



جمهوری اسلامی ایران  
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان



دبیرخانه تدوین و بازنگری بسته بیمه پایه خدمات

شناسنامه و استاندارد خرید راهبردی بیمه ای

موکوپلی سار کاربرد و زیست تیپ چهار

(مورکیو سدرم)

تدوین کنندگان:

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

با همکاری:

سازمان بیمه تامین اجتماعی، کمیته امداد امام خمینی (ره)، نیروهای مسلح و بیمه سلامت ایران

تیرماه ۱۳۹۷

## مقدمه :

مورکیو یا MPS-IVA یکی از انواع موکوپلی ساکاریدوزها و وابسته به گروه بیماریهای لیزوزومال است که ناشی از نقص آنزیم-N acetylgalactosamine 6-sulfatase (GALNS) میباشد (Gene OMIM=612222 Phenotype OMIM=253000) ژن آنزیم بر روی کروموزوم 16q24.3 قرار دارد و بیش از ۲۲۰ موتاسیون برای آن شناخته شده است. بیش از ۹۵٪ موارد MPS-IV را تیپ A را دربر میگیرد. شیوع این بیماری از ۱/۷۶۰۰۰ - ۱/۶۴۰۰۰۰ ( بطور متوسط ۱/۲۵۰۰۰۰) تولد زنده در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. مورکیو B یا MPS-IVB ناشی از کمبود آنزیم  $\beta$ -گالاکتوزیداز لیزوزومی است که موجب تجمع کراتان سولفات در سلولها میشود و کمتر از ۰.۵٪ موارد را شامل می شود و از نظر علائم بالینی مشابه تیپ A است. این بیماران در ابتدای تولد کاملا نرمال هستند و در طی زمان بدلیل تجمع گلیکوز امینوگلیکان (GAG) که عمدتا از نوع کراتان سولفات و تا حدی کندراتان سولفات میباشد، در سلولها با علائم اسکلتی و بافت همبندی ظاهر میگردد. طیف بیماری از خفیف با سیر آهسته تا شدید پیشرونده متغیر است.

علائم بیماری زمانی ظاهر میشود که میزان فعالیت آنزیم  $> 10\%$  باشد. سن شروع بیماری از ۱-۵ سال متغیر بوده و بطور متوسط ۲,۲ سال است. ۵۰٪ بیماران تا زیر ۵ سال علامتدار شده و تشخیص داده میشوند. بیماری بسته به نوع موتاسیون و بر حسب شدت نقص آنزیمی ممکن است بصورت خفیف، متوسط و یا شدید تظاهر نماید. ۳/۴ موارد مبتلا به فرم شدید میباشند. فرم خفیف بیماری دیرتر تظاهر نموده و پیشروی بیماری در آنها آهسته است و گاه تا دهه ۶ عمر نیز زنده میمانند. علت مرگ عمدتا مشکلات قلبی-ریوی و یا نورولوژیک می باشد.

## الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین):

تشخیص و درمان بیماری موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۴ - سندرم مورکیو

تشخیص: بررسی GAG ادرار برای غربالگری اولیه کمک کننده است. توصیه میشود که GAG ادرار هم بصورت کمی هم کیفی آنالیز شود زیرا گاهی مقادیر آن ناچیز بوده و فقط در تست کیفی قابل شناسایی است. این تست موارد مثبت و منفی کاذب داشته و تنها برای غربالگری و مونیتورینگ درمان مناسب است.

تشخیص قطعی بیماری تنها در صورت وجود علائم بیماری با تایید کمبود آنزیم GALNS امکان پذیر می باشد. بایستی توجه داشت که کمبود آنزیم GALNS در سه بیماری دیگر لیزوزومی؛ موکولپیدوز تیپ II, III و کمبود متعدد سولفاتازها نیز دیده میشود که پیش

از شروع درمان این سه بیماری بایستی کنار گذاشته شود. با بررسی یک آنزیم سولفاتاز دیگرمانند **arylsulfatase B** و یا **iduronate-2- sulfatase** و یکی از آنزیمهایی که به مانوز ۶-فسفات برای عملکرد نیاز دارند مانند  $\beta$ -galactosidase که مربوط به **MPS تیپ IV-B** است، اینکار امکان پذیر است که هم بر روی نمونه خون خشک شده روی کاغذ فیلتر و هم نمونه تازه لکوسیت و کشت فیبروبلاست قابل انجام است. چنانچه تست مثبت آنزیمی با کاغذ گاتری مشخص شده باشد حتما با بررسی آنزیم بر روی فیبروبلاست یا لکوسیت تازه بایستی تایید گردد. زیرا میزان پایداری آنزیم در خون خشک شده مشخص نبوده و ممکن است به غلط میزان آنزیم پایتتر از حد عادی تخمین زده شده و موجب جواب مثبت کاذب گردد.

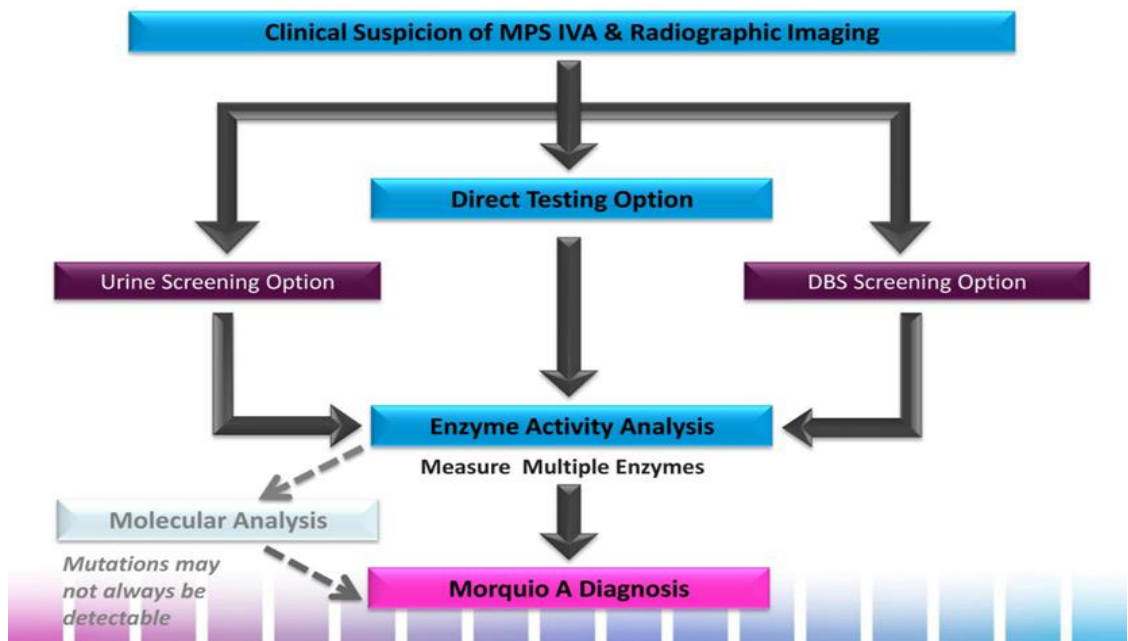
چنانچه امکان کشت فیبروبلاست و یا بررسی لکوسیت تازه وجود نداشته باشد توصیه میشود در دو نوبت مجزا بررسی آنزیمی با کاغذ گاتری انجام شده و سپس با بررسیهای ملکولی تشخیص تایید گردد.

تایید تشخیص به کمک روشهای ملکولی پس از ارزیابی آنزیم در فیبروبلاست یا لکوسیت تازه نیز توصیه میشود اما الزامی نیست زیرا بر اساس مطالعات انجام گرفته ممکن است در ۱۴٪ موارد موتاسیون یافت نشود که بدلیل قرارگیری آن در نواحی **Intron** , **Promotor** میباشد و عدم یافتن موتاسیون رد کننده تشخیص نیست.

### الگوریتم تشخیصی برای MPS IV-A

BiOMARIN

#### Diagnostic Algorithm- Morquio A



optional

## ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی :

آنزیم درمانی - درمان حمایتی

آنزیم تراپی (ERT) : بعنوان درمان انتخابی در این گروه از بیماران معرفی شده است. آنزیم Vimizim (Elosulfase- $\alpha$ ) بصورت ویال 5 mg در 5 سی سی سی بوده و مقدار مصرف 2 mg/kg در هفته میباشد .

پیوند مغز استخوان (HSCT) : بر خلاف بیماران مبتلا به MPS تیپ I, II, VI که پیوند مغز استخوان موجب بهبود علائم احشایی میگردد در بیماران MPS-IVA پیوند مغز استخوان در مهمترین علامت این بیماری یعنی درگیری اسکلتی تاثیری ندارد و تا کنون تنها در چند مورد محدود پیوند انجام گرفته است لذا بر خلاف سایر موارد MPS بعنوان یک درمان آلترناتیو هنوز جایگاه محکمی ندارد.

درمانهای حمایتی مانند سایر موارد MPS برای همه بیماران لازم است.

## ج) علائم بالینی و شک به بیماری :

- اختلالات عضلانی اسکلتی : کوتاهی شدید تنه و گردن ، انحنای ستون فقرات ، دررفتگی لگن ، شلی مفاصل ، دفرمیتی شدید استخوان و آرتروز زودرس و پیشرفته
- اختلالات چشمی : شایعترین کدورت قرنیه ، گلوکوم ، کاتاراکت ، آتروفی عصب بیناییو دیستروفی شبکیه
- اختلالات گوارشی : فتق نافی و اینگوینال ، بزرگی کبد و طحال ، مشکلات دندانپلازی و هیپوپلازی مینا
- اختلالات قلبی عروقی : هیپرپلازی بطن چپ و نارسایی دریچه ای
- اختلالات شنوایی : کاهش شنوایی هدایتی و عصبی
- اختلالات تنفسی : انسداد راههای هوایی، محدودیت حرکت قفسه سینه ، عفونت های مکرر ، اختلال خواب

## د) اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت درمان بیماری:

### • ارزیابی قبل از شروع درمان :

➤ انجام اقدامات زیر قبل از شروع درمان جهت تشخیص قطعی ضروری است:

○ بررسی وضعیت بالینی (ارزیابی عمومی ، بررسی سیستم عصبی محیطی و مرکزی ، سیستم شنوایی ، بینایی ، تنفسی،

قلبی و عروقی ، عضلانی اسکلتی ، گوارش و کبد و طحال) و رادیولوژیک

- نمونه DBS جهت سنجش کمی آنزیم GALNS به عنوان تست غربالگری و در صورت امکان اندازه گیری GAG ادراری به صورت کمی و کیفی
- بررسی آنزیم GALNS در نمونه لکوسیت تازه یا فیبروبلاست جهت تأیید تشخیص
- بررسی یک آنزیم سولفاتاز دیگرمانند arylsulfatase B و یا iduronate-2- sulfatase و بررسی آنزیم  $\beta$ -galactosidase جهت رد کمبود متعدد سولفاتازها (MSD)، موکولیدوز تیپ II,III و رد MPS تیپ IV-B
- بررسی وجود موتاسیون های ژنتیکی 16q24/3

### • ارزیابی حین انجام درمان :

- در ارزیابی تستهای عملکردی چنانچه FVC کمتر از ۰/۳ لیتر ، 6MWT کمتر از ۳۰ متر و تست زمان طی مسافت ۲۵ پایی ( T25FW ) بیمار منفی باشد: درمان حمایتی
- در صورتی که FVC بیشتر از ۰/۳ لیتر و 6MWT بیشتر از ۳۰ متر و یا تست زمان طی مسافت ۲۵ پایی ( T25FW ) بیمار مثبت باشد :
- چنانچه نظر پزشک مثبت باشد و اختلالات اسکلتی خفیف باشد پیوند سلول بنیادی قابل انجام است
- در غیر اینصورت آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه انجام میشود و ارزیابی مجدد موارد ذیل انجام میشود :
  - ❖ افزایش ۱۵ تا ۲۰ درصدی در تست 6MWT
  - ❖ افزایش میزان ۲۰ درصدی در MVV یا ۵ درصد در FEV1 یا FVC
  - ❖ کاهش میزان ۲۰ درصدی کراتان سولفات در ادرار
  - ❖ کمتر از ۱۰ درصد کاهش در EF
  - ❖ بهبود وضعیت زندگی یا کاهش درد
- ۱- چنانچه حداقل در ۴ مورد از ۵ مورد فوق نتیجه مثبت حاصل نشود : قطع آنزیم درمانی و درمان حمایتی
- ۲- اگر از ۵ مورد فوق در ۴ مورد به نتیجه مطلوب نائل شویم ارزیابی مجدد بیمار از نظر کمپلینانس لازم است:
- الف : شرایط بیمار مورد قبول باشد (کمتر از سه وقفه درمانی طی یک سال): ادامه آنزیم درمانی

ب : شرایط غیر قابل قبول باشد (بیش از سه وقفه درمانی طی یک سال) و یا عدم تمایل بیمار به ادامه آنزیم درمانی: قطع آنزیم و شروع درمان حمایتی و یا بر حسب شرایط بیمار پیوند سلول بنیادی توصیه می‌گردد.

### • کنترل عوارض جانبی انجام درمان :

**عوارض:** شایعترین عوارض که در بیش از ۱۰٪ بیماران دیده شده شامل تب و لرز، تهوع، استفراغ، سردرد، خستگی و درد شکمی بوده اما مهمترین عوارض گزارش شده شامل آنافیلاکسی، سرفه، آریتم، گلودرد، کهیر، برافروختگی، راش، سیانوز، افت فشارخون، تنگی نفس، درد قفسه سینه و علائم گوارشی است. معمولا عوارض در ۱۲ هفته اول شایعتر است و پس از آن کمتر میشود. منظور از عوارض بسیار شایع موارد  $\leq 1/10$ ، شایع  $\geq 1/100$  و  $< 1/100$ ، ناشایع  $\geq 1/1000$  و  $< 1/1000$ ، نادر  $\geq 1/10000$  و  $< 1/10000$  و بسیار نادر  $\geq 1/100000$  و  $< 1/100000$  میباشد.

در صورت آنافیلاکسی و یا واکنش‌های حساسیتی شدید، تزریق دارو بایستی بلافاصله قطع و درمان مناسب شروع شود. تجویز آنتی هیستامین و تب بر ۳۰-۶۰ دقیقه پیش از تزریق از بروز حساسیتهای شدید جلوگیری نموده و توصیه میشود.

**Table 2: Adverse reactions in patients treated with Vimizim**

MedDRA System organ class	MedDRA Preferred term	Frequency
Immune system disorders	Anaphylaxis	Uncommon
	Hypersensitivity	Common
Nervous system disorders	Headache	Very common
	Dizziness	Very common
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Dyspnoea	Very common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, vomiting, oropharyngeal pain, upper abdominal pain, abdominal pain, nausea	Very common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Common
	Chills	Very common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Very common

جدول معاینات دوره ای بیماران جهت پیگیری :

ASSESSMENT <sup>a</sup>	AT DIAGNOSIS <sup>b</sup>	FOLLOW-UP FREQUENCY <sup>a</sup>	AS NEEDED <sup>b</sup>	PRE-ERT <sup>b</sup>
<b>Medical history</b>	X	Every visit		
<b>Physical examination</b>	X	Every visit		X
<b>Upper limb function</b> • Standardized function test	X	Annually		X
<b>Hips and lower extremities</b> • Hips/pelvis: radiograph • Lower extremities: radiograph	X X		X X	
<b>Spine/spinal cord compression</b> • Plain radiograph • MRI • CT scan	X X	Every 1-3 years Annually	X	
<b>Cardiac function</b> • ECG • Echocardiogram • Heart rate	X X X	Every 1-3 years Every 2-3 years Annually	X X	
<b>Respiratory function</b> • Lung function • Breathing capacity • Ability to exercise • Overnight sleep study	X X X X	Annually Annually Annually Annually		X X X
<b>Neurological function</b> • Neurological exam	X	Every visit (minimally every 6 months)		X
<b>Ophthalmological function</b> • Vision assessment • Evaluate eye shape irregularities	X X		X X	
<b>Hearing</b> • Hearing assessment	X	Annually		
<b>Dental evaluation</b> • Evaluation of oral health by dentist	X	Annually		
<b>Endurance</b> • 6MWT • Timed 25-foot walk	X X	Annually Annually	X X	X X
<b>Growth</b> • Height and length • Weight • Head circumference (infants ≤3 years) • Pubertal stage (age 9 until mature)	X X X X	Every visit Every visit Every visit Every visit		X X X
<b>Disease burden</b> • Pain assessment • QoL questionnaire • Functional test • Activities of daily living questionnaire	X X X X	Every 6 months Annually Annually Annually		X X X X
<b>Evaluation by physiotherapist</b>	X	Annually	X	

<sup>a</sup>For additional information, consult the Guidelines.

Abbreviations: 6MWT, 6-minute walk test; CT, computed tomography; ECG, electrocardiogram; MRI, magnetic resonance imaging; QoL, quality of life.

## د) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه:

فوق تخصص غدد

## ه) فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

فوق تخصص خون و سرطان و فوق تخصص غدد اطفال

## و) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

۱- استانداردهای پرسنل بخش پیوند برای بیماران کاندید پیوند

۲- استانداردهای پرسنل بخش تزریق (پرستار دوره دیده) برای بیماران کاندید آنزیم درمانی

## ز) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:

براساس استانداردهای ابلاغی وزارت بهداشت در بخش پیوند مغز استخوان و دستورالعمل های بخش تزریق دارو (آنزیم) در بیمارستان

## ح) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

تجهیزات سرمایه ای بخش های تزریق دارو و پیوند سلولی

## ط) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

مطابق استانداردهای بخش تزریق دارو و بخش پیوند سلولی

## ن) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:

نکته مورد تأکید، بستری موقت بیمار در بخش بیمارستانی تزریق داروی وریدی جهت آنزیم درمانی حداقل به مدت ۴ ساعت می باشد.

## راهنمای تجویز صحیح و مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

مقدار پیشنهادی داروی ویمیزیم  $2\text{mg/kg}$  و هفته ای یکبار است. کل حجم تزریق باید در مدت ۴ ساعت براساس جدول ذیل انفوزیون شود. زمانی که دارو در  $100\text{ml}$  رقیق می شود، سرعت انفوزیون باید  $3\text{ml/h}$  باشد. سرعت انفوزیون بر اساس میزان تحمل بیمار ممکن است هر ۱۵ دقیقه افزایش یابد، بر اساس جدول ابتدا سرعت تزریق به  $6\text{ml/h}$  رسانده سپس مقدار را هر ۱۵ دقیقه با  $6\text{ml/h}$  افزایش یابد تا زمانیکه حداکثر آن به  $36\text{ml/h}$  برسد.

حجم و سرعت پیشنهادی برای تزریق								
مرحله : ۷	مرحله : ۶	مرحله : ۵	مرحله : ۴	مرحله : ۳	مرحله : ۲	مقدار تزریق در مرحله اول و آغازین ۰-۱۵ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	کل حجم تزریق (میلی لیتر)	وزن بیمار (کیلوگرم)
بیشتر از ۹۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۷۵-۹۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۶۰-۷۵ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۴۵-۶۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۳۰-۴۵ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۱۵-۳۰ دقیقه (میلی لیتر بر ساعت)	۳	۱۰۰	< ۲۵
۳۶	۳۰	۲۴	۱۸	۱۲	۶	۶	۲۵۰	≥ ۲۵

### فرم ثبت مشخصات بیماران متابولیک

استان: دانشگاه :  
شهر: بیمارستان / درمانگاه :  
پزشک درمانگر بخش ( فوق تخصص غدد اطفال ) :

### اطلاعات عمومی بیمار

نام : نام خانوادگی :  
نام پدر : کد ملی :  
سال تولد : جنسیت : زن  مرد   
نوع بیمه : خدمات درمانی  تامین اجتماعی  نیروهای مسلح  کمیته امداد  سایر  شماره بیمه :  
استان محل سکونت : شهر محل سکونت :  
نشانی :  
تلفن همراه : تلفن ثابت :

### مشخصات بیماری

تشخیص قطعی بیماری :  
سن تشخیص بیماری : ..... ماهگی  
سن شروع درمان : .... ماهگی  
وضعیت خویشاوندی پدر و مادر : غریبه  خویشاوند   
آزمایش تشخیصی: Enzyme Assay  آزمون ژنتیک   
سابقه بیماری در بستگان بیمار : خواهر  برادر  سایر بستگان

### نوع درمان فعلی

۱- آنزیم درمانی  ۲- پیوند سلولی  ۳- درمان حمایتی  ۴- فاقد درمان

### پیشنهاد پزشک معتمد

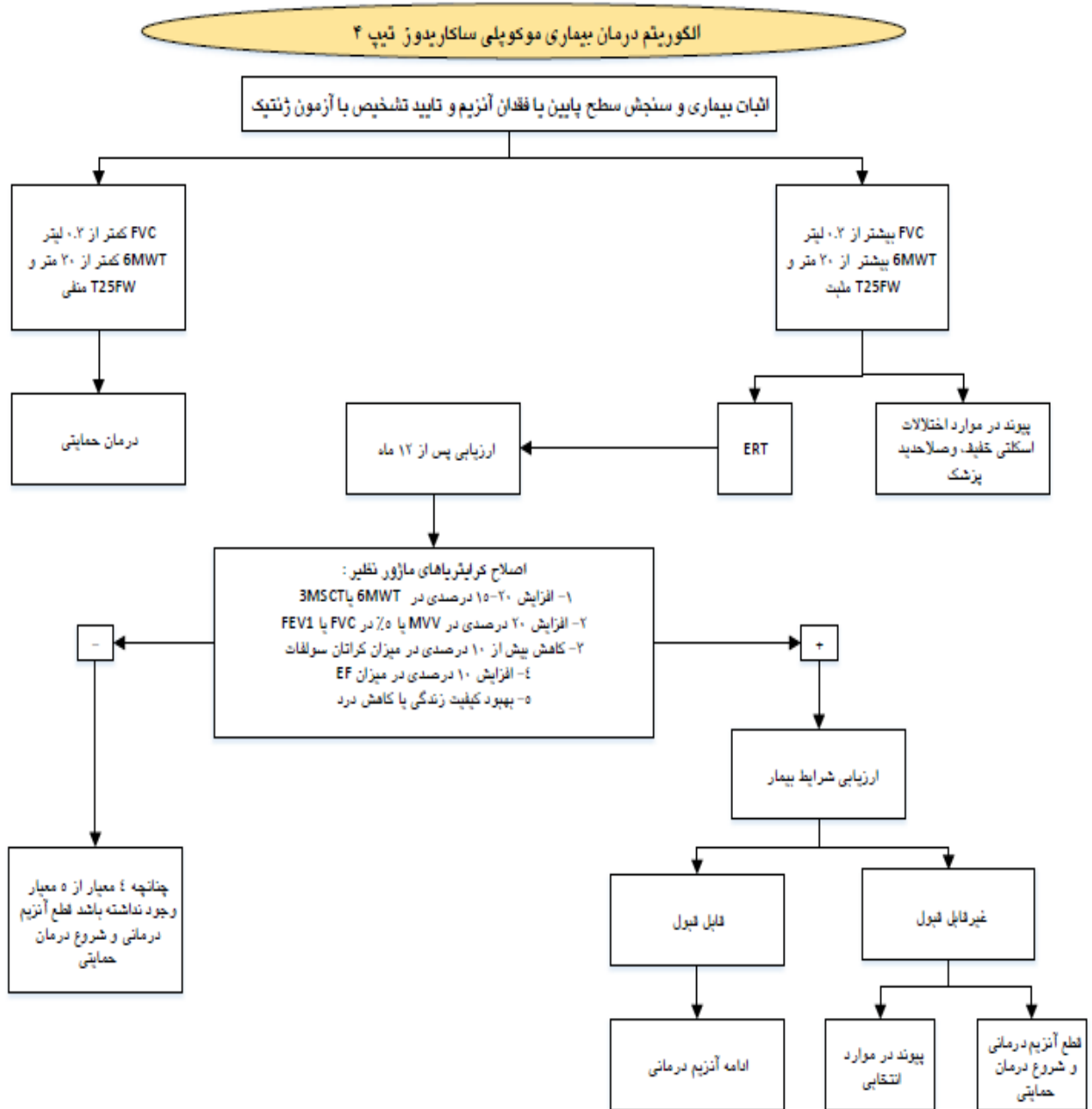
۱- تشخیص قطعی بیمار محرز نیست و نیاز به انجام مجدد : Enzyme Assay  آزمون ژنتیک  دارد .  
۲- تشخیص بیماری محرز ، روش درمانی پیشنهادی با توجه به سوابق و شرایط بالینی بیمار و براساس استاندارد خدمت ابلاغی : ادامه آنزیم درمانی  معرفی برای پیوند سلولی  شروع درمان حمایتی  می باشد .

نام و نام خانوادگی پزشک معتمد :

مهر - امضا :

تاریخ :

## الگوریتم درمان موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۴



➤ تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

معاونت درمان



بسمه تعالی

فرم تدوین راهنمای تجویز موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۴ (مورکیو سندرم)

توضیحات	تواتر خدمتی		محل ارائه خدمت	کنتراندیکاسیون	اندیکاسیون			ارائه کنندگان اصلی صاحب صلاحیت	افراد صاحب صلاحیت تجویز	کاربرد خدمت	عنوان استاندارد
	فواصل انجام آنزیم درمانی	تعداد دفعات مورد نیاز آنزیم درمانی			آنزیم درمانی	درمان حمایتی	پیوند سلول بنیادی				
<p>➤ علائم بالینی :</p> <p>درگیری قلبی عروقی، اختلالات تنفسی، اختلالات بینایی و شنوایی، درگیری گوارشی و اسکلتی</p> <p>➤ تستهای عملکردی نرمال :</p> <p>FVC بیشتر از ۳/۰ لیتر ، MWT۶ بیشتر از ۳۰ متر و T25FW مثبت</p> <p>➤ معیارهای گروه A شامل :</p> <p>افزایش ۱۵ تا ۲۰٪ در تست پیاده روی ۶ دقیقه یا MSCT۳ - افزایش ۲۰٪ در mvv یا ۵ درصد در FEV1 یا FVC - کاهش ۲۰٪ در میزان کراتان سولفات از سطح پایه - کاهش کمتر از ۱۰٪ در میزان EF - بهبود کیفیت زندگی - کاهش درد (چنانچه ۴ مورد از ۵ مورد وجود داشته باشد درمان موثر محسوب می شود)</p>	هفتگی ، بصورت 2mg/kg	با نظر پزشک درمانگر آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه و ارزیابی مجدد	بیمارستان	<p>➤ حساسیت شدید و غیر قابل کنترل به دارو</p> <p>➤ بیماری تهدید کننده حیات</p> <p>➤ بی حسی و فلج اندام ها</p> <p>➤ بی اختیاری ادرار و مدفوع</p> <p>➤ بارداری</p>	<p>۱. تست ها و شاخص های عملکردی غیر نرمال</p> <p>۲. عدم وجود معیارهای گروه A (چنانچه حداقل در ۴ مورد از ۵ گروه A نتیجه مثبت حاصل نشود: آنزیم درمانی قطع و درمان حمایتی شروع می شود.</p>	در حال حاضر ندارد	<ul style="list-style-type: none"> <li>وجود علائم بالینی</li> <li>فقدان یا کمبود آنزیم (GALNS) در لوکوسیت یا فیبروبلاست در کنار نرمال بودن یک آنزیم سولفاتاز دیگر مانند arylsulfatase B یا iduronate-2-sulfatase و نرمال بودن آنزیم <math>\beta</math>-galactosidase یا</li> <li>وجود موتاسیون ژنتیکی q24/31۶-</li> <li>تست های عملکردی نرمال</li> <li>آنزیم درمانی به مدت ۱۲ ماه و ادامه آن در صورت وجود معیارهای گروه A</li> </ul>	فوق تخصص غدد اطفال	فوق تخصص غدد اطفال	بستری موقت (حداقل به مدت ۴ تا ۶ ساعت در بخش تزریق دارویی مستقر در بیمارستان)	آنزیم درمانی (ویمیزیم)، درمان حمایتی در بیماران موکوپلی ساکاریدوز تیپ ۴ (مورکیو سندرم)

➤ تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

- ١- CJ. Hendriksz, K I. Berger, R Giugliani, P Harmatz, CKampmann, WG. Mackenzie, J Raiman, MS Villarreal, and R Savarirayan. International Guidelines for the Management and Treatment of Morquio A Syndrome. *Am J Med Genet Part A*, 2014; 167A:11-25
- ٢- A Guide to Understanding MPS IV .National MPS Society: [www.mpsociety.org](http://www.mpsociety.org)
- ٣- Timothy C. Wood & Katie Harvey & Michael Beck, et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis* (2013) 36:293–307 DOI 10.1007/s10545-013-9587-1
- ٤- Christian J. Hendriksz & Maisoon Al-Jawad & Kenneth I. Berger, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* (2013) 36:309–322 DOI 10.1007/s10545-012-9459-0
- ٥- Christian J. Hendriksz, Barbara Burton, Thomas R. Fleming, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis* (2014) DOI 10.1007/s10545-014-0715-6
- ٦- Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. The Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. November 19, 2013
- ٧- American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166. pp 111–117, 2002. DOI: 10.1164/rccm.166/1/111
- ٨- A. M. Montaño · S. Tomatsu · G. S. Gottesman · M. Smith · T. Orii. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* (2007) 30:165–174 DOI 10.1007/s10545-007-0529-7
- ٩- Kaustuv Bhattacharya, Shanti Balasubramaniam, Yew Sing Choy, et al. Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. *Bhattacharya et al. Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:192
- ١٠- Christian J. Hendriksz , Roberto Giugliani , Paul Harmatz, et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Molecular Genetics and Metabolism* 114 (2015) 178–185
- ١١- National Institute for Health and Care Excellence Managed Access Agreement – Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type Iva. Issue date: November 2015
- ١٢- d.S.M.R. G2M, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucopolysaccharidose. [http://www.sfce.sfpediatric.com/sites/default/files/recommandations/pnds\\_-\\_mucopolysaccharidoses.pdf](http://www.sfce.sfpediatric.com/sites/default/files/recommandations/pnds_-_mucopolysaccharidoses.pdf) (2016).
- ١٣- NIH, Managed Access Agreement, Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVA <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2/resources/managed-access-agreement-december-2015-2238935869> (2015).
- ١٤- M.v. Volksgezondheid, <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/actueel/nieuws/2016/medicijn-vimizim-onvoldoende-effectief-bij-zeldzame-stofwisselingsziekte/medicijn-vimizim-onvoldoende-effectief-bij-zeldzame-stofwisselingsziekte/zinl%3ADocument/1603-medicijn-vimizim-onvoldoende-effectiefbij-zeldzame-stofwisselingsziekte/Medicijn+Vimizim+onvoldoende+effectief+bij+zeldzame-stofwisselingsziekte.pdf> (2016)
- ١٥- Shunji Tomatsu, Eriko Yasuda, Pravin Patel, et al. Morquio A Syndrome: Diagnosis and Current and Future Therapies. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014 September ; 12(0 1): 141–151.
- ١٦- Yasutsugu Chinen Takeshi Higa , Shunji Tomatsu , Yasuyuki Suzuki ,Tadao Orii , Nobuyuki Hyakuna. Long-term therapeutic efficacy of allogenic bone marrow transplantation in a patient with mucopolysaccharidosis IVA. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 1 (2014) 31–41
- ١٧- Jianmin Wang, Zuo Luan, Hua Jiang, Jianpei Fang, Maoquan Qin, Vincent Lee, Jing Chen. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thirty-Four Pediatric Cases of Mucopolysaccharidosis—A

Ten-Year Report from the China Children Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 2100–2108

١٨- Shaukat Khana,, Carlos J. Alméciga-Díazb,, Kazuki Sawamoto et.al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab.* 2017 ; 120(1-2): 78–95. doi:10.1016/j.ymgme.2016.11.007.

١٩- Aboul Nasr A1, Fateen E. Prenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses (MPS): the first Egyptian experience. *Bratisl Lek Listy.* 2004;105(9):310-4.

٢٠- Guo YB1, Ai Y, Zhao Y, Tang J, Jiang WY, Du ML, Ma HM, Zhong YF. [Rapid prenatal genetic diagnosis of a fetus with a high risk for Morquio A syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2012 Apr;29(2):126-30. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2012.02.002.

٢١- Wafa Qubbaj, Aida I. Al-Aqeel, Zuhair Al-Hassn, and et.al. Preimplantation genetic diagnosis of Morquio disease. *Prenatal Diagnosis.* 2008; 10:900-903