

## Mesa Redonda sobre enfermedades raras

### Síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis tipo II). Claves para su reconocimiento y diagnóstico

A.G. ANDRÉS ANDRÉS

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León.

#### RESUMEN

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de trastornos metabólicos hereditarios incluidos en las enfermedades lisosomales o de depósito. Son de causa genética, debidas al defecto en algunas enzimas intralisosomales necesarias para el procesamiento de los glicosaminoglicanos (GAG). El defecto en la degradación de estas macromoléculas provoca su acúmulo en las células de diferentes órganos, causando lesiones irreversibles y progresivas si no se tratan<sup>(1)</sup>.

La mucopolisacaridosis II (MPS II) o síndrome de Hunter (EH) está producida por la ausencia o disminución de la enzima iduronato-2-sulfasa (I2S), con el consiguiente bloqueo en la degradación de los glucosaminoglucanos dermatán-sulfato y heparán-sulfato en los lisosomas citoplasmáticos, que se acumulan en los distintos tejidos provocando una afectación multisistémica progresiva e incapacitante<sup>(1)</sup>.

Es importante que tanto los pediatras, como otros especialistas que tratan niños, sepan reconocer aquellos síntomas o signos de alarma, para derivar a estos pacientes a unidades especializadas y realizar un diagnóstico precoz y certero que intente frenar su deterioro físico y neurológico.

En los últimos años, los tratamientos específicos de la enfermedad, tanto la terapia de reemplazo enzimático como el trasplante de células madre, han ayudado a abordar la deficiencia enzimática subyacente en pacientes con MPS II. Sin embargo, la naturaleza multisistémica de este trastorno y la irreversibilidad de algunas manifestaciones hacen que la mayoría de los pacientes requieran un apoyo constante de muchos especialistas.

**Palabras clave:** Mucopolisacaridosis; Síndrome de Hunter; Terapia enzimática sustitutiva.

#### HUNTER SYNDROME (TYPE II MUCOPOLYSACCHARIDOSIS). KEYS FOR ITS RECOGNITION AND DIAGNOSIS

#### ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis (MPS) is a group of metabolic hereditary disorders included in the lysosomal diseases. They are genetic diseases caused by the defects in intralysosomal enzymes necessary for the processing of Glycosaminoglycans. (GAG). The defect in the degradation of these macromolecules causes accumulation in the cells of different organs with irreversible and progressive lesions when we don't treat them<sup>(1)</sup>.

The mucopolysaccharidosis II (MPS II) or Hunter's Syndrome (EH) is caused by the absence or decrease of the enzyme iduronate-2-sulfatase (I2S), with the consequent blockage in the degradation of glycosaminoglycans, dermatan-sulfate and heparan sulfate, in cytoplasmic lysosomes, which accumulate in different tissues causing disabling progressive and multisystemic affectation<sup>(1)</sup>.

Pediatricians and other specialists, who treat children, must know to recognize those symptoms or signs of alarm and they must refer these patients to specialized units, and make early and accurate diagnoses to stop their physical and neurological deterioration.

In the last years, specific treatments for the disease, enzyme replacement therapy, and stem cell transplantation

Correspondencia: aandresan@saludcastillayleon.es

© 2024 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

have helped address the underlying enzyme deficiency in patients with MPS II. However, the multisystemic nature of this disorder and the irreversibility of some manifestations mean that most patients require constant support from many specialties.

**Keywords:** Mucopolysaccharidosis (MPS); Hunter's syndrome (SH); Enzyme replacement therapy.

## INTRODUCCIÓN/OBJETIVO

El síndrome de Hunter (SH), o mucopolisacaridosis tipo II es una enfermedad multisistémica y progresiva que asocia un amplio espectro de manifestaciones clínicas como consecuencia del depósito de mucopolisacáridos o glucosaminoglicanos (GAG) en diferentes órganos. Actualmente se dispone de tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con iduronato-2-sulfatasa recombinante (I2S) que mejora y ralentiza la evolución de la enfermedad; en consecuencia, el diagnóstico y tratamiento precoz son claves en el manejo de estos pacientes. El objetivo de esta revisión es dar a conocer los síntomas y signos de alarma que nos hagan pensar en Hunter, derivar precozmente a unidades especializadas, orientar sobre los métodos diagnósticos de que disponemos y proporcionar a los pacientes diagnóstico precoz y certero, adecuado tratamiento y seguimiento, así como asesoramiento genético a las familias.

## ETIOPATOGENIA

El SH es una enfermedad lisosomal producida por la deficiencia o ausencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S), debida a mutaciones en el gen *IDS*. Esta deficiencia ocasiona un bloqueo en la degradación de los glucosaminoglicanos (GAG) dermatán-sulfato y heparán-sulfato en los lisosomas citoplasmáticos, que se acumulan en las células de distintos tejidos, provocando una alteración celular funcional y orgánica generalizada, y una eliminación aumentada de estos GAG en orina.

El gen *IDS* se localiza en el cromosoma X (locus Xq28) y consta de 9 exones. Se han descrito más de 300 mutaciones. La herencia es recesiva ligada al cromosoma X, padecida por varones hemicigóticos, aunque se han descrito casos en mujeres. Es una enfermedad rara, con incidencia variable según la etnia y la procedencia geográfica; oscila entre un caso por cada 49.000-526.000 recién nacidos vivos varones (en Europa entre un caso por cada 72.000-77.000 recién nacidos vivos varones)<sup>(2)</sup>.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

El SH es una enfermedad multisistémica y progresiva en la que los signos y síntomas pueden variar ampliamente entre los pacientes en función de la edad y la gravedad de la enfermedad<sup>(3)</sup>.

### Los signos y síntomas más prevalentes de aparición más precoz (entre 2 y 5 años)

- Rasgos faciales: facies tosca (nariz ancha con engrosamiento de las alas nasales, labios gruesos, apariencia pletórica con mejillas sonrosadas, cejas muy pobladas que se juntan en la línea media (sinofridia), hipertriosis con pelo recio y áspero, hipertrofia gingival y macroglosia.
- Síntomas otorrinolaringológicos (ORL): otitis recurrentes, pérdida de audición, hipertrofia de amígdalas y adenoides, apneas del sueño y obstrucción nasal.
- Macrocefalia.
- Hepatoesplenomegalia.
- Hernias: umbilical e inguinal.
- Síntomas neurológicos: estancamiento y/o regresión de capacidades cognitivas, alteraciones de conducta (hiperactividad, agresividad), pérdida de la motricidad fina y alteraciones de la marcha.
- Crecimiento acelerado hasta los 4 años.
- Manifestaciones osteoarticulares: disostosis múltiple que pueden ocasionar rigidez articular, manos en garra y cifoescoliosis.

### Otros signos y síntomas frecuentes (> 30%): a partir de los 5 años

- Manifestaciones neurológicas: síndrome del túnel carpiano, disfagia.
- Afectación cardíaca: soplos por engrosamiento y endurecimiento de las válvulas que llevan a insuficiencia y/o estenosis mitral y aórtica.
- Se acentúa la sordera de conducción y neurosensorial.
- Crecimiento enlentecido, con talla baja.
- Nictalopía por disfunción retiniana y papiledema crónico.
- Insuficiencia ventilatoria por disfunción torácica producida por deformaciones costales y vertebrales

### Signos y síntomas infrecuentes (< 30%), que generalmente aparecen a partir de los 5 años

- Diarrea crónica, sobre todo si hay afectación neurológica.
- Erupción papular (pápulas de 2 a 10 mm de diámetro) de color marfil, que inicialmente se observa alrededor de la escápula, y puede extenderse a muslos y parte superior de tronco.
- Leucocoria u opacidad corneal leve.

TABLA I. Criterios de derivación a especialistas en Hunter <sup>(3)</sup> .	
<b>Criterios mayores</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facies tosca</li> <li>- Macrocefalia</li> <li>- Hipertricosis</li> <li>- Rigidez progresiva de las articulaciones en las extremidades inferiores y/o superiores</li> <li>- Anomalías esqueléticas: disostosis múltiple</li> <li>- Erupción papular nacarada en hombros</li> <li>- Hepatomegalia y/o esplenomegalia</li> <li>- Hernia umbilical/inguinal recidivante</li> <li>- Síndrome del túnel carpiano bilateral</li> </ul>	
<b>Criterios menores</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valvulopatía mitral o aórtica, miocardiopatía</li> <li>- Mielopatía cervical</li> <li>- Hipoacusia progresiva</li> <li>- Hernia umbilical y/o inguinal</li> <li>- Opacidad corneal o leucocoria</li> <li>- Apneas del sueño. Otitis recurrentes</li> <li>- Disfunción cognitiva: retraso madurativo, retraso mental, trastornos de conducta</li> </ul>	
<b>Derivación</b>	
Si un criterio mayor o dos menores	

- Manifestaciones cardiológicas: miocardiopatía con arritmias. En edades más avanzadas pueden presentar hipertensión arterial.
- Manifestaciones neurológicas: hidrocefalia, convulsiones, síndrome de compresión medular cervical.

Se debe derivar a médicos especialistas en SH a todos los pacientes que presenten un criterio mayor o 2 criterios menores (tabla I), para realizar diagnóstico y seguimiento.

Tradicionalmente se ha clasificado a los pacientes con SH en dos subtipos «leve/atenuado» o «grave». La enfermedad debe considerarse como un espectro continuo de fenotipos

entre los dos extremos, siendo mayor la gravedad cuanto más precoz aparecen las manifestaciones clínicas

Los pacientes habitualmente presentan un aspecto normal al nacer.

En aquellos con forma grave, el diagnóstico se realiza entre los 18 meses y los 4 años de edad, y la afectación del SNC produce deterioro cognitivo y retraso mental profundo. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con forma atenuada el diagnóstico se realiza entre los 4 y 8 años y cursa sin retraso mental<sup>(4)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Como todas las enfermedades lisosomales se basa en tres pilares fundamentales: historia clínica, exploración física y exploraciones complementarias.

### 1. Historia clínica

Antecedentes familiares: árbol genealógico hasta tres generaciones con especial atención a los varones por vía materna.

Antecedentes personales: infecciones respiratorias recidivantes, bronquitis u otitis de repetición; hernia umbilical o inguinal; disminución progresiva de la movilidad de los miembros; hepatomegalia o esplenomegalia; fallo de medro; desarrollo psicomotor.

### 2. Exploración física

La exploración debe estar dirigida a la búsqueda de signos y síntomas comentados antes.

### 3. Exámenes complementarios

Una vez detectada la presencia de signos y síntomas presentes en el SH, la sospecha debe ser confirmada por análisis bioquímicos y/o genéticos (figura 1):

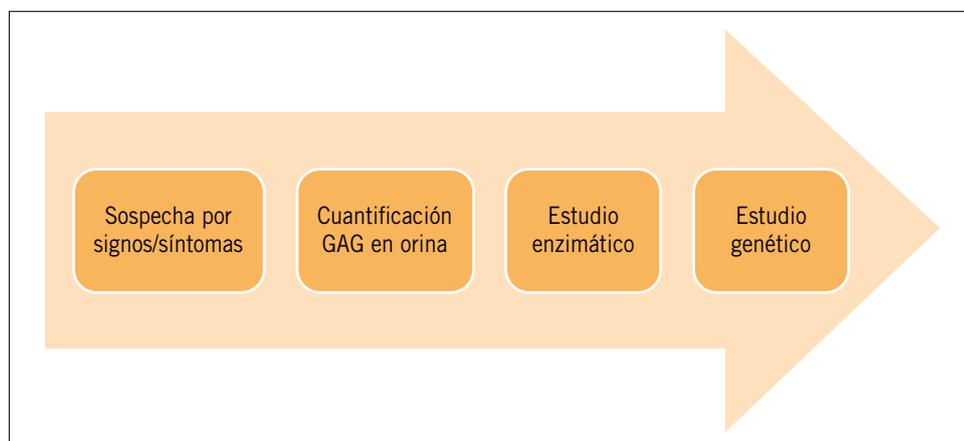


Figura 1. Diagnóstico secuencial del síndrome de Hunter.

1. **Análisis cuantitativo de los GAG en orina:** medición por cromatografía de capa fina para detectar el aumento de heparán y dermatán-sulfato (aunque este patrón también se observa en la MPS I y la MPS VII). Los valores aumentados de GAG en orina ayudan a establecer que el paciente presenta MPS, pero no confirma el diagnóstico específico de SH.
2. **Análisis enzimático:** el diagnóstico de SH se confirma por estudio enzimático que objetive la deficiencia o ausencia de la actividad enzimática de la I2S en cultivo de fibroblastos, leucocitos aislados, plasma o gotas de sangre secas recogidas en papel de filtro. Este análisis enzimático debe realizarse en centros de referencia especializados y con experiencia contrastada: se confirma diagnóstico de SH cuando la actividad enzimática es menor del 10% del valor mínimo del intervalo de normalidad del laboratorio que realiza la prueba.  
Dado que la actividad de la I2S también está disminuida en la deficiencia múltiple de sulfatasas (DMS), en los varones hay que comprobar que la actividad de otras sulfatasas, como arilsulfatasa A y B, sea normal para realizar el diagnóstico diferencial.
3. **Estudio genético:** debe realizarse siempre tras el diagnóstico enzimático. Permite la identificación de la mutación patógena del gen *IDS*, el cribado de la enfermedad en otros individuos de la familia en riesgo y el de las portadoras, y posibilita el diagnóstico genético prenatal. El estudio molecular tiene una aplicación especial en el diagnóstico prenatal. La cuantificación de la actividad enzimática en las vellosidades o los amniocitos permite identificar a los pacientes varones afectados respecto de los sanos, pero solo el estudio molecular –cuando se conoce la mutación familiar responsable– permite clasificar con seguridad y rapidez a los fetos masculinos como sanos o enfermos, y a los fetos femeninos como portadores o no de la mutación.  
Cuando un varón afectado es el único caso en la familia y la mutación no se detectó en las células somáticas de su madre (leucocitos o fibroblastos) es posible que se trate

de una mutación *de novo* en el paciente o que la madre presente mosaicismo germinal.

#### 4. Otros exámenes complementarios

1. **Mapa óseo:** para el diagnóstico de disostosis múltiple. Las alteraciones esqueléticas se presentan casi de forma universal en el SH, no son específicas de esta entidad y pueden presentarse en otras MPS y en displasias óseas. Los estudios recomendados son:
  - radiografía anteroposterior y lateral de cráneo;
  - radiografía de columna anteroposterior y lateral, y columna cervical en flexión/extensión;
  - radiografía de pelvis anteroposterior;
  - radiografía de manos;
  - radiografía de tórax;
  - radiografía de huesos largos.
2. **Ecografía abdominal:** valorar el aumento de tamaño de hígado y bazo (mediciones de volúmenes), el flujo de la arteria hepática y la hipertensión portal. En el SH es habitual encontrar una hepatoesplenomegalia homogénea.
2. **Resonancia magnética (RM) craneal y de columna vertebral:** pueden encontrarse dilatación de los espacios de Virchow-Robin, dilatación de ventrículos cerebrales/hidrocefalia obstructiva, y afectación difusa de la sustancia blanca por compresión extrínseca de la columna cervical y de las alteraciones vertebrales lumbares.
3. **Frotis de sangre periférica:** pueden apreciarse linfocitos vacuolados.
4. **Estudio de médula ósea:** infiltración por células con vacuolas intracitoplasmáticas, fundamentalmente de la serie blanca

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades lisosomales y con displasias óseas, sobre todo: ver [tabla II](#).

**TABLA II. Diagnóstico diferencial de MPS II.**

Enfermedad	Características diferenciales
MPS I	Opacidades corneales
MPS III	Patrón de excreción de GAG en orina diferente
Deficiencia múltiple de sulfatasas	Actividad baja de I2S y de arilsulfatasa A y B
Mucopolidosis, manidosis, fucosidois	Excreción de GAG normal, aumento de excreción de oligosacáridos
Displasias óseas	Excreción de GAG normal, no hepatoesplenomegalia

TABLA III. Especialidades implicadas en manejo y diagnóstico y terapéutico de MPS II y sus complicaciones <sup>(5)</sup> .		
Especialidad	Complicaciones y manejo	Vigilancia y abordaje
Anestesia	Alto riesgo anestésico	Evaluación periódica y exhaustiva
Cardiología	Insuficiencias valvulares, miocardiopatía hipertrófica	Ecocardiografías seriadas
Cirugía	Hernia umbilical e inguinales recidivantes	Intervenciones y reintervenciones Colocación de reservorio
Neumología	Insuficiencia respiratoria restrictiva y obstructiva	Polisomnografía periódica
Neurología	Trastornos de conducta, TDAH, crisis epilépticas, estado no convulsivo, alteraciones del sueño	EEG y tratamiento farmacológico
Neurocirugía		RM medular periódica Sistemas de derivación ventriculoperitoneal
Nutrición y Gastroenterología	Deglución, masticación, riesgo de aspiración, osteoporosis	Rx simple Estudio de deglución
Oftalmología	Glaucoma, opacidades corneales	Estudio de cámara anterior y FO
Ortopedia, Traumatología y Rehabilitación	Lesiones óseas (cifosis escoliosis...), túnel carpiano, rigideces...	Liberación quirúrgica, fisioterapia
Psicología	Trastornos de ánimo y comportamiento	Apoyo emocional a paciente y familia Terapias conductuales
Trabajo social	Numerosas visitas, necesidades especiales	Dependencia, discapacidad, minusvalía

## TRATAMIENTO

### Tratamiento de soporte

Fundamental en todas las MPS, por la afectación multiorgánica y el carácter progresivo de estas enfermedades

Requieren asistencia se diferentes especialistas y valoración periódica por equipos multidisciplinares (tabla III).

### Protocolos anestésicos<sup>(5)</sup>

La anestesia general en estos pacientes es un procedimiento difícil y de alto riesgo por dificultades importantes en el manejo de la vía aérea. Con la edad la anestesia es más arriesgada y por tanto hay que considerar anestesia local o regional cuando sea posible y planear la realización de todos los procedimientos necesarios durante el mismo acto anestésico.

Es crucial la evaluación preanestésica y muy recomendable realizar anestesia solo en centros con experiencia asistencial en pacientes con esta enfermedad, teniendo en cuenta la eventual posibilidad de tener que realizar traqueotomía de urgencia o necesidad de fibrobroncoscopia durante el procedimiento anestésico

También es importante favorecer una extubación precoz para disminuir el riesgo de traqueotomía, con monitorización durante las 24 h siguientes, por el riesgo de complicaciones pulmonares.

### Tratamiento enzimático sustitutivo<sup>(6)</sup>

Desde 2006 se utiliza el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con Idurfsulfasa endovenosa (0,5 mg/kg/ semana); reduce los niveles de GAG urinarios, mejora la hepatoesplenomegalia, la rigidez articular y los parámetros cardiorespiratorios, mejora en la motricidad gruesa y fina, menos necesidad de intervenciones neuroquirúrgicas<sup>(6-8)</sup>, mayor supervivencia y mejora la calidad de vida de estos niños, convirtiendo la enfermedad en fenotipo atenuado. La eficacia es mayor cuanto más precoz se instaure.

La limitación más importante es la incapacidad de idurfsulfasa para pasar la barrera hematoencefálica (BHE), tampoco tienen buena respuesta la afectación ósea, oftalmológica y traqueobronquial (mala penetración del fármaco en estos tejidos)<sup>(5)</sup>.

Otras limitaciones son el alto coste del mismo y el desarrollo de AC antifármaco, que podría disminuir su eficacia

### Administración intratecal de TES<sup>(8)</sup>

Se ha propuesto esta estrategia para mitigar las manifestaciones neurológicas del SH. Consigue disminución de niveles de GAG hasta en 90% en LCR en un modelo animal, en estudios preliminares y en una cohorte de 15 pacientes.

Actualmente existe un ensayo clínico en fase II/III que evalúa seguridad y eficacia de I2S intratecal mensual junto a I2S endovenosa semanal en 47 niños con forma neuropática;

con buena tolerancia y disminución de GAG en LCR, pero sin cambios estadísticamente significativos en la evolución cognitiva (estudio todavía en curso)<sup>(8)</sup>.

Otro estudio en fase I-II (Japón) con idursulfasa beta, demostró eficacia en 6 pacientes tratados a las 100 semanas, tanto en parámetros bioquímicos como en el desarrollo cognitivo<sup>(9)</sup>.

### Precusores hematopoyéticos<sup>(5)</sup>

Existe evidencia sobre la efectividad del trasplante de progenitores hematopoyéticos (HSCT) en la MPS I; sin embargo, la experiencia general para la MPS II es escasa, con cohortes heterogéneas o pequeñas series de casos con resultados variables.

La sangre del cordón umbilical a priori es la fuente de células madre preferente para el HSCT en enfermedades lisosomales, porque tiene niveles superiores de quimerismo y consigue niveles más altos de actividad enzimática con mejores resultados clínicos; no obstante, también se puede utilizar la médula ósea como fuente de precursores.

En general, el HSCT podría atenuar la afectación neurológica si se realiza antes del inicio del retraso del desarrollo y de la atrofia cerebral. Sin embargo, con frecuencia el diagnóstico de la MPS II es tardío y resulta difícil predecir si el paciente va a desarrollar una forma grave o no, obteniendo mejores resultados cuando se trata tempranamente a hermanos de pacientes que han desarrollado formas graves<sup>(7)</sup>.

### Tratamientos experimentales

#### Proteínas de fusión<sup>(10)</sup>

Las proteínas de fusión permiten a la TES atravesar la BHE. Actualmente hay varios fármacos en ensayo clínico, que incluyen JR141 (pabinafusp  $\alpha$ ), fusión de la enzima I2S con el anticuerpo antirreceptor de transferrina humana administrada por vía intravenosa, que ha demostrado en 62 pacientes en ensayo clínico una reducción significativa de HS en el LCR, prevención de la neurodegeneración y mejoría de las manifestaciones somáticas periféricas<sup>(7)</sup>. Terapia actualmente aprobada en Japón.

Otras dos moléculas en ensayo clínico son: AGT-182 (NCT02262338) –una I2S fusionada con un anticuerpo monoclonal contra el receptor de insulina humana– y DNL310 (NCT04251026), contra el receptor de transferrina.

### Terapia génica<sup>(8)</sup>

#### Terapia génica de células madre hematopoyéticas

Combina los beneficios del trasplante con la capacidad de integrar un nuevo gen funcionante. Tiene las ventajas de ser

un trasplante autólogo, con menor complejidad y complicaciones, y la posibilidad de alcanzar niveles suprafisiológicos de enzimas, entregando más copias de gen en cada célula madre o haciendo control de la transcripción mediante un promotor. También se pueden incluir promotores como el de la apolipoproteína E (en estudio para MPS II), que aumente la distribución de la enzima I2S en las células.

### Terapia génica de virus adenoasociados

Los estudios preclínicos han obtenido resultados prometedores, aunque existe controversia sobre la forma de administración más beneficiosa: intravenosa, intratecal o combinada, cada una con sus potenciales complicaciones, como el riesgo de generar anticuerpos neutralizantes.

### Cuidados paliativos

A pesar de los tratamientos comentados, muchos pacientes con MPS II presentan empeoramiento progresivo, por lo que debemos ofrecerles a ellos y a sus familias apoyo tanto físico como emocional. Es importante prestar atención al control del dolor, minimizar ingresos y no ofrecer tratamientos fútiles.

## SEGUIMIENTO

Existen múltiples guías de seguimiento y manejo en MPS II, pero queremos destacar la “Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Hunter”<sup>(3)</sup>, del Grupo de trabajo Hunter España, que orienta a los médicos en el diagnóstico del SH, establece criterios de instauración de la TES, la actuación ante la presencia de posibles efectos adversos y las pautas del seguimiento de pacientes con SH.

Se presta especial atención al carácter multidisciplinar del seguimiento de los pacientes, que requiere la participación de pediatras, enfermeras especializadas, anestesiólogos, otorrinolaringólogos, cirujanos ortopédicos, oftalmólogos, cardiólogos, neumólogos, neurólogos, fisioterapeutas, logopedas, psicólogos, trabajadores sociales y sociedades de pacientes.

## PRONÓSTICO

La esperanza de vida depende de la gravedad de la enfermedad.

Los fenotipos leves pueden sobrevivir hasta la quinta o sexta década de la vida, aunque lo más común es que la muerte se produzca en la segunda o tercera década, generalmente por complicaciones respiratorias o cardíacas.

Los pacientes con fenotipos graves suelen morir antes de la segunda década, como consecuencia de la combinación de deterioro neurológico y fallo cardiorrespiratorio.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Hunter puede ser una enfermedad devastadora para los pacientes y sus familias, teniendo en cuenta que muchas veces hay varios miembros afectados en la misma familia. Los pediatras debemos, por tanto, conocer los signos y síntomas de sospecha para realizar un diagnóstico precoz y ofrecer a los pacientes con SH el mejor tratamiento y apoyo posibles, así como consejo genético a las familias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al., eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York, NY: McGraw Hill; 2001. p. 3421-52.
2. Del Toro-Riera M. Worldwide experience in the treatment of mucopolysaccharidosis type II: The Hunter Outcome Survey (HOS) registry. *Rev Neurol*. 2008; 47 Supl 2: S3-7.
3. Guillén-Navarro E, Blasco AJ, Gutierrez-Solana LG, Couce ML, Cancho-Candela R, Lázaro P; Grupo de trabajo Hunter España. Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Hunter. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141(10): 453.e1-13.
4. Gutierrez-Solana LG. Neurological manifestations of Hunter syndrome. *Rev Neurol*. 2008; 47 Supl 2: S9-13.
5. Aguilera Albasa S, Morales Conejo, Mucopolisacaridosis II. En: González Lamuño. Leguina, D. *Manual práctico. Nuevos Horizontes en mucopolisacaridosis*. Barcelona: Permanyer; 2023. p. 29-43.
6. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, 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.
7. Horgan C, Jones SA, Bigger BW, Wynn R. Current and future treatment of mucopolysaccharidosis (MPS) Type II: ¿Is brain-targeted stem cell gene therapy the solution for this devastating disorder? *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 4854.
8. Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymanska A, Harmatz P, Mendelsohn NJ, Guffon N, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 82.
9. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama I. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuropathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021; 21: 67-75.
10. Yoshikatsu T, Yoshikatsu E, Sakai N, Kohtaro M, Yamamoto T, Sonoda H, et al. Iduronate-2-sulfatase with anti-human transferrin receptor antibody for neuropathic mucopolysaccharidosis II: A phase 1/2 trial. *Mol Ther*. 2019; 27(2): 456-64.