

**Laporan Serial Kasus****Gangguan pendengaran dan gangguan jalan napas bagian atas pada Mukopolisakaridosis tipe II****Tri Juda Airlangga**Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok–Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Penyakit Mukopolisakaridosis (MPS) tipe II atau sindrom Hunter adalah gangguan terkait dengan kromosom X resesif yang disebabkan defisiensi enzim iduronate-2-sulfatase sehingga memicu penimbunan heparan sulfat dan dermatan sulfat. Gangguan pada pendengaran dan pernapasan bagian atas merupakan masalah umum yang terjadi pada penyakit ini. **Tujuan:** Untuk memberikan informasi mengenai gangguan pendengaran dan gangguan pernapasan bagian atas pada penyakit MPS tipe II. **Kasus:** Tiga pasien terdiagnosis MPS tipe II dengan gangguan pendengaran dan hipertrofi adenoid. **Metode:** Didapatkan 4 jurnal yang relevan setelah dilakukan penelusuran literatur dan penapisan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. **Hasil:** Empat jurnal yang terdiri dari 3 laporan kasus dan 1 artikel penelitian menggambarkan gangguan pendengaran dan gangguan jalan napas bagian atas pada pasien dengan MPS tipe II. **Kesimpulan:** Pendekatan multidisipliner diperlukan untuk mendiagnosis serta mengobati pasien MPS tipe II secara dini, agar dapat menunjang perkembangan individu dan sosial, serta meningkatkan kualitas hidup pasien.

**Kata kunci:** mukopolisakaridosis tipe II, glikosaminoglikan, kromosom X, gangguan pendengaran, obstructive sleep apnea.

**ABSTRACT**

**Background:** Mucopolysaccharidoses (MPS) type II is X-linked recessive disorder caused by iduronate-2-sulfatase enzyme deficiency and leads to the accumulation of heparan sulfate and dermatan sulfate. Hearing loss and upper respiratory track problems are commonly occur in this disorder. **Purpose:** To provide information about hearing loss and upper airway problems in MPS type II disorder. **Cases:** Three patients had been diagnosed as mucopolysaccharidoses type II with hearing loss and adenoid hypertrophy. **Methods:** Four relevant journals were obtained after literature searching and screening was performed using inclusion and exclusion criteria. **Results:** Out of 4 journals, 3 case reports and 1 research article were describing hearing loss and upper respiratory problems in patients with MPS type II. **Conclusion:** Multidisciplinary approach is needed for making early diagnosis and determining the treatment of mucopolysaccharidoses type II patients, in order to support individual and social development, and to improve the patients' quality of life.

**Keywords:** mucopolysaccharidoses type II, glikosaminoglikan, X-linked disorder, hearing loss, obstructive sleep apnea.

**Alamat korespondensi:** dr. Tri Juda Airlangga, Sp.THT-KL(K). Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

## PENDAHULUAN

Penyakit Mukopolisakaridosis (MPS) adalah penyakit yang melibatkan banyak sistem organ tubuh dengan tujuh sub tipe berbeda, ditandai oleh adanya penimbunan glikosaminoglikan (GAG) di jaringan. Penyakit MPS tipe II adalah gangguan terkait dengan kromosom X resesif, disebabkan defisiensi enzim iduronate-2-sulfatase yang memicu penimbunan GAG antara lain heparan sulfat dan dermatan sulfat.<sup>1</sup> Penimbunan GAG bersifat kronis dan progresif, yang melibatkan banyak organ serta jaringan tubuh. Gambaran klinis awal dari penderita MPS tipe II antara lain wajah yang kasar (*coarse facies*), postur tubuh pendek, kekakuan sendi, keterlambatan perkembangan, dan ketidakmampuan intelektual. Pada keadaan lebih lanjut, dapat menimbulkan hiperaktivitas, degenerasi retina, gangguan pendengaran yang progresif, infeksi telinga berulang, hepatomegali, dan *carpal tunnel syndrome*. Selain itu, pada keadaan yang berat dapat terjadi hidrosefalus komunikans, disfungsi katup jantung, dan kompresi saraf vertebralis.<sup>2</sup>

Angka kejadian MPS tipe II adalah 1 dari 100,000 kelahiran hidup laki-laki.<sup>3</sup> Penyakit ini lebih banyak menyerang jenis kelamin laki-laki, meskipun telah dilaporkan terdapat beberapa perempuan yang juga menderita penyakit ini.<sup>4</sup>

Gangguan pendengaran merupakan masalah umum pada MPS tipe II dan terjadi pada 75% kasus.<sup>5,6</sup> Gangguan pendengaran dapat melibatkan konduktif dan sensorineural yang disebabkan karena terjadinya penimbunan GAG di koklea, saraf pendengaran, dan batang otak.<sup>7</sup> Selain itu, GAG dapat mengendap pada adenoid (tonsil faringeal), tonsil palatina, tonsil lingual, dan jaringan lunak sekitarnya. Hal ini menimbulkan hipertrofi adenoid dan hipertrofi tonsil, penyempitan trakea, penebalan plica vokalis, trakeomalasia, serta penebalan lidah yang dapat menyebabkan komplikasi jalan napas bagian atas seperti *Obstructive Sleep Apnea* (OSA).<sup>8</sup>

Identifikasi dini penyakit ini masih menjadi permasalahan karena tidak terdapat tanda dan gejala awal yang spesifik, sehingga menyebabkan keterlambatan dalam menegakkan diagnosis.<sup>9</sup>

Tujuan dari laporan kasus ini adalah untuk memberikan informasi mengenai gangguan pendengaran dan masalah gangguan jalan napas bagian atas pada penyakit MPS tipe II.

## LAPORAN KASUS

Pada laporan ini terdapat tiga kasus yang dibahas. Pasien pertama, anak laki-laki usia 6 tahun, didiagnosis MPS tipe II sejak Oktober 2015. Pasien diketahui mengalami keterlambatan perkembangan sejak usia 5 bulan, terutama keterlambatan kemampuan motorik. Pasien dirujuk ke poliklinik Divisi Telinga Hidung Tenggorok (THT) Komunitas RSUPN Cipto Mangunkusumo dengan keluhan mendengkur sejak usia 2 tahun, serta batuk dan pilek berulang. Selain itu, pasien memiliki riwayat keterlambatan bicara. Pada pemeriksaan klinis didapatkan hipertrofi tonsil dan adenoid. Pada pemeriksaan timpanometri didapatkan cairan di telinga tengah. Pada pemeriksaan BERA gelombang V tidak terdeteksi hingga 80 dB pada kedua telinga. Pemeriksaan *Auditory Steady-State Response (ASSR)* didapatkan ambang dengar telinga kanan 107,5 dB dan ambang dengar telinga kiri 102,5 dB. Pasien mendapatkan terapi sulih enzim idursulfase rutin 1 kali tiap minggu. Pada pasien ini dilakukan tindakan tonsiloadenoidektomi dan pemasangan pipa ventilasi (*Grommet*). Pada pemeriksaan *follow-up* diketahui kembali terjadi hipertrofi adenoid, dan pada evaluasi pendengaran tidak didapatkan perbaikan yang berarti.

Pasien kedua, anak laki-laki berusia 4 tahun dirujuk ke poliklinik Divisi THT Komunitas RSUPN Cipto Mangunkusumo dengan keluhan mendengkur, pilek, dan belum bisa berbicara dengan jelas. Pasien dicurigai menderita MPS tipe II saat pertama

kali datang pada November 2017. Diagnosis ditegakkan pada Desember 2017 setelah diperoleh hasil pemeriksaan analisis enzim, didapatkan adanya defisiensi iduronate-2-sulfat disertai peningkatan heparan sulfat dan dermatan sulfat.

Proses kelahiran pasien melalui persalinan spontan, pasien lahir cukup bulan, dengan berat 3600 gram, panjang badan 51 sentimeter, dan langsung menangis. Pada proses tumbuh kembang, pasien diketahui mengalami keterlambatan dalam perkembangan. Pasien bisa tengkurap pada usia 5 bulan, membolak-balikkan tubuh pada usia 6 bulan, dan merayap menggunakan dada serta mengucap satu kata pada usia 16 bulan. Pasien datang ke Poliklinik Departemen Anak RSUPN Cipto Mangunkusumo, dengan kondisi pasien masih sulit untuk berjalan, belum bisa berbicara dengan jelas, dan tangan yang sulit untuk menggenggam. Pasien tidak memiliki riwayat kejang maupun demam. Pasien memiliki riwayat imunisasi yang lengkap. Pasien merupakan anak ke lima dari lima bersaudara, dan tidak ada yang memiliki riwayat keluhan serupa dengan pasien didalam keluarga.

Hasil pemeriksaan pada kedua telinga didapatkan liang telinga lapang, tidak terdapat sekret maupun kotoran, membran timpani utuh. Pada pemeriksaan rinoskopi anterior didapatkan rongga hidung sempit, tidak ada sekret dan tampak hipertrofi konkka inferior. Pemeriksaan tenggorok didapatkan arkus faring simetris, tampak hipertrofi tonsil (T3-T3), tidak hiperemis, dan dinding faring posterior dalam batas normal. Pada pemeriksaan rino-faringo-laringoskopi (RFL) ditemukan adanya hipertrofi adenoid ( $\pm 90\%$ ) dan gambaran *cobblestone*. Pada pemeriksaan BERA Gelombang V tidak terdeteksi hingga 80 dB. Pada pemeriksaan ASSR didapatkan ambang dengar telinga kanan sebesar 80 dB dan telinga kiri sebesar 102,5 dB. Pasien didiagnosis dengan gangguan pendengaran sensorineural derajat berat telinga kanan, dan gangguan pendengaran sensorineural derajat

sangat berat telinga kiri. Pada pemeriksaan timpanometri didapatkan tipe B pada kedua telinga. Pasien direncanakan akan dilakukan tindakan tonsiloadenoidektomi dan pemasangan pipa ventilasi.

Pasien ketiga, seorang anak laki-laki umur 3 tahun dibawa oleh orang tuanya ke klinik tumbuh kembang dengan keluhan keterlambatan bicara pada tahun 2016. Pasien didiagnosis MPS tipe II setelah dilakukan pemeriksaan analisis enzim. Selain itu, pasien sering mengalami kaku pada anggota tubuh, mendengkur saat tidur, dan sering pilek. Pasien dirujuk ke poliklinik Divisi THT Komunitas dan diketahui menderita hipertrofi adenoid serta otitis media efusi bilateral. Pada Oktober 2017, pasien direncanakan untuk dilakukan tonsiloadenoidektomi, tetapi operasi sulit dilakukan karena bentuk tulang kepala pasien yang abnormal, sehingga hanya dilakukan pemasangan pipa ventilasi dan BERA. Pasien sudah mendapat terapi sulih enzim idursulfase rutin 1 kali tiap minggu. Pada pemeriksaan fisik THT yang dilakukan Februari 2018, didapatkan pada telinga kanan terpasang pipa ventilasi, pada pemeriksaan hidung tampak hipertrofi adenoid hingga 90%, sedangkan tenggorok (terutama hipertrofi tonsil) sulit dinilai karena pasien tidak dapat membuka mulut. Dari pemeriksaan BERA terdeteksi gelombang V di 60 dB pada telinga kanan, dan di 70 dB pada telinga kiri yang didapatkan.

## RUMUSAN MASALAH

Bagaimana mengenali gangguan pendengaran dan masalah jalan napas bagian atas sebagai manifestasi pada MPS tipe II?

## METODE

Penelusuran jurnal dilakukan pada 24 Februari 2018 melalui database *PubMed* dan *ClinicalKey* dengan kata kunci “*Mucopolysaccharidoses type II*” OR “*Hunter syndrome*” AND “*hearing loss*” OR “*upper*

Tabel 1. Temuan kelainan telinga

	Usia saat terdiagnosis	Jenis gangguan pendengaran	Tingkat gangguan pendengaran		Tipe timpanometri		Pemasangan pipa ventilasi
			Telinga kanan	Telinga kiri	Telinga kanan	Telinga kiri	
I	4 tahun	Sensorineural	Sangat berat	Sangat berat	B	B	Bilateral
II	4 tahun	Sensorineural	Berat	Sangat berat	B	B	Belum terpasang
III	3 tahun	Sensorineural	Sedang	Berat	B	B	Bilateral

airway". Hasil penelusuran jurnal didapatkan 76 artikel dari *Pubmed* dan 21 artikel dari *ClinicalKey*. Pencarian literatur dilakukan dengan kriteria inklusi: 1) anak usia <18 tahun, dan 2) tersedianya naskah lengkap. Kriteria eksklusi yaitu kepustakaan yang lebih dari 10 tahun.

Dari pencarian literatur, didapatkan 4 jurnal yang terdiri dari 3 laporan kasus dan 1 artikel penelitian mengenai gangguan pendengaran yang terdapat pada MPS tipe II.

## HASIL

Wold dkk.<sup>10</sup> melaporkan 9 kasus mukopolisakaridosis dimana 3 diantaranya menderita MPS tipe II. Kasus pertama yaitu anak laki-laki berusia 16 tahun dengan MPS tipe II disertai gangguan pendengaran sensorineural bilateral derajat berat, otitis media efusi (OME) dan disfungsi tuba Eustachius. Pada pasien ini dilakukan pemasangan pipa ventilasi. Saat pasien datang untuk kontrol, pemeriksaan klinis pada kedua telinga stabil, meskipun tidak didapatkan perubahan pada pendengaran pasien.

Kasus kedua dan ketiga adalah anak laki-laki berusia 7 dan 3 tahun yang merupakan kakak beradik dengan MPS tipe II. Kasus kedua, anak laki-laki berusia 7 tahun menderita gangguan pendengaran sensorineural bilateral derajat berat dan telah menggunakan alat bantu dengar (ABD). Pasien ini sebelumnya memiliki riwayat tonsiloadenoidektomi dan pemasangan pipa ventilasi.

Pada kasus ketiga, pasien menderita OME disertai gangguan pendengaran sensorineural bilateral derajat ringan-sedang. Pada pasien ini dilakukan pemasangan pipa ventilasi dan transplantasi sel punca. Saat pasien kontrol setahun kemudian, pasien telah menggunakan ABD dan didapatkan adanya perbaikan pendengaran menjadi gangguan sensorineural bilateral derajat ringan. Dari laporan kasus tersebut, dapat disimpulkan gangguan pendengaran campuran adalah manifestasi klinis yang sering timbul pada penderita MPS tipe II. Tindakan adenoidektomi dan pemasangan pipa ventilasi mampu memperbaiki gangguan pendengaran. Penggunaan ABD mampu memperbaiki gangguan pendengaran sensorineural pada pasien.

Mesolella dkk.<sup>5</sup> melaporkan penelitian pada 20 pasien dengan MPS dimana 6 diantaranya menderita MPS tipe II. Dari 6 pasien ini, 2 pasien mengalami gangguan pendengaran campuran, 1 pasien mengalami gangguan pendengaran sensorineural, dan 1 pasien dengan gangguan pendengaran konduktif. Dari penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa gangguan pendengaran dialami 66,67% pasien yang menderita MPS tipe II, dan manifestasi otologik memiliki peranan yang penting karena memengaruhi kualitas hidup pasien dengan MPS.

Vargas-Gamarra dkk.<sup>11</sup> melaporkan 5 dari 8 pasien dengan MPS tipe II yang kembali datang untuk melakukan pemeriksaan ulang. Pada pemeriksaan pendengaran ulang didapatkan 1 pasien mengalami perubahan dari gangguan pendengaran

konduktif menjadi normal, 1 pasien dengan pendengaran normal menjadi gangguan pendengaran konduktif, kemudian menjadi gangguan pendengaran campuran, 1 pasien dengan gangguan pendengaran konduktif menjadi gangguan pendengaran campuran kemudian menjadi gangguan pendengaran sensorineural, dan 2 pasien mengalami perubahan yang berfluktuasi dari gangguan pendengaran konduktif derajat ringan menjadi derajat sedang.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa gangguan pendengaran bersifat tetap pada penderita MPS dan bahkan berkembang menjadi gangguan pendengaran yang lebih berat, atau berubah tipe menjadi gangguan pendengaran tipe campuran atau tipe sensorineural. Dua pasien dilakukan tindakan tonsiloadenoidektomi.

Santos dkk.<sup>12</sup> melaporkan 9 kasus MPS dimana 3 diantaranya menderita MPS tipe II. Dari laporan kasus ini dapat disimpulkan bahwa gangguan pendengaran konduktif dikaitkan dengan terjadinya otitis media efusi, sedangkan gangguan pendengaran sensorineural belum diketahui penyebab maupun faktor yang mendasarinya. Selain itu, pemasangan ABD dan pipa ventilasi diketahui secara efektif dapat meningkatkan kemampuan bahasa pada anak-anak dengan gangguan kognitif derajat sedang.

## DISKUSI

Diagnosis penyakit MPS tipe II umumnya didapatkan dari temuan klinis yang kemudian dikonfirmasi dengan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan analisis enzim yang spesifik dan pemeriksaan GAG di air kemih.<sup>10</sup> Pada kasus kami, ketiga pasien dirujuk ke poli THT terutama dengan keluhan mendengkur saat tidur. Keluhan mendengkur saat tidur terjadi karena hipertrofi tonsil dan adenoid akibat pengendapan GAG yang memicu sumbatan jalan napas atas serta OSA. Pada 2 pasien telah dilakukan tindakan

tonsiloadenoidektomi untuk mengurangi sumbatan jalan napas atas serta memperbaiki disfungsi tuba Eustachius, akan tetapi terapi ini hanya bersifat sementara karena penumpukan GAG akan kembali menimbulkan hipertrofi adenoid dan tonsil.<sup>6,8</sup>

Gangguan pendengaran merupakan masalah umum pada MPS tipe II, hal ini ditandai dengan adanya gangguan pendengaran konduktif dan sensorineural. Pada ketiga kasus tersebut, didapatkan gangguan pendengaran sensorineural bilateral dengan tingkat keparahan yang bervariasi, antara tingkat sedang sampai dengan tingkat sangat berat. Pada kasus pertama, didapatkan gangguan pendengaran sensorineural sangat berat bilateral. Kasus kedua, didapatkan gangguan pendengaran sensorineural derajat berat telinga kanan dan gangguan pendengaran sensorineural derajat sangat berat telinga kiri, sedangkan pada kasus ketiga didapatkan gangguan pendengaran sensorineural derajat sedang telinga kanan dan gangguan pendengaran sensorineural derajat berat telinga kiri.

Gangguan pendengaran sensorineural telah banyak dilaporkan dan diperkirakan disebabkan karena penumpukan GAG di koklea, saraf pendengaran, dan batang otak. Hasil timpanometri pada ketiga pasien didapatkan tipe B pada kedua telinga yang menunjukkan adanya cairan di telinga tengah. Dari kepustakaan, gangguan pendengaran konduktif timbul pada awal perjalanan penyakit. Hal ini dapat disebabkan karena infeksi saluran napas bagian atas yang berulang dan otitis media efusi, atau karena deformitas dari tulang-tulang pendengaran. Pada umumnya, saat diagnosis penyakit ini berhasil ditegakkan, sebagian besar pasien telah mengalami gangguan pendengaran konduktif disertai sensorineural (campuran).<sup>8,13</sup>

Pada 2 pasien telah dilakukan pemasangan pipa ventilasi untuk mengurangi tekanan di telinga tengah, sedangkan 1 pasien baru direncanakan untuk dilakukan pemasangan

pipa ventilasi. Pada gangguan pendengaran konduktif yang berkaitan dengan efusi telinga tengah, pemasangan pipa ventilasi sering digunakan sebagai pengobatan, sedangkan pada gangguan pendengaran sensorineural disarankan menggunakan alat bantu dengar (ABD).<sup>7,14</sup>

Evaluasi otologis dan audiologis perlu dilakukan rutin untuk pasien dengan MPS tipe II, setidaknya setiap 6 sampai 12 bulan. Hal ini oleh karena adanya penimbunan GAG yang bersifat kronis dan progresif, yang dapat mengakibatkan hipertrofi tonsil berulang serta gangguan pendengaran progresif. Kondisi tersebut memicu gangguan tumbuh-kembang dan intelektual, yang berdampak pada masalah perilaku serta kesulitan belajar.<sup>14</sup> Terapi sulih enzim diperlukan pada MPS tipe II untuk mengobati proses patologis dengan harapan dapat mencegah atau memperlambat progresivitas penyakit ini.<sup>10</sup>

Pada laporan kasus ini dapat disimpulkan bahwa pendekatan multidisipliner diperlukan untuk mendeteksi serta menangani MPS tipe II secara dini, sehingga dapat menunjang perkembangan individu dan sosial, serta meningkatkan kualitas hidup pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Guffon N, Heron B, Chabrol B, Feillet F, Montauban V, Valayannopoulos V. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Dec 12;10(1):43. Available from: <http://www.ijrd.com/content/10/1/43>
- Defendi G. Hunter syndrome (Mucopolysaccharidoses type II) [Internet]. *Medscape*. 2015 [cited 2018 May 18]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/944723-overview>
- Demydchuk M, Hill CH, Zhou A, Bunkóczi G, Stein PE, Marchesan D, et al. Insights into Hunter syndrome from the structure of iduronate-2-sulfatase. *Nat Commun*. 2017;8.
- Gupta R, Pandey CB, Tripathi S. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter's syndrome) – A clinical case report. *J Indian Coll Cardiol* [Internet]. 2015;5(1):61–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1561881114000960>
- Mesolella M, Cimmino M, Cantone E, Marino A, Cozzolino M, Della Casa R, et al. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013;33(4):267–72.
- Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory Manifestations in Mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2011;12(2):133–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2010.10.005>
- Gökdoğan Ç, Altınyay Ş, Gökdoğan O, Tutar H, Gündüz B, Okur I, et al. Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(3):281–4.
- Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): A clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267–77.
- Scarpa M, Almásy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):1–18.
- Wold SM, Derkay CS, Darrow DH, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(1):27–31.
- Vargas-Gamarra MF, de Paula-Vernetta C, Vitoria Minana I, Ibanez-Alcaniz I, Cavalle-Garrido L, Alamar-Velazquez A. Audiological findings in children with mucopolysaccharidoses type i-iv. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017;68(5):262–8.
- Santos S, López L, González L, Domínguez MJ. Hearing Loss and Airway Problems in Children With Mucopolysaccharidoses. *Acta Otorrinolaringol (English Ed)* [Internet]. 2011;62(6):411–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otoeng.2011.05.003>

13. Lin HY, Shih SC, Chuang CK, Lee KS, Chen MR, Lin HC, et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Gene Metab* [Internet]. 2014;111(4):533–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.02.003>
14. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary Management of Hunter Syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2009;124(6):e1228–39. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-0999>