

بررسی یک مورد Mucopolysaccharidosis از نوع Maroteaux-Lamy

فریدون مجتهدزاده (M.D.)⁺ فریبا رشیدی قادر (M.D.)^{**}

عبدالرسول علائی (M.D.)^{***} علی طالع (M.D.)^{****}

چکیده

بیماری موکوپولی ساکاریدوز (Mucopolysaccharidosis) از نوع Maroteaux-Lamy جزء دسته‌ای از بیماری‌های متابولیک می‌باشد که به علت کمبود یک نوع آنزیم لیزوزومال به نام: N-استیل - گالاکتوزامین - آلفا - ۴ - سولفات سولفاتاز (آریل سولفاتاز B) (arylsulfatase B) (N-acetyl-galactosamine- α -4-Sulfate Sulfatase) ایجاد می‌شود. این کمبود باعث تجمع متابولیت‌های غیر طبیعی در نسوج مختلف بدن شده و علائم بالینی شدیدی را موجب می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از: صورت خشن (Coarse) - کدورت عدسی - اختلالات شدید استخوانی - سفتی مفاصل بزرگ (Stiff joints) - ضخامت دریچه‌های قلب و نارسایی قلبی.

شیوع بیماری ۱ به ۲۵۰۰۰ تا ۱ به ۵۰۰۰۰ می‌باشد. در این مقاله یک مورد از این بیماری که به علت تنگی نفس - تجمع غیرعادی مایع در صفاق و ورم اندام تحتانی بستری شده، معرفی می‌گردد، سونوگرافی شکم، تجمع مایع در صفاق، کبد بزرگ و اتساع وریدهای کبدی را نشان داد. در پرتونگاری لگن و ستون فقرات ناهنجاری‌های استخوانی شدیدی گزارش شد. در آزمایش ادرار بالابودن درماتان سولفات (Dermatan sulfate) و در آزمایش خون محیطی وجود ذرات (Inclusions) غیر طبیعی در نوتروفیل‌های خون محیطی گزارش گردید. مجموعه علائم بالینی و پاراکلینیکی فوق تشخیص بیماری موکوپولی ساکاریدوز از نوع Maroteaux-Lamy را مشخص نمود.

واژه‌های کلیدی: بیماری‌های متابولیک - Maroteaux - Lamy - Mucopolysaccharidosis

مقدمه

به نام گلیکوز آمینوگلیکان‌ها (Glycosaminoglycans) به متابولیت‌های بعدی می‌شوند. مواد شیمیایی نام برده زنجیره‌های بلندی از کربوهیدرات را تشکیل می‌دهند که حاوی مواد شیمیایی مختلفی هستند که این مواد

این بیماری‌ها که به اختصار MPS نامیده می‌شوند، بیماری‌هایی هستند که به علت فقدان یا کمبود آنزیم‌های لیزوزومال ایجاد می‌شوند. این آنزیم‌ها که به صورت intralysosomal عمل می‌کنند باعث تبدیل مواد شیمیایی

* فوق تخصص ژنتیک پزشکی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات تالاسمی

⁺ مولهف مسئول: ساری - بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا

** فوق تخصص قلب کودکان، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران *** متخصص رادیولوژی اطفال، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

**** دستیار بخش کودکان بیمارستان بوعلی سینا دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۵/۹/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۱۰/۱۳ تاریخ تصویب: ۸۵/۱۲/۲۱

بیمار تا حدود ۲ سالگی رشد و تکامل مناسبی داشته و از آن تاریخ به تدریج دچار اختلال رشد و تکامل شده است؛ به طوری که به تدریج صورت بیمار حالت خشنی (Coarse) یافته و ستون فقرات نیز دچار انحنای شده است و رشد قدی بیمار نیز پیشرفت لازم را نداشته است (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱: تصویر بیمار مورد بحث

در سابقه بیمار سه عمل جراحی که به ترتیب به علت کدورت دو طرفه عدسی چشم‌ها- بزرگی لوزه سوم و فتق نافی انجام شده‌اند وجود دارد. همچنین بیمار به علت کاهش شدید شنوایی از سمعک استفاده می‌کند. تعداد تنفس بیمار در هنگام بستری شدن زیاد بوده (۵۵ بار در دقیقه) بوده و برای تنفس از عضلات بین دنده‌ای استفاده می‌کرده است ولی سیانوز نداشته، تعداد

عبارتند از : قندهای آمینه- قندهای خنثی- اسیدهای اورونیک (Uronic Acids-neutral sugars-amino sugars) (۱).

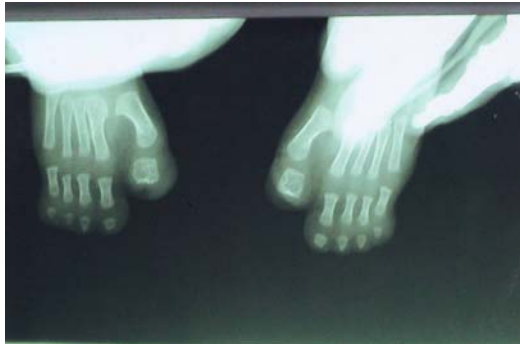
این مواد معمولاً به پروتئین‌ها اتصال یافته و از این ترکیب، پروتئوگلیکان‌ها (Proteoglycans) به وجود می‌آیند که این مواد شیمیایی اخیر در ساختمان بافت هم‌بند و غشاء و هسته و میتوکندری‌های سلول‌ها به کار می‌روند.

بنابراین کمبود آنزیم‌های لیزوزومال باعث تجمع این مواد شیمیایی در نسوج مختلف بدن و لیزوزوم‌های سلول‌ها شده و باعث اتساع لیزوزوم‌ها- اختلال شدید در اعمال حیاتی سلول‌ها و نسوج مختلف بدن می‌شوند. مهم‌ترین این اختلالات در نسوج استخوانی، قلب و درجه‌های قلبی- عروقی، چشم و ... ایجاد می‌شوند (۲). شیوع بیماری ۱ به ۲۵ هزار تا ۱ به ۵۰ هزار می‌باشد. تا کنون ۱۴ نوع از این بیماری‌ها گزارش شده‌اند.

معرفی بیمار

بیمار دختری است ۱۱ ساله که به علت بزرگی شکم و تنگی نفس و ورم اندام تحتانی در تاریخ ۸۵/۳/۱۱ در بخش کودکان بیمارستان بوعلی سینای ساری بستری گردید.

تنگی نفس بیمار از دو هفته پیش از بستری شدن شروع شد و به دنبال آن ورم اندام تحتانی و بزرگی شکم تدریجاً افزایش یافت. بیمار فرزند دوم خانواده بوده و فرزند اول خانواده ظاهراً سالم است. پدر و مادر بیمار با یکدیگر نسبت فامیلی (پسر عمو و دختر عمو) دارند و در خانواده‌های خویشان بیمار سابقه چنین بیماری وجود ندارد. مادر در دوران بارداری مشکلی نداشته و زایمان به صورت طبیعی بوده و نوزاد هنگام تولد آپکار مناسبی داشته است.



شکل شماره ۲: رادیوگرافی انگشتان دست

در برش نگاری رایانه‌ای مغزی، حجمه دراز (dolichocephal) بوده و علائم کاهش مختصر پارانشیم مغز دیده شد.

در پرتونگاری سینه، دنده‌ها پارو مانند (oar like) و قلب بزرگ‌تر از معمول گزارش شد.

درسونوگرافی شکم، تجمع مایع در صفاق (Ascites) و کبد بزرگ و نیز اتساع وریدهای کبدی گزارش گردید.

تصویربرداری از قلب با امواج ماوراصوت (Echocardiography) تنگی دریچه میترال و آنورت را نشان داد که به علت ضخامت مخاط بوده است.

آزمایش ادرار از نظر وجود متابولیت‌های موکوپلی ساکاریدها (MPS) انجام شد که بالا بودن مقدار درماناتان سولفات (Dermatan Sulfate) در ادرار گزارش شد و درستیوپلاسم نوتروفیل‌های خون محیطی، ذرات (inclusions) غیرطبیعی دیده شد (شکل شماره ۳).

متأسفانه اندازه‌گیری فعالیت آنزیم‌های لیزوزومال و نیز تعیین جهش ژن مربوطه در آزمایشگاه‌های سطح کشور عملی نبوده است.

با توجه به یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی ذکر شده تشخیص بیماری موکوپلی ساکاریدوز (Mucopolysaccharidosis) از نوع Maroteaux lamy داده شد.

ضربان قلب ۱۱۰ در دقیقه، دور سر = ۵۷ سانتیمتر، قد = ۸۶ سانتی‌متر، وزن = ۲۳/۵ کیلوگرم بوده است.

صورت بیمار پهن و خشن (Coarse) - تورم پلک‌ها وجود داشته - سر بزرگ‌تر از معمول - پل بینی فرو رفته و بینی پهن و گردن کوتاه‌تر از معمول بوده است. مفاصل بزرگ همگی سفت‌تر از معمول (Stiff Joints) بوده‌اند، ناحیه سینه پهن‌تر از معمول بوده و در سمع ریه Wheezing منتشر و دو طرفه شنیده شد. در سمع قلب سوفل سیستولیک در همه کانون‌ها شنیده شد.

شکم بزرگ و کبد تا حدود ناف لمس می‌شد. انگشتان دست کوتاه‌تر از معمول بوده و در سطح اندام تحتانی ورم گوده گذار وجود داشت. اندام جنسی، دخترانه و طبیعی بود. ستون فقرات دچار انحناء بوده است.

بعد از بستری شدن بلافاصله اقدامات اولیه درمانی شروع شد و آزمایش‌های پاراکلینیک بشرح زیر انجام گرفت: در شمارش کامل گلبولی (C.B.C) انجام شده $Hb=10.5$, $MCV=85$ (حجم متوسط گلبولی) گزارش شد. الکترولیت‌های خون در محدوده طبیعی بوده است. ABG (اندازه‌گیری گازهای خون شریانی) در محدوده طبیعی بوده و در پرتونگاری‌های انجام شده:

اجسام مهره‌ها قلاب مانند و بال‌های ایلیاک پهن‌تر از معمول بوده است، سر و استخوان ران حالت قطعه قطعه (Fragmentation) داشته و در آن Coxa valga (افزایش زاویه شیب بین گردن و تنه استخوان ران) وجود داشته و انتهای نزدیک به میچ کف دست به سوی یکدیگر باریک بوده‌اند (شکل ۲).

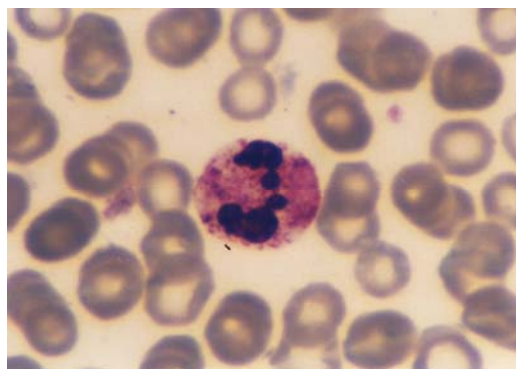
استخوان‌های زند زیرین و زبرین (Radius, Ulna) زاویه‌دار شده‌اند. اپی‌فیزها (سر استخوان دراز که از تنه به وسیله صفحه غضروفی جدا می‌شود) و متافیزهای استخوان‌های دراز (بخش انتهایی تنه استخوان در مجاورت اپی‌فیز) نامنظم بوده‌اند.

بحث

مهم‌ترین علائم موجود در بیمار مورد بحث عبارت است از: بزرگی جمجمه، کدورت دو طرفه عدسی چشم‌ها، پیشانی برجسته، کاهش شنوایی، گردن کوتاه، صورت خشن (Coarse)، افزایش تجمع مایع در صفاق و ورم در اندام‌ها، کبد بزرگ، قلب بزرگ، ضخامت دریچه‌های میترا و آئورت و نارسایی قلبی - مفاصل سفت (Stiff Joints) - فتق نافی.

همان‌طور که اشاره شد در حدود ۱۴ نوع از بیماری‌های MPS تاکنون شناخته شده‌اند (جدول شماره ۱) که کمابیش علائم فوق در این انواع وجود دارند. جهت تشخیص بیماری ابتدا هر یک از این انواع MPS را در تشخیص افتراقی مطرح می‌کنیم.

بیمار پس از درمان‌های اولیه و بهبودی تنگی نفس و نارسایی قلبی از بیمارستان مرخص گردید.



شکل شماره ۳: لام خون محیطی

جدول شماره ۱: انواع بیماری‌های موکوپلی ساکاریدوز

شماره	نام سندرم	علائم مهم بالینی	کمبود آنزیم	جای ژن
MPS I-H	Hurler	عقب ماندگی ذهنی - کدورت قرینه - پیشرفت سریع بیماری - مرگ قبل از ۱۴ سالگی	α -L-iduronidase	4P 16/3
MPS I-H	Scheie	سفتی مفاصل - کدورت قرینه - هوش طبیعی - اختلال درجهه آئورت	α -L-iduronidase	4P 16/3
MPS I-H/S	Hurler/Scheie	علائم بیماری حدواسط بین Scheie و Hurler	α -L-iduronidase	4P 16/3
MPS II-XR	Hunter	علائم بیماری شبیه Hurler است ولی کدورت قرینه وجود ندارد - ناشنوایی - پیشرفت بیماری کندتر بوده و عقب ماندگی ذهنی خفیف - گاه هوش بیمار طبیعی است.	Iduronate-2- sulfate sulfatase	Xq 28
MPS III-A	Sanfilippo-A	بیماران حالت تهاجمی دارند - اختلالات رفتاری	Heparan-5-sulfamidase	17q25/3
MPS III-B	Sanfilippo-B	تشنج - عقب ماندگی ذهنی تدریجی	N-ac-o-glucosamidase	17q 21
MPS III-C	Sanfilippo-C	پیشرفت بیماری تدریجی است و بیمار تا سی سالگی نیز زنده می‌ماند.	Ac-CoA-glucosaminide N-acetyltransferase	
MPS III-D	Sanfilippo D	طول قد طبیعی است - آتومالی‌ها خفیف تر است - موها زبر و خشن است - کدورت قرینه وجود ندارد.	N-ac-glucosamine-6-sulfate sulphatase	12q14
MPS IV-A	Morquio A	قد و تنه کوتاه (dwarfism) - اختلالات استخوانی مشخص - کدورت قرینه	Galactosamine-6-sulfate sulfatase	16q24/3
MPS IV-B	Morquio B	علائم بالینی و استخوانی شبیه نوع A بوده ولی خفیف تر است.	β -Galactosidase	3p21/33
MPS VI	Maroteaux-Lamy	قیافه بیمار شبیه Hurler است - کدورت قرینه وجود دارد - عدم عقب ماندگی ذهنی - در افراد مختلف خانواده شدت علائم بالینی متفاوت است. (intrafamilial Variability)	N-acetyl-galactosamine α -4-sulfate sulfatase (arylsulfatase B)	5q11-q13
MPS VII	Sly	علائم بالینی متفاوت است - در سلول‌های گرانولوسیت inclusions وجود دارد.	β -Glucuronidase	7q21.11
MPS VIII	Vacant			
MPS IX	Hyaluronidase deficiency	وجود مفاصل برجسته (Periarticular masses)	Hyaluronidase	3p21.3-p21.2

انواع سان فیلیپو (Sanfilippo) بیماری به ترتیب انواع A,B,C,D نامگذاری شده‌اند. که به صورت انواع نادری از بیماری گزارش شده‌اند و به خصوص نوع (D) بسیار نادر است. در نوع A که شایع‌تر از بقیه انواع می‌باشد معمولاً قد بیماران حدود طبیعی است و به علاوه درجاتی از عقب ماندگی ذهنی و تشنج نیز در این بیماران وجود دارد (۸). این بیماران معمولاً اختلال رفتاری به صورت حالت‌های تهاجمی (Aggressive) دارند. ولی کدورت قرنیه ندارند و نیز قد آنها طبیعی است. در حالی که هیچ یک از علائم فوق در بیمار مورد بحث وجود ندارد. بنابراین با توجه به علائم فوق نتیجه می‌گیریم که تشخیص انواع سان فیلیپو (Sanfilippo) نیز در بیمار مورد بحث مطرح نمی‌باشد.

مهم‌ترین بیماری که در تشخیص افتراقی باید مطرح شود، نوع مورکیو (Morquio) بیماری است که معمولاً خود دو نوع می‌باشد (B,A) در این بیماران مهره اطلس و مهره آگریس (Axis) دچار عدم ثبات هستند زیرا در این ناحیه هیپوپلازی دندان‌های شکل وجود داشته و رباط‌های عضلانی دچار سستی زیادی (Hyperlaxity) هستند و به علت وجود این اختلال، این بیماران دچار فشار زیاد در ناحیه گردنی طناب نخاعی می‌شوند و نیز در ناحیه مهره‌های کمری (منطقه D12) این بیماران نیز به علت هیپوپلازی ناحیه قدامی جسم مهره‌ها این فشار طناب نخاعی زیادتر می‌شود (۹). در حالی که در بیمار مورد بحث چنین علائمی در مهره‌های نام برده وجود نداشته است. علاوه بر آن در این بیماران برجستگی و همچنین شلی (Relaxtion) در مفاصل وجود دارد. در حالی که در بیمار مورد بحث علاوه بر آنکه علائم فوق وجود نداشته است. بعکس مفاصل سفت بوده‌اند (Stiff Joints).

در تشخیص افتراقی انواع دیگری از MPS را نیز می‌توان مطرح نمود:

اولین بیماری که در تشخیص افتراقی مورد بحث قرار می‌گیرد نوع هرلر (Hurler) بیماری می‌باشد که به علت کمبود آنزیم آلفا ایدورونیداز (α -iduronidase) ایجاد می‌شود و سیر بالینی شدیدی دارد؛ به طوری که این بیماران معمولاً تا قبل از ۱۴ سالگی می‌میرند. ولی این بیماران معمولاً دچار عقب ماندگی ذهنی شدید هستند (۳). در حالی که بیمار مورد بحث دارای هوش طبیعی است. بنابراین قبل از بررسی سایر علائم این نوع از MPS می‌توانیم بیماری هرلر (Hurler) را در تشخیص این بیمار کاملاً رد کنیم.

دومین بیماری که مطرح می‌شود نوع هانتز (Hunter) می‌باشد که این بیماری به علت کمبود آنزیم ایدوروناز آت-۲- سولفاتاز ($\text{iduronate-2-sulfatase}$) ایجاد می‌شود (۴) در این بیماری معمولاً کدورت قرنیه وجود ندارد علاوه بر آن سیر بیماری در مقایسه با بیمار مورد بحث خفیف‌تر است به علاوه این نوع از MPS به طریق وابسته به جنس (X-Linked) منتقل می‌شود (۵) در حالی که پدر بیمار مورد بحث سالم بوده است بنابراین به دلایل فوق تشخیص بیماری Hunter نیز در مورد بیمار مورد بحث صادق نیست.

نوع شی (Scheie) بیماری را نیز باید در تشخیص افتراقی بیمار مورد بحث مطرح نمود: اولاً قد این بیماران معمولاً طبیعی است. ثانیاً اختلالات استخوانی آنها خفیف‌تر است (۶). البته در این نوع از MPS عقب ماندگی ذهنی وجود ندارد. این نوع بیماری نیز به علت کمبود آنزیم آلفا ایدورونیداز به وجود می‌آید و سیر بیماری معمولاً خفیف‌تر می‌باشد و به طور نادر ممکن است علائم شدید بیماری تا قبل از شش سالگی بروز نماید (۷). بنا به دلایل فوق این نوع از MPS نیز در بیمار مورد بحث مطرح نمی‌شود.

انواع دیگری از MPS نیز در تشخیص افتراقی باید ذکر شوند:

N- acetyl- galactosamine- α - 4- (B آرپل سولفاتاز) Sulfate Sulfatase (arylsulfatase B) وجود دارد (۱۲). متأسفانه اندازه‌گیری فعالیت این آنزیم (که در فیروپلاست‌ها و لکوسیت‌ها انجام می‌گیرد) در آزمایشگاه‌های موجود در کشور عملی نیست. ژن این بیماری بر روی بازوی بلند کروموزوم ۵ قرار دارد. این بیماری از طریق اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد. در این نوع MPS معمولاً شدت علائم بالینی در افراد مختلف خانواده متفاوت است (allelic mutation) (۱۳). درمان‌های علامتی در این بیماران عبارتست از کاهش فشار داخل مغزی از طریق ایجاد شنت- پیوند قرنیه- درمان‌های ارتوپدی و درمان‌های قلبی. پیوند مغز استخوان در این بیماران سبب جلوگیری از عوارض قلبی و تا حدودی علائم شدید بالینی می‌شود (۱۴).

در ادرار این بیماران درماتان سولفات (Sulfate Dermatan) به مقدار زیاد وجود دارد و نیز در سیتوپلاسم نوتروفیل‌های خون محیطی ذرات (Inclusions) غیر طبیعی وجود دارد که آزمایش ادرار و نیز بررسی خون محیطی بیمار مورد بحث نیز وجود همین پدیده را ثابت می‌کند (۱۵).

در نوع VII که به علت کمبود آنزیم بتاگلوکورونیداز β -glucuronidase به وجود می‌آید، بیماران معمولاً دچار عقب ماندگی ذهنی هستند (۱۰).

در نوع IX بیماری، شکاف کام به صورت زیر مخاطی (Submucosal) وجود دارد و نیز در مفاصل برجستگی داخل مفصلی نسوج نرم (Soft tissue Masses intra-articular) دیده می‌شود. به علاوه اختلالات استخوانی متعدد به صورت (dysostosis Multiplex) در استخوان‌ها، وجود ندارد (۱۱).

بنابراین در تشخیص افتراقی بیمار با توجه به علائم موجود در انواع VII و IX این دونوع از انواع بیماری‌های Mucopolysaccharidosis نیز مطرح نمی‌شوند.

با توجه به دلایل بالا و با توجه به علائم بالینی پرتونگاری و آزمایشگاهی که در بیمار مورد بحث وجود دارد، این علائم با علائم موجود در نوع Maroteaux-Lamy مطابقت دارد. در این نوع از MPS هوش بیماران طبیعی است، کدورت قرنیه وجود دارد و سایر علائم پرتونگاری نیز تقریباً مشابه علائم موجود در بیمار مورد بحث است در این نوع بیماری کمبود آنزیم: N- استیل - گالاکتوزامین α - ۴- سولفات سولفاتاز

فهرست منابع

1. Natowicz MR, Shosrt MP, Wang Y, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *New Engl J Med*. 1996; 335: 1029-1033.
2. Roubicek M, Gehler J, Spranger J. The clinical spectrum of alpha-iduronidase deficiency. *Am. J. Med. Genet*. 1985; 20: 471-481.
3. Russell C, Hendson G, Jevon G, et al. Murine MPS I: Insights into the pathogenesis of Hurler syndrome. *Clin Genet*. 1998; 53: 349-361.
4. Hopwood JJ, Bunge S, Morris CP, et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II: Mutations in the iduronate-2-sulphatase gene. *Hum. Mutat*. 1993; 2: 435-442.
5. Li P, Bellows AB, Thompson JN. Molecular basis of iduronate-2-sulphatase gene mutations in patients with

- mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *J. Med. Genet.* 1999; 36: 21-27.
6. Schiro JA, Mallory SB, Demmer L, Dowton SB, Luke MC. Grouped papules in Hurler- Scheie syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 35: 868-870.
 7. Scott HS, Ashton LJ, Egge JH, et al. Chromosomal localization of the human α -iduronidase gene (IDUA) to 4p16. 3. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 47: 802-807.
 8. Di Natale P, Balzano N, Exposito S, Villani GRD. Identification of molecular defects in Italian Sanfilippo A patients including 13 novel mutations. *Hum. Mutant.* 1998; 11: 313-320.
 9. Maroteaux P, Lamy M. La maladie de Morquio .Etude clinique, radiologique et biologique. *Presse. Med.* 1963; 71: 2091-2094.
 10. Yamada, Kato K, Sukegawa K, et al. Treatment of MPS VII (sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone. Mar. Trans.* 1998; 21: 629-634.
 11. Triggs-Raine B, Salo TJ, Zhang H, Wicklow BA, Natowicz MR. Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96: 6296-6300.
 12. Litjens T, Brooks DA, Peters C, Gibson GJ, Hopwood JJ. Identification, expression, and biochemical characterization of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 58: 11227-1134.
 13. Isbrandt D, Arlt G, Brooks DA, et al. mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): Six unique arylsulfatase B gene alleles causing variable disease phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 1994; 54: 454-463.
 14. Hershkovitz E, Young E, Rainer J, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux- Lamy syndrome (MPS VI): Long-term follow-up. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1999; 22: 50-62.
 15. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin. Genet.* 2004; 66: 208.