.** Синдром Гурлер является самым тяжелым вариантом течения мукополисахаридоза I типа с вовлечением центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем. Единственным радикальным методом терапии является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Для данных пациентов остается нерешенным вопрос с высокой токсичностью трансплантации.

**Цель работы** — оценить эффективность и токсичность режимов кондиционирования сниженной интенсивности доз у пациентов с синдромом Гурлер.

**Материалы и методы.** В исследование включено 8 пациентов. Медиана наблюдения составила 20 (1–60) мес. Шести пациентам была проведена алло-ТГСК от полностью совместимого по генам HLA-системы неродственного донора, 2 пациентам трансплантация была выполнена от частично HLA- совместимых доноров с различием в гене локуса A. В качестве подготовки к алло-ТГСК использовали режим кондиционирования сниженной интенсивности доз: флударабин — 150 мг/м<sup>2</sup>, мелфалан — 140 мг/м<sup>2</sup> с включением антитимоцитарного глобулина (АТГАМ) — 60 мг/кг. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали циклоспорин А в дозе 1,5 мг/кг 2 раза в сутки в комбинации с метотрексатом (10 мг/м<sup>2</sup> в Д+1, Д+3, Д+6) или микофенолата мофетилом (15 мг/кг 2 раза в сутки в течение 30 дней). Наиболее часто источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — 6 (75 %) пациентов, в 2 случаях использовался костный мозг. Ввиду высокого содержания Т-лимфоцитов в трансплантате ПСКК у 3 пациентов дополнительно проводили иммуномагнитную CD3/CD19-деплецию или селекцию CD34<sup>+</sup>-клеток на приборе CliniMACS с последующим введением в трансплантат CD3/CD19<sup>+</sup>-клеток в дозе 1,0 × 10<sup>6</sup>/кг веса реципиента при алло-ТГСК от полностью совместимого донора и 1,0 × 10<sup>6</sup>/кг веса реципиента при наличии несовместимости по HLA-системе.

**Результаты.** На момент анализа данных живы 6 пациентов (средний срок наблюдения — 20 (1–60) мес). Общая выживаемость пациентов с синдромом Гурлер после алло-ТГСК составила 75 %. У всех пациентов было зафиксировано первичное приживление трансплантата, с полным донорским химеризмом на Д+30. Активность альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах достигла нормального уровня в среднем 61,3 нМ/мг/18 ч на Д+30 и далее до Д+100 была на уровне 77,6 нМ/мг/18 ч (норма — 61,0–175,5 нМ/мг/18 ч). В последующем у 2 больных зарегистрировано снижение донорского химеризма (на Д+60 и на Д+180). Ни у одного из пациентов не было отмечено тяжелого мукозита III–IV степени. От причин, связанных с трансплантацией, умерли 2 больных. Среди причин смерти: острая РТПХ IV степени с поражением желудочно-кишечного тракта IV степени, кожи III степени, печени II степени (Д+69 после алло-ТГСК) — 1 больной; TRALI-синдром, развившийся после трансфузии эритроцитарной взвеси, Д+45 после алло-ТГСК — 1 пациент.

**Заключение.** Проведение алло-ТГСК с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей с синдромом Гурлер является эффективным методом лечения, не вызывающим развития тяжелых токсических осложнений. Для профилактики отторжения трансплантата в случае снижения донорского химеризма возможно использование методов иммуноадаптивной терапии.

**Ключевые слова:** дети, синдром Гурлер, мукополисахаридоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, осложнения, исходы терапии

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-3-51-57

**The results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen doses in patients with Hurler syndrome**

*A.S. Borovkova, N.V. Stancheva, S.V. Razumova, O.V. Paina, P.V. Kozhokar, A.A. Rats, A.V. Kozlov, Yu.G. Phedyukova, Ye.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasiev*

*Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia*

**Background.** Hurler syndrome is the most severe type of mucopolysaccharidosis with central nervous system, cardio-vascular system and musculoskeletal system involvement. A unique method of radical therapy is allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT). A question on high toxicity of HSCT is still unsolved for these patients.

**Aim** – to estimate effectiveness and toxicity of conditioning regimen with reduce intensity in patients with Hurler syndrome.

**Materials and methods.** Eight patients were enrolled to the investigation. Follow-up median was 20 (1–60) months. 6 patients received allo-HSCT from full HLA-matched unrelated donors, 2 patients received HSCT from partially HLA-matched unrelated donors with mismatch in A locus. The following conditioning regimens with reduce intensity were used as preparative therapy: Fludarabine – 150 mg/m<sup>2</sup>, Melphalan – 140 mg/m<sup>2</sup>, Antithymocyte Immunoglobulin (ATGAM) – 60 mg/kg. For graft-versus-host disease (GvHD) prevention Cyclosporine A in dose 1.5 mg/kg<sup>2</sup> time per day with a combination with Methotrexate (10 mg/m<sup>2</sup> in days +1, +3, +6) or Mycophenolate mofetil (MMF) (15 mg/kg 2 times per day during 30 days) was used. The most common transplant source were peripheral blood stem cells (PBSC) – 6 (75 %) patients, in 2 cases bone marrow was used. Due to high level of T-cells in PBSC at 3 patients, the immunomagnetic CD3/CD19-depletion or CD34<sup>+</sup>-cells depletion with the help CliniMACs device was performed. The following transplantation of CD3/CD19<sup>+</sup>-cells in dose 1.0 × 10<sup>7</sup>/kg of recipients weight in case of full-matched unrelated donor or 1.0 × 10<sup>6</sup>/kg of recipients weight in case of mismatched unrelated donor was performed.

**Results.** Six patients are alive on a moment of analysis (median follow-up 20 (1–60) months). Overall survival of patients with Hurler syndrome after allo-HSCT is 75 %. All patients engrafted with complete donors chimerism on day +30. Alpha-L-iduronidase activity in leukocytes achieved normal level (average 61.3 nM/mg/18 h) on day +30. Activity was normal till day +100 – 77.6 nM/mg/18 h (normal indicator – 61.0–175.5 nM/mg/18 h). Mixed donor's chimerism was revealed on days +60 and +180 at two patients. No incidence of severe mucosytis III–IV gr. revealed. Two patients died due to transplant related causes. Causes of deaths: 1<sup>st</sup> patient – acute intestinal GvHD IV gr., III gr. skin GvHD, II gr. liver GvHD on day +69 from allo-HSCT, 2<sup>nd</sup> patient – TRALI-syndrome after packed red cells transfusion on day +45 after allo-HSCT.

**Conclusion.** Allo-HSCT with reduced intensity conditioning regimen for the patients with Hurler syndrome is effective method of treatment without severe toxic complication. Immunoadoptive therapy can be used for rejection prevention in case of mixed donor's chimerism.

**Key words:** children, Hurler syndrome, mucopolysaccharidosis, hematopoietic stem cell transplantation, complications, treatment outcomes

### Актуальность

Мукополисахаридоз I типа – метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное дефицитом лизосомального фермента альфа-L-идуридазы, который приводит к нарушению деградации гликозаминогликанов (ГАГ). Заболевание имеет 3 клинические формы: синдром Гурлер, синдром Гурлер–Шейе, синдром Шейе. Синдром Гурлер – самая тяжелая клиническая форма с мультиорганным поражением (вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой, дыхательной, опорно-двигательной системы), первые симптомы проявляются на первом году жизни (в 6–12 месяцев), без терапии дети погибают в возрасте 6–10 лет.

Единственным радикальным методом лечения синдрома Гурлер является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Первая успешная алло-ТГСК была выполнена в 1980 г. [1]. В настоящее время в мире произведено более 500 алло-ТГСК у пациентов с синдромом Гурлер. Долгосрочная выживаемость после алло-ТГСК, по данным различных авторов, варьирует от 50 до 85 % [2, 3].

При выполнении алло-ТГСК у детей с наследственными заболеваниями, в том числе с синдромом Гурлер, до сих пор не установлен оптимальный режим подготовки пациентов. Наиболее традиционным является применение миелоаблативных режимов кондиционирования (МАК), что, несомненно, увеличивает риск развития тяжелых осложнений, приводит к повышению летальности, связанной с трансплантацией. Это имеет принципиальное значение у больных с низким общесоматическим статусом, что всегда присутствует у детей с синдромом Гурлер старшего возраста, имеющих продвинутую стадию заболевания. Показано, что у реципиентов алло-ТГСК с общесоматическим статусом менее 80 % летальность после трансплантации составляет 28,3 % по сравнению с 16 % в группе детей, имевших статус Карновского (Ланского) 80–100 % [4]. Пациенты с синдромом Гурлер во время режима кондиционирования на фоне поражения миокарда и коронарных сосудов мукополисахаридами чаще развивают фатальные сердечно-сосудистые осложнения [5], ввиду специфического поражения имеют повышенный риск развития веноокклюзионной болезни печени [6]. Кроме того, в отдаленном периоде после алло-ТГСК нередко происходит нарастание неврологического дефицита, сопровождающегося нарушением поведения, связанных как с возрастом, так и, несомненно, с токсичностью МАК.

Данные различных исследований свидетельствуют, что применение режимов кондиционирования сниженной интенсивности доз (РИК) у пациентов с синдромом Гурлер увеличивает вероятность отторжения трансплантата и, следовательно, ухудшает общую выживаемость (ОВ). Несмотря на это, изучение

возможности их применения с целью снижения токсичности является актуальным. Особое значение внедрение РИК приобретает при выполнении алло-ТГСК у пациентов старшего возраста, как правило, имеющих более значимые клинические проявления основного заболевания.

**Цель работы** – оценить эффективность и токсичность РИК у пациентов с синдромом Гурлер.

### Материалы и методы

В исследование включено 8 пациентов с синдромом Гурлер, проходивших лечение в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 2008 по 2015 гг. Всего выполнено 9 алло-ТГСК (8 первичных, 1 повторная).

Диагноз установлен на основании клинико-лабораторных данных: клинических проявлений заболевания, оценки уровня активности альфа-L-идуридазы лейкоцитов, содержания ГАГ в моче, молекулярно-генетического исследования. Медиана наблюдения равна 20 (1–60) мес. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 15 (3–24) месяцев, на момент алло-ТГСК – 2 года 4 месяца (1 год 7 месяцев – 3 года 4 месяца). До алло-ТГСК все пациенты получали ферментозаместительную терапию препаратом Альдуразим в дозе 100 Ед/кг еженедельно, в среднем в течение 9 (4–19) мес.

Шести пациентам была проведена алло-ТГСК от полностью совместимого по генам HLA-системы неродственного донора, 2 больным трансплантация была выполнена от частично HLA-совместимых доноров с различием в гене локуса А.

В качестве подготовки к алло-ТГСК использовали РИК: флударабин – 150 мг/м<sup>2</sup>, мелфалан – 140 мг/м<sup>2</sup> с включением антитимоцитарного глобулина (АТГАМ) – 60 мг/кг. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали циклоспорин А в дозе 1,5 мг/кг 2 раза в сутки в комбинации с метотрексатом (10 мг/м<sup>2</sup> в Д+1, Д+3, Д+6) или микофенолата мофетилем (15 мг/кг 2 раза в сутки в течение 30 дней).

### Источники трансплантата

Наиболее часто источником трансплантата были периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – 6 (75 %) пациентов, в 2 случаях использовался костный мозг (КМ). Ввиду высокого содержания Т-лимфоцитов в трансплантате ПСКК у 3 пациентов дополнительно проводили иммуномагнитную CD3/CD19-деплецию или селекцию CD34<sup>+</sup>-клеток на приборе CliniMACS с последующим введением в трансплантат CD3/CD19<sup>+</sup>-клеток в дозе 1,0 × 10<sup>7</sup>/кг веса реципиента при алло-ТГСК от полностью совместимого донора и 1,0 × 10<sup>6</sup>/кг веса реципиента при наличии несовместимости по HLA-системе.

Медиана дозы ядросодержащих клеток была равна  $8,5 \times 10^8$ /кг массы тела реципиента ( $3,3-53,2 \times 10^8$ /кг). Доза CD34<sup>+</sup>-клеток составила в среднем  $8,3 \times 10^6$ /кг веса реципиента ( $2,7-13,1 \times 10^6$ /кг), CD3<sup>+</sup>-клеток –  $6,0 \times 10^7$ /кг ( $0,1-56,0 \times 10^7$ /кг). Характеристика пациентов и результаты алло-ТГСК представлены в таблице.

Характеристики пациентов и результаты алло-ТГСК с РИК (начало)

Параметры	№ пациента							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Пол	м	м	ж	м	ж	ж	ж	м
Возраст на момент постановки диагноза, месяцы	11	24	3	10	13	19	17	21
Активность альфа-L-идуронидазы до алло-ТГСК, нМ/мг/18 ч	8,4	2,2	1,3	1,73	1,2	0,08	0,54	1,32
Фракция выброса, %	62	71	60	67	69	71	65	67
Статус по шкале Карновского в модификации Ланского	80	70	80	80	90	80	90	80
Возраст на момент трансплантации КМ, месяцы	38	40	23	19	26	28	28	34
Время от постановки диагноза до трансплантации КМ, мес	26	15	19	9	13	8	11	12
Длительность ферментозаместительной терапии до алло-ТГСК, мес	13	7	19	8	13	5	10	4
<b>Донор</b>								
Полностью совместимый по генам HLA-системы (10/10)		+	+	+	+	+		+
Несовместимость по генам HLA-системы в локусе А	+						+	
<b>Источник гемопоэтических стволовых клеток и режим кондиционирования</b>								
ПСКК	+	+		+	+	+	+	
КМ			+					+
Flu + Mel + ATG	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Профилактика РТПХ</b>								
CsA + Mtx		+	+	+		+	+	+
CsA + MMF	+				+			
± CD3/CD19-деплегия	+							
± CD34 <sup>+</sup> -селекция + CD3/CD19 – $1 \times 10^7$ /кг						+		
± CD34 <sup>+</sup> -селекция + CD3/CD19 – $1 \times 10^6$ /кг							+	

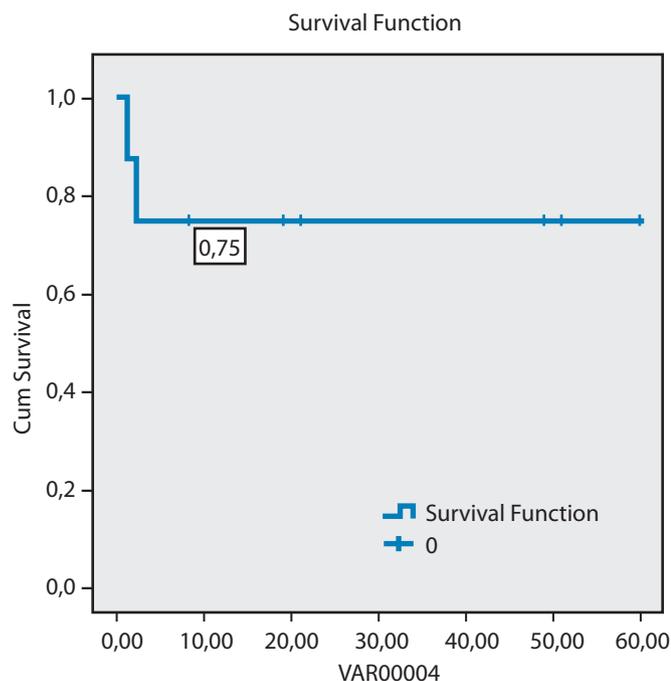
**Примечание.** Flu – флударабин, Mel – мелфалан, ATG – антитимоцитарный иммуноглобулин, CsA – циклоспорин А, Mtx – метотрексат, MMF – микрофенолата мофетил.

Характеристики пациентов и результаты алло-ТГСК с РИК (окончание)

Параметры	№ пациента							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Характеристики трансплантата и исход алло-ТГСК</i>								
CD34 <sup>+</sup> , × 10 <sup>6</sup> /кг	9,4	5,4	4,2	13,1	7,1	10,4	10,1	2,7
CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>7</sup> /кг	0,1	21,0	9,4	50,0	56,0	1,0	0,1	2,6
Химеризм после алло-ТГСК, %	100	100	100	100	100	100	69	100 (после повторной трансплантации КМ)
Активность альфа-L-идуронидазы после алло-ТГСК, нМ/мг/18 ч (норма – 61,0–175,5 нМ/мг/18 ч)	52,0	82,3	117,8	82,3	117,8	97,6	–	86
Активность альфа-L-идуронидазы после алло-ТГСК, мкмоль/л/ч (норма – более 1,96 мкмоль/л/ч)	–	–	–	–	–	–	6,83	–
Статус после алло-ТГСК	умер	жив	жив	жив	умер	жив	жив	жив
Длительность наблюдения, дни	45	1517	1554	1828	69	668	582	272

### Результаты

На момент анализа данных живы 6 пациентов (средний срок наблюдения – 20 (1–60) мес). ОВ пациентов с синдромом Гурлер после алло-ТГСК составила 75 % (рисунок).



Трехлетняя ОВ пациентов с синдромом Гурлер после алло-ТГСК с РИК

### Восстановление кроветворения

У всех пациентов было зафиксировано первичное приживление трансплантата, с полным донорским химеризмом на Д+30. Восстановление количества нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$  происходило в среднем на 20-й день (12–23-й дни), восстановление количества тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$  – на 22-й (11–25-й дни). Активность альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах достигла нормального уровня в среднем 61,3 нМ/мг/18 ч на Д+30 и далее до Д+100 была на уровне 77,6 нМ/мг/18 ч (норма – 61,0–175,5 нМ/мг/18 ч).

В последующем у 2 пациентов зарегистрировано снижение донорского химеризма (на Д+60 и на Д+180).

В первом случае снижение донорского химеризма на Д+60 совпало с отменой базовой иммуносупрессивной терапии, выполненной в связи с появлением неврологической симптоматики, расцененной как проявление нейротоксичности циклоспорина А. Пациенту дважды было выполнено введение донорских лимфоцитов без эффекта с развитием вторичного отторжения гемопоэтических стволовых клеток донора на Д+228. В последующем больному была произведена повторная неродственная алло-ТГСК от того же донора с РИК (флударабин – 160 мг/м<sup>2</sup>, бусульфан – 10 мг/кг, тимоглобулин – 4,5 мг/кг), профилактикой РТПХ с помощью циклофосфана в дозе 50 мг/кг/сут на Д+3, +4, такролимуса в дозе 0,03 мг/кг/сут, начиная с Д+5. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток использованы ПСКК. Приживление транспланта-

та достигнуто на Д+30 с восстановлением полного донорского химеризма.

Второму пациенту после алло-ТГСК от частично совместимого донора с CD3/CD19-деплецией трансплантата в связи со снижением на Д+180 активности альфа-L-идуронидазы на фоне смешанного химеризма выполнены 2 инфузии донорских лимфоцитов. У больного сохраняется стабильный смешанный химеризм (60–69 %), достигнута нормализация активности альфа-L-идуронидазы.

### **Осложнения**

Ни у одного из пациентов не было зафиксировано тяжелого мукозита III–IV степени.

Острая РТПХ II–IV степени развилась у 4 (50 %) пациентов, в том числе клинически значимая (III–IV степени) – у 2 (25 %) больных. В качестве терапии 1-й линии использовались глюкокортикостероиды в дозе 1–2 мг/кг, у 2 пациентов с острой РТПХ III–IV степени проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия с применением моноклональных антител. Полный клинический ответ достигнут у 3 (75 %) пациентов. Локализованная форма хронической РТПХ отмечалась у 3 (50 %) больных. Распространенной формы хронической РТПХ не зарегистрировано.

Нейротоксичность в раннем периоде после алло-ТГСК зарегистрирована у 3 (37,5 %) пациентов (энцефалопатия – 2, полинейропатия – 1). Артериальную гипертензию, связанную с посттрансплантационной иммуносупрессивной терапией, наблюдали у 2 (25 %) больных.

Основным инфекционным осложнением была реактивация цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции, которая отмечалась у 5 (62,5 %) пациентов, что потребовало назначения ганцикловира в дозе 5 мг/кг веса ежедневно до снижения ЦМВ-ДНКемии менее 500 копий/мл.

### **Летальность**

От причин, связанных с трансплантацией, умерли 2 пациента. Среди причин смерти: острая РТПХ IV степени с поражением желудочно-кишечного тракта IV степени, кожи III степени, печени II степени (Д+69 после алло-ТГСК) – 1 больной; TRALI-синдром, развившийся после трансфузии эритроцитарной взвеси, Д+45 после алло-ТГСК – 1 пациент.

### **Дискуссия**

Алло-ТГСК является единственным радикальным методом лечения, позволяющим значительно уменьшить клинические проявления синдрома Гурлер, особенно изменения со стороны ЦНС.

По данным большинства исследований, у пациентов с синдромом Гурлер рекомендовано использование МАК. Однако их применение может быть ограничено в связи с большим риском развития токсических осложнений, особенно у пациентов старшей возрастной группы. По данным Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ), оптимальным сроком выполнения алло-ТГСК является возраст до 2 лет, когда отмечается меньшая степень мультиорганного вовлечения и возможность максимального сохранения функции ЦНС. В исследовании J.J. Voelens et al. пациенты, трансплантированные до возраста 17 месяцев, имеют лучшую бессобытийную выживаемость – 71 vs 55 % соответственно (до и после) [7].

Наша работа представляет опыт применения РИК у детей с синдромом Гурлер в условиях одного центра. Одной из причин выбора данного режима кондиционирования послужил старший возраст пациентов, медиана которого составила 28 мес. В мультицентровом исследовании, проведенном M. Aldenhoven et al. [8], медиана возраста была равна 13,5 месяца, по данным M. Hansen et al. [9] – 18 месяцев. Кроме этого, у пациентов нашего центра медиана времени от момента постановки диагноза до проведения алло-ТГСК была 14 мес, в то время как в работах других авторов – 5,2 мес [7].

Трехлетняя ОВ пациентов составила 75 %, что сравнимо с данными других исследований, где использовались МАК [7, 10]. У всех пациентов к Д+30 было зарегистрировано приживление трансплантата с достижением полного донорского химеризма. В раннем периоде после алло-ТГСК не было зафиксировано токсических осложнений III–IV степени. Летальность, связанную с алло-ТГСК, наблюдали у 2 пациентов: острая РТПХ IV степени – 1 пациент, TRALI-синдром – 1 больной.

Вероятность развития смешанного химеризма также сравнима с данными других исследований [7]. Кроме того, применение РИК в случае необходимости дает возможность проведения повторной алло-ТГСК с меньшим количеством осложнений.

### **Заключение**

Проведение алло-ТГСК с применением РИК у детей с синдромом Гурлер является эффективным методом лечения, не вызывающим развития тяжелых токсических осложнений. Для профилактики отторжения трансплантата в случае снижения донорского химеризма возможно использование методов иммуноадаптивной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Hobbs J.R., Hugh-Jones K., Barrett A.J. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation. *Lancet* 1981;2(8249):709–12.
2. Souillet G., Guffon N., Maire I. et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1105–17.
3. Prasad V.K., Kurtzberg J. Transplant outcome in mucopolysaccharidosis. *Semin Hematol* 2010;47(1):59–69.
4. Prasad V., Mendzibal A., Parikh S.H. et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcome. *Blood* 2008;112(7):2979–89.
5. Peters C., Shapiro E., Anderson J et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 1998;91(7):2601–8.
6. Strasser S., McDonald G.B. Gastrointestinal and hepatic complication. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 3<sup>rd</sup> ed., 2004. Pp. 635–664.
7. Boelens J.J., Aldenhoven M., Purtill D. et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood* 2013;121(19):3981–7.
8. Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 2015;125(13):2164–72.
9. Hansen M.D., Filipovich A.H., Davies S.M. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in Hurler's syndrome using a reduced intensity preparative regimen. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(4):349–53.
10. Boelens J.J., Rocha V., Aldenhoven M. et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(5):618–25.