Синдром протяженной делеции при тяжелой форме мукополисахаридоза II типа

Полякова Н.А.¹, Воскобоева Е.Ю.², Канивец И.В.³, Коростелев С.А.⁴, Какаулина В.С.¹, Печатникова Н.Л.¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница

департамента здравоохранения города Москвы»,

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»,

115522 г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

³ООО «Геномед»,

115093, г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, стр. 5

⁴ФГАУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет

имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр.4

В статье отражены современные представления о сочетании нескольких наследственных синдромов в результате протяженной делеции X хромосомы на примере мукополисахаридоза II типа и умственной отсталости. Проанализированы описания встречающихся в литературе сочетаний моногенных синдромов, обозначаемых как «сопряженные» или «протяженные» генные синдромы, а также понятие «смежные» гены. Протяженные генные синдромы, обусловленные делецией участка X хромосомы у мальчиков, приводят к структурной и функциональной нуллисомии, поэтому необходимы исследования числа копий генов с целью определения точного генетического дефекта. Суммированы данные литературы и собственные наблюдения, касающиеся вопросов этиологии, патогенеза, сроков манифестации и клинической симптоматики болезни, методов диагностики, современного лечения и профилактики мукополисахаридоза II типа. Мукополисахаридоз II типа относится к заболеваниям из группы лизосомных болезней накопления с мультиорганным поражением. Описан клинический случай синдрома Хантера с протяженной делецией хромосомы X и ранним дебютом клинических проявлений комбинированного стеноза позвоночного канала и миелопатии шейного отдела спинного мозга вследствие накопления гликозаминогликанов (ГАГ) в оболочках спинного мозга. Смешанный тетрапарез при мукополисахаридозе II типа наблюдается реже, чем при других мукополисахаридозах и, как правило, манифестирует в более старшем возрасте. Высказано предположение, что тяжелый фенотип с сочетанием неврологической симптоматики и умственной отсталости связан с протяженной делецией хромосомы X, включающей полную делецию гена *IDS*. В алгоритм обследования пациентов с несиндромальной умственной отсталостью входят анализ кариотипа, ДНК- диагностика синдрома ломкой хромосомы X и хромосомный микроматричный анализ. Показано, что при обследовании мальчиков с умственной отсталостью в этот алгоритм дополнительно следует включить биохимические тесты – определение ГАГ в моче и анализ ферментов лизосом, что позволит с большей эффективностью выявлять больных с мукополисахаридозом II типа.

Ключевые слова: Синдром Хантера, мукополисахаридоз II типа, X хромосома, делеция, наследственные синдромы, умственная отсталость, «сопряженные» генные синдромы.

Для цитирования: Полякова Н.А., Воскобоева Е.Ю., Канивец И.В., Коростелев С.А., Какаулина В.С., Печатникова Н.Л. Синдром протяженной делеции при тяжелой форме мукополисахаридоза II типа. *Медицинская генетика* 2019; 18(1): 45-50

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.01.45-50

Автор для корреспонденции. Полякова Нина Александровна, e-mail: orphancenter@mail.ru.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.08.2018

Contiguous gene syndrome in severe case of mucopolysaccharidosis type II

Polyakova N.A.¹, Voskoboeva E.Yu.², Kanivets I.V.³, Korostelev S.A.⁴, Kakaulina V.S.¹, Pechatnikova N.L.¹

¹ Morozov Children's Municipal Hospital of the Moscow City Health Department,

1/9, 4th Dobryninskiy pereulok, Moscow, 119049

² Research Centre for Medical Genetics,

1, Moskvorechie street, Moscow, 115478

³ Limited Liability Company "Genomed",

8-5 Podol'skoe highway, Moscow, 115093

⁴ The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation

8-2, Trubetskaya street, Moscow, 119992

This article presented below reflects modern ideas about the combination of several hereditary syndromes as a result of an contiguous deletion of the X chromosome by the example of mucopolysaccharidosis type II and mental retardation. Monogenic syndromes occurring in the literature in combination, marked as contiguous gene syndromes, have been analyzed, along with what the notion of contiguous genes

has been described. Contiguous gene syndromes due to the deletion of the X chromosome region in boys lead to structural and functional nullisomy, thus confirming the significance of studying the number of copies of genes in order to determine the exact genetic defect. The data of the literature and our own observations concerning issues of etiology, pathogenesis, time of manifestation and clinical symptoms of the disease, diagnostic methods, treatment and prevention of mucopolysaccharidosis type II are summarized. Mucopolysaccharidosis type II refers to a group of lysosomal storage diseases with multiorgan lesions. Here is described a clinical case of Hunter syndrome with a long deletion of the X chromosome and an early manifestation of a combined stenosis of the spinal canal, the development of myelopathy of the cervical spinal cord as a result of the accumulation of glycosaminoglycans in the membranes of the spinal cord. The described case with the clinical picture of mixed tetraparesis is a rarer symptom with type II mucopolysaccharidosis than with other mucopolysaccharidosis and, as a rule, manifests at an older age. It was suggested that such a phenotypic correlation in patients with mucopolysaccharidosis type II, as a severe phenotype with neurological symptoms with a complete deletion of the IDS gene. The algorithm for examining patients with non-syndromic mental retardation includes the analysis of karyotype, DNA-diagnosis of fragile X chromosome, and chromosome analysis. It is shown that a survey is needed to exclude MPS II in boys with mental retardation and the inclusion of simple biochemical tests in these algorithms - determination of GAG in urine and analysis of lysosomal enzymes, which will more effectively identify patients with MPS type II.

Key words: Hunter syndrome, mucopolysaccharidosis type II, X chromosome, deletion, hereditary syndromes, mental retardation, contiguous gene syndrome.

For citation: Polyakova N.A., Voskoboeva E.Yu., Kanivets I.V., Korostelev S.A., Kakaulina V.S., Pechatnikova N.L. Contiguous gene syndrome in severe case of mucopolysaccharidosis type II. *Medical genetics* 2019; 18(1): 45-50 (in Russian)

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.01.45-50

Corresponding author. Polyakova Nina Alexandrovna, e-mail: orphancenter@mail.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.08.2018

Введение

Синдром Хантера (мукополисахаридоз II типа, МПС II типа, OMIM 309900) - заболевание из группы лизосомных болезней накопления, связанное с недостаточностью фермента идуронат-2-сульфатазы (IDS, EC 3.1.6.13), что приводит к накоплению в тканях гликозаминогликанов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата. МПС II типа наследуется X-сцепленно рецессивно, но несколько случаев манифестации у девочек также описаны [1]. Для МПС II типа характерно мультиорганное поражение, включающее патологию сердечно-сосудистой системы (поражение клапанов сердца, кардиопатия), легочный бронхо-обструктивный синдром, гепатоспленомегалию, скелетные аномалии (множественный дизостоз), тугоподвижность суставов, особенности фенотипа (изменение черт лица по типу «гаргоилизма») [2]. С клинической точки зрения выделяют разные по тяжести формы заболевания, отличающиеся сроком манифестации и степенью поражения нервной системы. Для лечения МПС II типа применяется ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной человеческой идуронат-2-сульфатазой, что позволяет улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

МПС II типа обусловлен мутациями гена *IDS*, локализованного на длинном плече хромосомы X (Xq28). К настоящему времени описано более 350 мутаций в гене, приводящих к развитию этого заболевания [3, 4]. Около 20% от всех мутаций представляют собой круп-

ные перестройки. Редкими вариантами являются крупные делеции гена и инверсии между геном *IDS* и псевдогеном *IDSP1* [3, 5]. Крупные делеции могут затрагивать ген *IDS* и распространяться на прилегающие гены.

Протяженные или «сопряженные» генные синдромы (CGS) — заболевания, обусловленные хромосомными нарушениями (делециями, дупликациями), которые приводят к нарушениям дозы гена. До выявления их хромосомной природы они могут быть диагностированы как моногенное заболевание, в зависимости от ведущего клинического симптомокомплекса. CGS описаны в том числе при ряде X-сцепленных заболеваний. Некоторые из заболеваний, входящих в CGS, являются широко известными моногенными болезнями (мышечная дистрофия Дюшенна, врожденная гипоплазия коры надпочечников, синдром Альпорта, недостаточность орнитинтранскарбамилазы, синдром Каллмана, недостаточность глицеролкиназы, X-сцепленная адренолейкодистрофия) [6, 7]. Одним из первых был описан CGS у мальчика с миодистрофией Дюшенна в сочетании с хроническим гранулематозным заболеванием, пигментной дегенерацией сетчатки и нарушением интеллекта [8].

CGS, обусловленные делецией участка X хромосомы у мальчиков, приводят к структурной и функциональной нуллисомии. Хромосомный участок, который изменяется при данных состояниях обычно имеет размер <5 млн п.н., и не всегда может быть идентифицирован при стандартном анализе кариотипа, поэтому

для подтверждения диагноза требуется проведение хромосомного микроматричного анализа.

CGS у пациентов с клинической картиной МПС II типа может объяснить более тяжелые фенотипы при попадании в область делеции генов *FMR1* и *FMR2* [9].

В статье представлен случай МПС II типа с ранним дебютом неврологических нарушений, скелетной дисплазией с формированием комбинированного стеноза позвоночного канала, развитием шейной миелопатии. У пациента выявлена протяженная делеция 1 297 831 п.н. В районе дисбаланса находятся 7 генов, аннотированных в базе данных OMIM: *AFF2*, *IDS*, *MAGEA9*, *MAGEA9B*, *TMEM185A*, *MAGEA11*.

Материалы и методы

Биохимическое и молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ. Активность идуронатсульфатазы определяли в плазме стандартными методами как описано ранее [3, 10]. Электрофорез ГАГ мочи проводили по стандартной методике [11]. Для обнаружения мутации в гене применяли метод ПЦР девяти кодирующих экзонов гена *IDS* с последующим прямым секвенированием по Сэнгеру, как описано ранее [5].

Молекулярно-цитогенетическое исследование выполнено в лаборатории «Геномед» с использованием SNP-олигонуклеотидных гибридизационных чипов (микроматриц) CytoScan™ HD (ThermoFisher, США) в соответствии с протоколом производителя. Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения ChAS v3.2 (ThermoFisher, США) и баз данных DGV и OMIM. Интерпретация результатов производилась с учетом рекомендаций ACMG. Формула молекулярного кариотипа указана в соответствии с ISCN 2016 [12].

Результаты

Клинический случай

Мальчик 2,5 лет с возраста 1 месяца наблюдался с двусторонним подвывихом тазобедренных суставов и пахово-мошоночной грыжей, проводилась консервативная терапия. С 3 месяцев наблюдался неврологом по поводу задержки психомоторного развития, без существенного улучшения на фоне курсов массажа и лечебной гимнастики.

В возрасте 9 месяцев направлен к эндокринологу по поводу диффузной мышечной гипотонии и увеличения размеров языка, при обследовании исключены гипотиреоз и синдром Беквита-Видеманна.

В возрасте 10 месяцев направлен на лечение в Научно-практический центр психоневрологии г. Москвы, где наблюдался с задержкой психомоторного развития, синдромом мышечной дистонии. По результатам компьютерной томографии головного мозга выявлены признаки смешанной гидроцефалии (расширение субарахноидальных пространств преимущественно в лобно-теменных областях), гипотрофия нижних отделов червя и полушарий мозжечка. Проводилась реабилитационная терапия с минимальным положительным эффектом — ребенок начал переворачиваться.

При клиническом осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности — макрокrania, гипоплазия надбровных дуг, западающая и плоская переносица, длинные ресницы, крупные губы, макрогlossия, высокий свод твердого неба, жесткие волосы, короткая шея, тугоподвижность плечевых, локтевых, коленных, голеностопных суставов, установка кистей по типу «когтистой лапы».

Ребенок в возрасте 16 месяцев был направлен на консультацию к генетику, которым было заподозрено заболевание из группы мукополисахаридозов.

В возрасте 17 месяцев ребенок впервые обратился в Центр орфанных и других редких заболеваний г. Москвы, где при клиническом осмотре ведущим являлся синдром детского церебрального паралича, смешанный тетрапарез S>D. Ребенок при первичном осмотре сидел с поддержкой, самостоятельно не вставал, не ходил, не стоял у опоры, также отмечалось выраженное снижение мышечной силы в левой руке. Речевое развитие: отдельные звуки и единичные слоги.

В возрасте 18 месяцев на основании биохимических данных ребенку установлен диагноз *мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера)*.

По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рис. 1) выявлено выраженное сужение позвоночного канала в области краниовертебрального перехода: передне-задний размер не более 4 мм. На этом фоне на аксиальных и сагиттальных сканах отмечалось смещение кпереди и влево задней дуги атланта. Зона роста между телом и зубовидным отростком C2 позвонка неравномерной высоты. Структуры спинного мозга на уровне C1 — отмечен участок повышения интенсивности МР-сигнала. В режиме миелографии отмечено выраженное передне-заднее сужение дуральных пространств позвоночного канала вплоть до полного пережатия на уровне атланта. МР-картина выраженного краниостеноза с признаками локального отека спинного мозга, передне-бокового подвывиха атланта, смешанной окклюзионной гидроцефалии, гипо(а)пластических изменений миндалин и червя

мозжечка, арахноидальной кисты задней черепной ямки, характерной для основной патологии деформации тел позвонков по типу «рыбьих».

Дополнительные методы инструментального и лабораторного обследования выявили дисплазию тазобедренных суставов, открытое овальное окно, гепатоспленомегалию без нарушения функции печени, гипертрофию аденоидов III степени. В возрасте 20 месяцев ребенку инициирована ФЗТ препаратом «Элапраза». С учетом высокого риска анафилактических реакций инфузионная терапия проводится до настоящего времени с премедикацией. В возрасте 23 меся-

цев в связи с выраженным стенозом шейного отдела позвоночника в центре вертебрологии ЦИТО им. Н.Н. Приорова была проведена 2-х этапная декомпрессия спинного мозга на уровне C0-C1. 1-й этап заключался в наложении галоаппарата, выполнялась галопельвик-тракция. При контрольном обследовании отмечалось снижение выраженности стеноза на уровне C1. 2-й этап — декомпрессия спинного мозга на уровне C0-C1, окципитоспондилодез системой Vertex, задний спондилодез аутокостью.

Оценка состояния ребенка была проведена через 11 месяцев после начала ФЗТ и через 6 месяцев после оперативного вмешательства. Ребенок начал самостоятельно сидеть, вставать у опоры и делать шаги у опоры. Однако сохранялась грубая задержка психоречевого развития.

При биохимическом исследовании выявлены повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой, снижение активности идуронатсульфатазы — 1,3 (при норме 197—705 нмоль/4 ч/мл). При ПЦР девяти кодирующих экзонов гена *IDS* было обнаружено отсутствие ПЦР-продуктов всех девяти экзонов гена *IDS*, что позволило предположить наличие протяженной делеции в локусе гена.

В результате хромосомного микроматричного анализа выявлена делеция участка длинного плеча хромосомы X с позиции 147501127 до позиции 148798958, захватывающая регион Xq28 (молекулярный кариотип: $\text{arr[hg19]} \text{Xq28(147501127_148798958) } \times 0$). Размер: 1 297 831 п.н. В области делеции расположены 7 генов, которые аннотированы в базе данных OMIM: *AFF2*, *IDS*, *MAGEA9*, *MAGEA9B*, *TMEM185A*, *MAGEA11* (табл., рис. 2).

Рис. 1. МРТ шейного отдела.

Рис. 2. Область делеции региона Xq28. Ген *IDS* указан стрелкой.

Обсуждение

Синдром Хантера, как и многие другие лизосомные болезни накопления, представляет собой континуум фенотипов, различающихся по тяжести клинических проявлений, возрасту манифестации и вовлечению отдельных систем и органов [13]. Четкие гено-фенотипические корреляции не установлены, но крупные делеции и инсерции всегда ассоциированы с тяжелым фенотипом с поражением нервной системы [14]. Но даже при тяжелых формах заболевание может дебютировать в разные сроки и степень поражения нервной системы варьирует. Делеции с вовлечением регионов, лежащих проксимально или дистально от гена *IDS* были описаны при синдроме Хантера неоднократно [15, 16, 17, 18]. При этом было отмечено, что эти пациенты довольно часто имеют атипичные признаки, включающие птоз, судороги, тяжелые апноэ во сне. Было описано два пациента с синдромом Хантера и ранним дебютом эпилептических приступов [19]. Анализ мутаций выявил полную делецию гена *IDS*. Было заключено, что полное отсутствие идуронат-2-сульфатазы может приводить к данным клиническим

проявлениям. Эпилептические приступы и тяжелый фенотип у пациентов с полной делецией гена были описаны и другими авторами [3].

Особенностью представленного случая является ранний дебют заболевания с грубой задержки психоречевого и психомоторного развития, а также раннее развитие миелопатии шейного отдела, что привело к дополнительным неврологическим осложнениям в виде спастического парапареза. В области делеции локализованы два гена, ассоциированные с синдромами аннотированными в OMIM: гемизиготные делеции гена *IDS* описаны у пациентов с МПС II (OMIM: 309900), делеции участков гена *AFF2* описаны у пациентов с X-сцепленной умственной отсталостью, тип FRAXE (OMIM: 309548) [17].

Возможно, что развитие тяжелых неврологических нарушений у нашего пациента связано с делецией этих двух генов. Миелопатия шейного отдела позвоночника при синдроме Хантера встречается гораздо реже, чем при других мукополисахаридозах и, как правило, манифестирует в возрасте старше 10 лет. Причиной развития миелопатии является накопление ГАГ в оболочках спинного мозга [20].

Таблица. Гены, вовлеченные в район дисбаланса у пациента

Ген	OMIM	Продукт гена	Функция в клетке	Фенотипы
<i>AFF2</i>	300806	Белок AF4/FMR2	Белок, участвующий в построении РНК. Может быть включен в процесс регуляции альтернативного сплайсинга	X-сцепленная умственная отсталость, тип FRAXE (OMIM: 309548)
<i>IDS</i>	300823	Идуронат-2-сульфатаза	Участвует в реакциях катаболизма ГАГ гепарансульфата и дерматансульфата в лизосомах	Мукополисахаридоз II типа, (OMIM: 309900:)
<i>IDSP1</i>		Идуронат-2-сульфатазы псевдоген 1	Неизвестна	—
LOC100131434		Не охарактеризован LOC100131434	Неизвестна	—
<i>CXorf40A</i>	300954	Chromosome X open reading frame 40A	Может играть важную роль в защите клетки при воспалительных реакциях	Ассоциирован с внутрипеченочной холангиокарциномой
<i>MAGEA9B</i>	300764	Антиген меланомы семейство A, 9-like	Не известно, может играть роль в эмбриональном развитии и трансформации опухолей или аспектах опухолевой прогрессии	Ассоциирован терминальной костной дисплазией и энцефальным
<i>HSFX2</i>		Семейство транскрипционных факторов белков теплового шока, X-сцепленный 2	Фактор транскрипции	Ассоциирован с олигоспермией и мужской фертильностью
<i>TMEM185A</i>	300031	Трансмембранный белок 185 A	Трансмембранный белок	Локализован в области островков CpG фрагмента участка FRAXF. Ассоциирован с синдромом FRAXF и атипичными аутизмом.
<i>LOC100420321</i>		Псевдоген антигена меланомы, семейство A, 11	Не известно	Ассоциирован с меланомой
<i>MAGEA9</i>	300342	Антиген меланомы семейство A, 9	Не известно, может играть роль в эмбриональном развитии и трансформации опухолей или аспектах опухолевой прогрессии	Ассоциирован терминальной костной дисплазией и энцефальным

В данном клиническом случае мы наблюдали чрезвычайно раннее развитие этого осложнения при синдроме Хантера. Однозначно связать его с генотипом затруднительно, однако, возможно, на скорость отложения ГАГ влияет тяжесть первичного молекулярного дефекта.

Вклад нарушений, связанных с изменениями копииности генома только в последнее время стали оценивать благодаря широкому внедрению таких технологий как хромосомный микроматричный анализ, мультиплексная лигазная реакция и секвенирование нового поколения. Для X-сцепленных заболеваний довольно часто генетический анализ ограничивался констатацией факта наличия полной делеции гена без указания точек разрывов. С практической точки зрения для МПС II выявления биохимических маркеров было вполне достаточно для верификации диагноза, но с научной точки зрения точное понимание лежащего в основе генетического дефекта позволит пересмотреть классификации и, возможно, более точно охарактеризовать гено-фенотипические корреляции при данном заболевании.

Данный клинический пример также демонстрирует необходимость исключения МПС II у мальчиков с умственной отсталостью. В алгоритм обследования пациентов с несиндромальной умственной отсталостью входят анализ кариотипа, ДНК-диагностика ломкой X-хромосомы и хромосомный микроматричный анализ. Учитывая, что у пациентов с МПС II экстрагенеральные нарушения не всегда могут быть ярко выражены, следует включить в эти алгоритмы биохимические тесты — определение ГАГ в моче и анализ ферментов лизосом, что позволит с большей эффективностью выявлять больных с МПС II.

Список литературы/References

1. Tuschl K, Gal A, Paschke E, et al. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol.* 2005 Apr;32(4):270-272.
2. Hunter CA. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med.* 1917;10:104-116.
3. Froissart R, Da Silva IM, Maire I. Mucopolysaccharidosis type II: an update on mutation spectrum. *Acta Paediatr Suppl.* 2007;96:71-77.
4. Timms KM, Bondeson ML, Ansari-Lari MA, et al. Molecular and phenotypic variation in patients with severe Hunter syndrome. *Hum Mol Genet.* 1997;6:479-486.
5. Karsten S, Voskoboeva E, Tishkanina S, et al. Mutational spectrum of the iduronate-2-sulfatase (IDS) gene in 36 unrelated Russian MPS II patients. *Hum Genet.* 1998 Dec;103(6):732-735.
6. Corzo D, Gibson W, Johnson K et al. Contiguous deletion of the X-linked adrenoleukodystrophy gene (ABCD1) and DXS1357E: a novel neonatal phenotype similar to peroxisomal biogenesis disorders. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1520-1531.
7. Osaka H, Takagi A, Tsuyasaki Y, et al. Contiguous deletion of SL-C6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab.* 2012 May;106(1):43-47.
8. Francke U, Ochs HD, de Martinville B et al. Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McLeod syndrome. *Am J Hum Genet.* 1985;37: 250-267.
9. Gedeon AK, Keinänen M, Ades LC, et al. Overlapping submicroscopic deletion in Xq28 in two unrelated boys with developmental disorders: identification of a gene near FRAXE. *Am. J. Hum.* 1995 Apr;56(4):907-914.
10. Voznyi YV, Keulemans JLM, van Diggelen OP. A fluorogenic assay for the diagnosis of Hunter disease (MPSII) *J Inher Metab Dis.* 2001; 24: 675-680.
11. Blau N, Duran M, Gibson KM. Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics Springer 2008.
12. Kearney H, Thorland E, Brown K et al., American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011;13:680-685.
13. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, 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 Mar;167(3):267-277.
14. Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics.* 2008 Feb;121(2):e377-386.
15. Brusius-Facchin AC, De Souza CF, Schwartz IV, et al. Severe phenotype in MPS II patients associated with a large deletion including contiguous genes. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1055-1059.
16. Burruss DM, Wood TC, Espinoza L et al. Severe Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II) phenotype secondary to large deletion in the X chromosome encompassing IDS, FMR1, and AFF2 (FMR2) *J Child Neurol.* 2012;27:786-790.
17. Probst FJ, Roeder ER, Enciso VB, et al. Chromosomal microarray analysis (CMA) detects a large X chromosome deletion including FMR1, FMR2, and IDS in a female patient with mental retardation. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1358-1365.
18. Honda S, Hayashi S, Kato M, et al. Clinical and molecular cytogenetic characterization of two patients with non-mutational aberrations of the FMR2 gene. *Am J Med Genet A.* 2007;143:687-693.
19. Wraith JE, Cooper A, Thornley M, et al. The clinical phenotype of two patients with a complete deletion of the iduronate-2-sulphatase gene (mucopolysaccharidosis II—Hunter syndrome). *Hum Genet.* 1991;87:205-206.
20. Ballenger CE, Swift TR, Leshner RT et al. Myelopathy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Ann Neurol.* 1980 Apr;7(4):382-385.