



Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера): диагностика и современные подходы к лечению

Мукополисахаридоз II типа (МПС II), или синдром Хантера, — это редкая лизосомная болезнь накопления, сцепленная с X-хромосомой, передающаяся по рецессивному типу и обусловленная дефицитом лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S). Дефицит фермента, катализирующего катаболизм гликозаминогликанов, приводит к их накоплению в различных органах и тканях. Заболевание проявляется задержкой роста, деформацией костей и суставов, грубыми чертами лица, поражением сердца, легких и центральной нервной системы, гепатоспленомегалией, нарушением слуха. Дети с тяжелой формой МПС II умирают в возрасте 10-20 лет, однако при легком течении заболевания пациенты доживают до 50-60 лет. Лечение МПС II предполагает ферментозаместительную терапию идурсульфазой, которая позволяет уменьшить проявления заболевания.

Ключевые слова. *Мукополисахаридоз II типа, синдром Хантера, идурсульфаза.*

Клин. фармакол. тер., 2014, 23 (4).

В 1917 году канадский врач Чарльз Хантер описал типичные признаки МПС II, в том числе макроцефалию, грубые черты лица, увеличение печени и селезенки, тугоподвижность суставов, апноэ во время сна, поражение сердца, у 2 братьев в возрасте 8 и 10 лет [1]. Термин МПС был предложен в 1952 г. G.Brante, выделившим гликозаминогликаны (ГАГ) из печени больных с синдромом Гурлера, который по фенотипу сходен с МПС II [2]. В 1968 г. было установлено, что причиной накопления ГАГ в фибробластах кожи у больных с синдромом Хантера является нарушение их

разрушения, а не увеличение синтеза [3]. Несколько позднее был идентифицирован фермент (идуронат-2-сульфатаза), дефицит которого лежит в основе нарушения метаболизма при МПС II [4]. МПС II относится к орфанным заболеваниям и встречается с частотой около 1 на 150 000-170 000 новорожденных мальчиков [5]. Заболевание встречается практически исключительно у мужчин. Женщины являются бессимптомными носителями мутантного гена, хотя описаны отдельные случаи МПС II у девочек [6,7]. В международный регистр Hunter Outcome Survey к 2012 г. было включено около 900 больных МПС II.

Этиология и патогенез

Причиной развития МПС II являются мутации гена IDS, находящегося на X-хромосоме (участок Xq28) и кодирующего идуронат-2-сульфатазу. Известно более 300 мутаций этого гена, в том числе делеции и сложные перестройки [5]. Одни и те же мутации могут ассоциироваться с различными фенотипами заболеваниями [8]. Полное отсутствие активности идуронат-2-сульфатазы всегда приводит к развитию тяжелой формы МПС II, однако она может наблюдаться и при неполном дефиците фермента. Соответственно, содержание и активность идуронат-2-сульфатазы не коррелируют с тяжестью МПС II [9]. Идуронат-2-сульфатаза участвует в первом этапе катаболизма гепаран- и дерматансульфата, поэтому снижение или отсутствие активности этого фермента приводит к накоплению ГАГ в различных органах и тканях.

Клиническая картина

В зависимости от возраста, в котором появляются первые симптомы, наличия неврологических расстройств и

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

ТАБЛИЦА 1. Клинические проявления МПС II [29]

Системы	Проявления
Внешний вид	Большая голова (макроцефалия), грубые черты лица, конусовидные зубы, гиперплазия десен
Сердечно-сосудистая система	Гипертрофия левого и правого желудочка, аритмии, сердечная недостаточность, изменения клапанов сердца, артериальная гипертензия
Нервная система	Задержка развития, прогрессирующая когнитивная дисфункция, нарушение походки, судороги, поведенческие расстройства (повышенная активность, агрессия), синдром карпального канала
Орган зрения	Снижение остроты зрения, дефект полей зрения, повышенное внутриглазное давление, пигментная дегенерация сетчатки, поражение глазного нерва
Опорно-двигательный аппарат	Короткие шеи и конечности, низкий рост, тугоподвижность и контрактуры суставов, изменения толщины и формы костей, деформация кистей («когтистая лапа») и позвоночника (кифоз, сколиоз)
ЛОР-органы	Увеличение языка, рецидивирующий отит, прогрессирующее снижение слуха, частые инфекции верхних дыхательных путей
Легкие	Прогрессирующая обструкция дыхательных путей, синдром апноэ во время сна
Кожа	Утолщение и снижение эластичности кожи, «шагреновая» кожа
Органы брюшной полости	Увеличение печени и селезенки, пупочная и/или паховая грыжа

продолжительности жизни выделяют тяжелую и легкую формы МПС [10]. Диагноз тяжелой формы обычно устанавливают в возрасте 1,5-3 лет. Заболевание характеризуется значительным нарушением интеллекта и поражением многих органов и приводит к смерти в возрасте до 20 лет [11]. Основными причинами смерти служат обструктивное заболевание легких, поражение сердечно-сосудистой системы и/или неврологические проблемы [5]. Больные с легкой формой МПС II (около трети случаев заболевания) отличаются нормальным интеллектом, могут успешно учиться в школе и высших учебных заведениях, вступать в брак и доживают до 50-60 лет. Учитывая неоднородность клинических проявлений, такие пациенты могут обращаться к различным специалистам.

Диагноз синдром Хантера может заподозрен на основании характерных изменений внешнего вида, которые определяются уже в раннем детском возрасте: грубые черты лица, увеличение головы (макроцефалия) и языка, утолщение губ, большие челюсти (рис. 1, табл.

1) [12,13]. В подростковом и более зрелом возрасте больные имеют низкий рост, короткие шею и конечности. Для МПС II типично тяжелое поражение опорно-двигательного аппарата (множественный дизостоз), основные проявления которого были описаны еще С. Hunter [1]: тугоподвижность и контрактуры суставов, деформация кистей («когтистая лапа») и позвоночника (кифоз, сколиоз). При рентгенографии определяются утолщение всех костей и неоднородная оссификация эпифизов суставов кистей, плечевых и локтевых суставов. Эти изменения могут привести к значительному ограничению подвижности больных. При осмотре отмечают также утолщение и снижение эластичности кожи, папулезные высыпания диаметром 2-10 мм, которые могут сливаться друг с другом.

У большинства больных МПС II наблюдаются рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, определенный вклад в развитие которых вносят увеличение языка, гипертрофия миндалин, изменения челюстей, ограничивающие открытие рта [14].



Рис. 1. Четырнадцатилетний мальчик с синдромом Хантера: грубые черты лица (слева), изменения кистей (в середине) и тугоподвижность в плечевых суставах, не позволяющая поднять руки выше плечевого пояса [5]

Характерное проявление — рецидивирующий отит, который практически всегда сопровождается прогрессирующим ухудшением слуха. Часто развивается нарастающая обструкция дыхательных путей, причинами которой могут быть сужение и изменение формы трахеи и бронхов [15,16], увеличение надгортанника и миндалин, частые инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, образование вязкого секрета в носу и трахее [17], ограничение экскурсии грудной клетки. Обструкция дыхательных путей часто сопровождается синдромом апноэ во время сна [18,19]. Трахеобронхомаляция (слабость стенок трахеи и бронхов) может привести к острой обструкции или коллапсу дыхательных путей [17].

Поражение сердца развивается практически у всех больных МПС II и является одной из основных причин смерти [5]. Первые симптомы отмечаются в возрасте около 5 лет. С.Кампманн и соавт. [20] проанализировали изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 102 больных МПС II, не получавших ферментозаместительную терапию (медиана возраста 8 лет). Чаше всего отмечались поражение клапанов (63%) и гипертрофия левого желудочка (48%). Другие проявления включали в себя артериальную гипертензию (25%), аритмии (5%) и застойную сердечную недостаточность (6%). В другом исследовании [21] изменения митрального или аортального клапана были выявлены у 24 из 27 мальчиков в возрасте от 2 до 11 лет с МПС II.

Отложение ГАГ приводит к увеличению печени и селезенки, которое сопровождается увеличением живота в объеме. По данным разных авторов, частота гепатоспленомегалии составляет от 57% до 90% [12,22,23]. При осмотре часто выявляют пупочную и/или паховую грыжу. У больных с тяжелой формой синдрома Хантера нередко развивается хроническая диарея, которая при легкой форме заболевания встречается редко [24].

У больных с тяжелой формой МПС II отмечают грубые неврологические расстройства, которые отсутствуют при легкой форме заболевания. Дети с синдромом Хантера начинают садиться, ходить и говорить позднее сверстников. У них часто встречаются поведенческие расстройства, в том числе повышенная активность, упрямство и агрессия, ухудшается интеллект, развивается тяжелая когнитивная дисфункция. Ухудшению функции центральной нервной системы может способствовать средне-тяжелая или тяжелая гидроцефалия [25]. Примерно у половины больных с тяжелой формой МПС II, доживающих до 10-летнего возраста, наблюдаются судороги [13].

У детей с легкой формой синдрома Хантера неврологические расстройства минимальные или отсутствуют, интеллект практически нормальный, а судороги встречаются редко [5]. МПС II может также привести к развитию синдрома запястного канала, проявляющегося длительной болью и онемением пальцев кисти в результате сдавления срединного нерва между костями и сухожилиями мышц запястья [26]. Возможно также сдавление спинного мозга вследствие сужения спинно-

ТАБЛИЦА 2. Экскреция ГАГ с мочой при различных МПС

Тип МПС	Экскреция ГАГ
I	Дерматан- и гепарансульфат
II	Дерматан- и гепарансульфат
III	Гепарансульфат
IV	Кератансульфат
V	Дерматансульфат
VI	Дерматан-, гепарансульфат, хондроитин-4-,6-сульфат

мозгового канала и нестабильности атлантоаксиального канала [5].

Диагноз

При отсутствии соответствующего семейного анамнеза диагноз МПС II нередко устанавливают поздно. Наличие наследственного заболевания у мальчика обычно подозревают на основании характерных изменений лица. По данным обследования 263 больных МПС II, включенных в регистр Hunter Outcomes Survey [27], медиана возраста на момент появления симптомов и установления диагноза составила 1,5 и 3,5 лет, соответственно. Наиболее ранними симптомами были средний отит и грыжа передней брюшной стенки. Изменения черт лица и гепатоспленомегалия определялись у 95% и 89% больных, соответственно. В Южной Корее проявления МПС II были ретроспективно проанализированы у 75 больных, в том числе 74 мальчиков и 1 девочки [28]. Чаше всего встречались гепатоспленомегалия (99%), изменения черт лица (97%) и рецидивирующий средний отит (91%), а также изменения клапанов сердца (89%), гипертрофия левого желудочка (68%) и артериальная гипертензия (30%).

В качестве скринингового метода, позволяющего установить диагноз МПС, определяют экскрецию ГАГ с мочой. При МПС II увеличивается экскреция дерматан- и гепарансульфата. Однако диагноз должен быть подтвержден с помощью биохимического или генетического анализа [11,29]. Для этого измеряют активность идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах, фибробластах или коже. Отсутствие или низкая активность фермента у мальчика позволяет установить диагноз синдрома Хантера при условии нормальной активности другой сульфатазы, учитывая необходимость исключения синдрома множественной сульфатазной недостаточности. Альтернативой может служить исследование активности фермента в высушенной капле крови. Подобные образцы стабильны в течение нескольких дней при комнатной температуре и могут быть отправлены по почте в лабораторию, находящуюся в другом городе [30]. При необычном фенотипе заболевания или неоднозначных результатах определения активности фермента проводят молекулярно-генетический анализ. Измерение активности фермента не позволяет идентифицировать женщин, являющихся носителями мутантного гена, поэтому с этой целью необходимо определять соответствующие мутации. Генетический анализ может быть также использован для пренатальной диагностики.

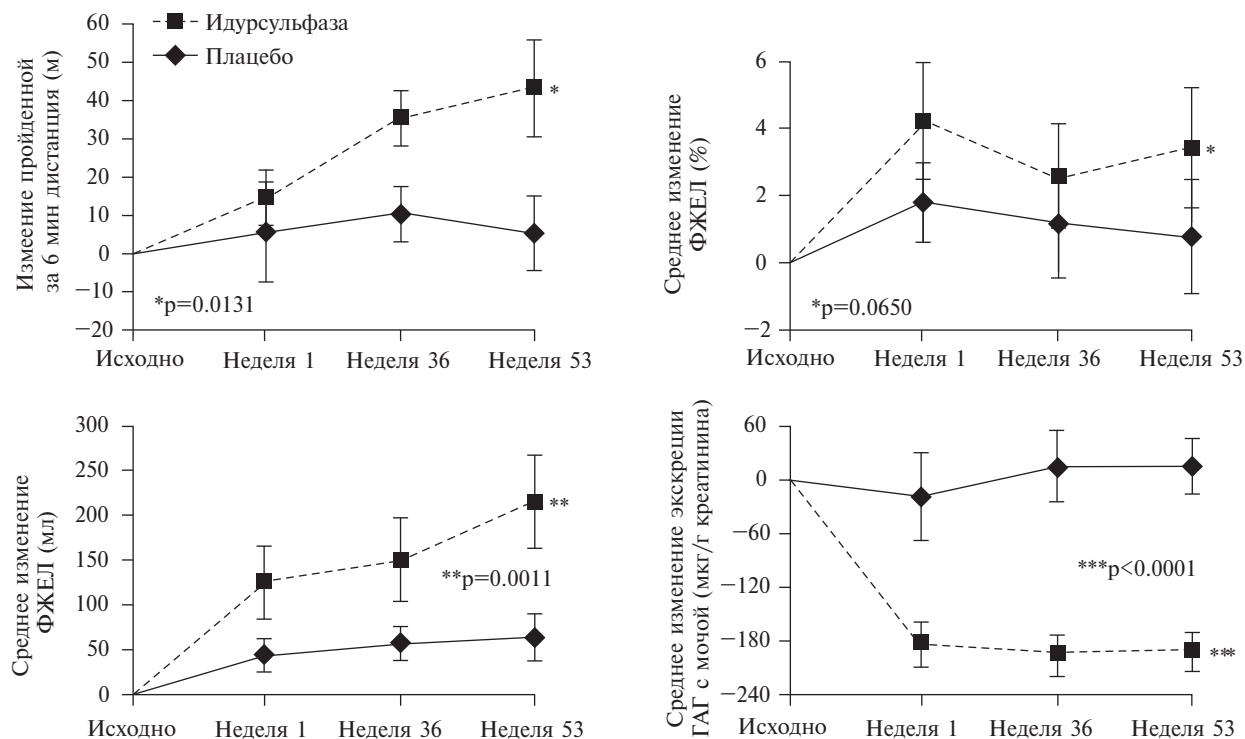


Рис. 2. Влияние длительной терапии идурсульфазой по сравнению с плацебо на пройденную за 6 минут дистанцию, ФЖЕЛ в процентах от должной и в мл и экскрецию ГАГ с мочой

Роль идурсульфазы в лечении синдрома Хантера

В настоящее время у больных МПС II возможна заместительная терапия идурсульфазой (Эпралаза, Shire) — очищенной формой идуронат-2-сульфатазы, которую получают с помощью рекомбинантного метода. Препарат вводят внутривенно в дозе 0,5 мг/кг в течение 3 ч один раз в неделю. Эффективность и безопасность идурсульфазы (0,5 мг/кг каждую неделю или через неделю) изучались в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у 96 больных в возрасте от 5 до 31 года с МПС II [22]. Первичным критерием эффективности была комбинированная конечная точка, включавшая в себя пройденную за 6 минут дистанцию и форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) в процентах от должной. По этому показателю через 1 год идурсульфаз достоверно превосходила плацебо (еженедельные инфузии — $p=0,0049$; инфузии через неделю — $p=0,0416$). Терапия идурсульфазой (один раз в неделю) по сравнению с плацебо через 53 недели привела к достоверному увеличению пройденной за 6 минут дистанции на 37 м ($p=0,013$) и ФЖЕЛ на 2,7% ($p=0,065$) и 160 мл ($p=0,001$) (рис. 2). Кроме того, было выявлено уменьшение размеров печени ($p<0,0001$) и селезенки ($p<0,0001$). Экскреция ГАГ с мочой также достоверно снизилась по сравнению с плацебо ($p<0,0001$). Объем движений в локтевом суставе в основной группе увели-

чился ($p=0,0476$), однако изменения подвижности в других суставах между группами отсутствовали.

После завершения исследования 94 больных продолжили лечение идурсульфазой в дозе 0,5 мг/кг/нед открытым методом в течение еще 2 лет [31]. В течение этого периода ФЖЕЛ увеличилась на 25,1% ($p<0,05$), а достигнутое увеличение пройденной за 6 минут дистанции сохранялось (максимальное ее увеличение в среднем на 42 ± 10 м по сравнению с исходной было выявлено через 20 месяца). Размеры печени и селезенки не изменились, а экскреция ГАГ в конечном итоге нормализовалась (в среднем 81,7 мкг/мг креатинина). Дополнительно было отмечено клинически значимое увеличение объема движений в плечевых суставах и значительное улучшение показателей качества жизни, которое оценивали сами дети и их родители.

Сходные результаты были получены в 12-месячном открытом японском исследовании JET у 10 взрослых больных (21-53 года) с МПС II [32]. Экскреция ГАГ с мочой быстро снизилась в течение первых 3 месяцев после начала лечения и у всех больных нормализовалась к концу исследования (-79,9%). Размеры печени и селезенки также быстро уменьшились у всех больных (на 33,3% и 31,0%, соответственно). Кроме того, выявили увеличение пройденной за 6 минут дистанции на 54,5 м, ФЖЕЛ на 3,8%, объема движений в суставах на 8,1-19,0° и снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 12,4%. Переносимость препарата была

хорошей. Инфузионные реакции отмечались у половины больных, однако в большинстве случаев были легкими и не потребовали лечения.

G. Schulze-Frenking и соавт. [33] оценивали влияние длительной терапии идурсульфазы на рост у 27 больных МПС II. У пациентов, начавших лечение в возрасте до 10 лет, рост в течение 3 лет увеличился в среднем на $14,6 \pm 5,5$ см. В этой группе скорость роста отклонялась от нормальной только у одного ребенка. У больных, которым терапию начинали в возрасте после 10 лет, рост за 3 года увеличился в среднем на $8,1 \pm 1,7$ см (против 1 см в течение года до начала заместительной терапии). По мнению авторов, полученные данные обосновывают раннюю ферментозаместительную терапию у больных МПС II. Значительное увеличение роста при лечении идурсульфазой было также выявлено при ретроспективном анализе результатов терапии у больных, включенных в регистр Hunter Outcome Survey [34].

В клинические исследования включали больных старше 5 лет, однако накапливается положительный опыт применения идурсульфазы и у детей в возрасте до 5 лет [35].

Идурсульфаза не проникает через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, не оказывает влияния на когнитивные и поведенческие расстройства, развивающиеся при МПС II.

Связь между накоплением ГАГ и клиническими проявлениями МПС II обосновывает раннее назначение ферментозаместительной терапии, хотя даже у больных с далеко зашедшей формой заболевания она может привести к значительному увеличению качества жизни за счет улучшения функции легких, уменьшения гепатоспленомегалии и увеличения подвижности в суставах [36]. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению МПС II [29] всем больным, независимо от фенотипа, рекомендуется проводить терапию идурсульфазой в течение по крайней мере 12–18 месяцев, после чего совместно с родителями можно принимать решение о целесообразности продолжения лечения. Терапия не показана больным с тяжелой формой МПС II, у которых мало вероятно достижение какого-либо положительного эффекта.

Заключение

МПС II, или синдром Хантера, — это редкое наследственное заболевание, которое поражает различные органы и ткани. Ферментозаместительная терапия идурсульфазой позволяет восстановить недостаточность лизосомального фермента и в клинических исследованиях вызывала нормализацию экскреции ГАГ с мочой, улучшала качество жизни больных и оказывала благоприятное влияние на некоторые проявления заболевания, в том числе выраженность бронхиальной обструкции, толерантность к физической нагрузке, линейный рост, размеры печени и селезенки, объем движения в суставах. Эффективность терапии выше, если ее начинают в более раннем возрасте, когда еще отсутствуют тяжелые необратимые изменения органов и

тканей. Идурсульфаза не проникает через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, не оказывает влияния на неврологические расстройства, свойственные МПС II. Соответственно, ее применение мало обосновано у больных с грубыми неврологическими дефектами, хотя у больных с тяжелой формой синдрома Хантера можно ожидать уменьшения других соматических проявлений болезни. Польза применения при МПС II т.н. гепатопротекторов, противовоспалительных средств, витаминов и препаратов, улучшающих антиоксидантную защиту и процессы клеточной биоэнергетики, которые нередко назначают в нашей стране пациентам с неизлечимыми наследственными заболеваниями, вызывает сомнения. В европейских рекомендациях подобные препараты вообще не упоминаются.

- Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 1917;10:104–16.
- Brante G. Gargoylism: a mucopolysaccharidosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1952;4(1):43–6.
- Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. The defect in Hurler's and Hunter's syndromes: faulty degradation of mucopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;60(2):699–706.
- Bach G, Eisenberg F Jr, Cantz M, Neufeld EF. The defect in the Hunter syndrome: deficiency of sulfiduronate sulfatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70(7):2134–38.
- Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V, Muenzer J. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 2008;121(2):e377–86.
- Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA: Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol* 2005, 32(4):270–272.
- Cudry S, Tigaud I, Froissart R, Bonnet V, Maire I, Bozon D. MPS II in females: molecular basis of two different cases. *J Med Genet* 2000, 37(10):E29.
- Yatziv S, Erickson RP, Epstein CJ. Mild and severe Hunter syndrome (MPS II) within the same sibships. *Clin Genet* 1977;11(5):319–26.
- Parkinson EJ, Muller V, Hopwood JJ, Brooks DA. Iduronate-2-sulphatase protein detection in plasma from mucopolysaccharidosis type II patients. *Mol Genet Metab* 2004;81(1):58–64.
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. New York: McGraw-Hill; 2001:3421–52.
- Новиков П.В., Семякина А.Н., Воинова В.Ю., Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукполисахаридоза типа II. М., 2013.
- Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 1983;25(4):481–9.
- Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child* 1982;57(11):828–36.
- Downs AT, Crisp T, Ferretti G. Hunter's syndrome and oral manifestations: a review. *Pediatr Dent* 1995;17(2):98–100.
- Brama I, Gay I, Feinmesser R, Springer C. Upper airway obstruction in Hunter syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1986;11(3):229–35.
- Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. *Acta Radiol* 2002;43(1):40–3.
- Morehead JM, Parsons DS. Tracheobronchomalacia in Hunter's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;26(3):255–61.
- Orliaguet O, Pepin JL, Veale D, Kelkel E, Pinel N, Levy P. Hunter's syndrome and associated sleep apnoea cured by CPAP and surgery. *Eur Respir J* 1999;13(5):1195–7.
- Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.2001;58(2):127–38.
- Kampmann C, Beck M, Morin I, Loehr JP. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. *J Pediatr* 2011;159(2):327–31.
- Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol* 2005;60(1):51–3.
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006; 8(8):465–73.
- Pinto LL, Schwartz IV, Puga AC, Vieira TA, Munoz MV, Giugliani R. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(4): 273–8.
- Young ID, Harper PS, Newcombe RG, Archer IM. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome 2: differences between the mild and severe forms. *J Med Genet* 1982;19(6):408–11.
- van Aerde J, Plets C, Van der Hauwaert L. Hydrocephalus in Hunter syndrome. *Acta Paediatr Belg* 1981;34(2):93–6.
- Norman-Taylor F, Fixsen JA, Sharrard WJ. Hunter's syndrome as a cause of childhood carpal tunnel syndrome: a report of three cases. *J Pediatr Orthop B* 1995;4(1):106–9.
- Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J; HOS

- Investigators. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med* 2008;10(7):508-16.
28. Sohn YB, Choi EW, Kim SJ, Park SW, Kim SH, Cho SY, et al. Retrospective analysis of the clinical manifestations and survival of Korean patients with mucopolysaccharidosis type II: emphasis on the cardiovascular complication and mortality cases. *Am J Med Genet* 2012;158A(1):90-6.
29. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al; Hunter Syndrome European Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:72.
30. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem* 2001; 47(12):2098-102.
31. Muenzer J, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med* 2011; 13(2):95-101.
32. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab* 2010; 99(1):18-25.
33. Schulze-Frenking G, Jones SA, Roberts J, Beck M, Wraith JE. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II. *J Inher Metab Dis* 2011;34(1):203-8.
34. Jones SA, Parini R, Harmatz P, Giugliani R, Fang J, Mendelsohn NJ; HOS Natural History Working Group on behalf of HOS Investigators. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab* 2013;109(1):41-8.
35. Muenzer J, Beck M, Giugliani R, Suzuki Y, Tylki-Szymanska A, Valayannopoulos V, et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children under 6 years old: results from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med* 2011; 13(2):102-9.
36. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al: Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics* 2009; 124(6):e1228-39.