

Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter

Guideline for diagnosis, follow-up and treatment of mucopolysaccharidoses type II or Hunter disease

Grupo de Trabajo de Enfermedades poco frecuentes*

Esta guía ha sido preparada por un grupo multidisciplinario de profesionales de la salud con amplia experiencia en esta enfermedad, con el objetivo de ofrecer una visión general de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de pacientes con MPS-II.

Está dirigida a médicos generalistas y de distintas especialidades, y su propósito es favorecer la sospecha clínica, el diagnóstico precoz y el inicio de medidas terapéuticas oportunas, antes de que los daños orgánicos sean irreversibles.

INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de patologías causadas por la deficiencia de enzimas lisosomales específicas que participan en la vía catabólica de los glucosaminoglucanos (GAG) dermatán-sulfato, heparán-sulfato, keratán-sulfato, condroitina-sulfato y ácido hialurónico (Figura 1). Todas las MPS se adquieren con un patrón de herencia autosómica recesiva, excepto la MPS-II, que se hereda ligada al cromosoma X.¹

La MPS-II (OMIM 309900) se debe a la deficiencia de la enzima idu-

FIGURA 1. Tipos de mucopolisacaridosis (MPS), enzima deficiente y epónimos

MPS	Enzima deficiente	Epónimos (Enfermedad de)
MPS-I	L-iduronidasa	Hurler, Hurler/Scheie, Scheie
MPS-II	Iduronato 2 sulfatasa	Hunter grave, Hunter moderado
MPS-III	Heparan N sulfatasa	Sanfilippo A
	α -N acetilglucosaminidasa	Sanfilippo B
	α -Glucosamida acetiltransferasa	Sanfilippo C
	N acetilglucosamina 6-sulfatasa	Sanfilippo D
MPS-IV	Galactosa 6-sulfatasa	Morquio A
	β -Galactosidasa	Morquio B
MPS-VI	Arilsulfatasa B	Maroteaux-Lamy
MPS-VII	β -Glucuronidasa	Sly
MPS-IX	Hialuronidasa	Natowicz

Correspondencia:
Dra. Luisa Bay
bay.luisa@gmail.com

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-01-11
Aceptado: 01-02-11

* **Coordinador de la Guía:** Dr. Norberto Guelbert.

Participantes: Dr. Hernán Amartino, Dra. Claudia Arberas, Dra. Nidia Azar, Dra. Luisa Bay, Dr. Alejandro Fainboim, Dra. María C. Fernández, Biol. Alicia Giner, Dra. Rita Ilari, Dra. Delfina Marchione, Dra. Francisca Masllorens, Dra. Ana María Oller-Ramírez, Dr. Jorge Perochena, Dra. Cecilia Riccheri, Dra. Lucía Richard, Dra. Paula Rozenfeld, Dra. Eva Serafin, Dra. Marina Szlago y Dra. Rita Valdez.

ronato 2-sulfatasa (IDS), que cliva una molécula de sulfato ligada al heparán y al dermatán, por lo cual se produce la acumulación de estos GAG y su excreción aumentada en orina. Su incidencia se estimó en 1 de cada 170 000 varones nacidos vivos.² En mujeres, sólo se han informado casos excepcionales.

A medida que los GAG se acumulan en el organismo, los síntomas se evidencian. El fenotipo es heterogéneo, tanto en el inicio como en su progresión, por lo que su espectro clínico es amplio y oscila entre dos extremos clásicamente reconocidos como forma atenuada y grave (*Figura 2*).

En la MPS-II grave el aspecto de los pacientes al nacer suele ser normal.

Los síntomas que aparecen en los primeros meses de vida suelen ser respiratorios (obstrucción de vías aéreas superiores, rinorrea generalmente purulenta, respiración bucal y apneas de sueño). Con frecuencia, los pacientes presentan hernia inguinal o umbilical, o ambas.

Todos muestran compromiso sistémico progresivo, con facies dismórfica, engrosamiento de tejidos blandos y cartílagos, hipertriosis, pelo áspero, duro y seco, y macroglosia e hipertrofia gingival.

El abdomen es prominente debido a la hepatoesplenomegalia.

La progresiva artropatía lleva a rigidez y contractura en flexión de articulaciones grandes y pequeñas, con las típicas manos en garra y alteración grave de la funcionalidad.

La velocidad de crecimiento de los niños es lenta.

El compromiso esquelético es precoz y se caracteriza por displasia ósea poliostótica (macrocefalia, silla turca amplia en J acostada, compromiso de columna, alteración de la primera o segunda

vértebras lumbares, con giba lumbar, tórax ancho, costillas espatuladas, coxa valga, engrosamiento diafisario de huesos largos y osificación irregular de epífisis).

El depósito de GAG en el corazón conduce a miocardiopatía y valvulopatías.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) produce deterioro cognitivo y retardo mental progresivo. Los pacientes son hiperactivos, con diverso grado de alteración conductual.

Estos individuos pueden morir en la segunda década de la vida o antes.

En la MPS-II atenuada, los signos clínicos comienzan más tarde, entre los 3-4 años. Esta forma se caracteriza por preservación de la inteligencia y supervivencia, por lo general, hasta la adultez, con obvio compromiso somático, pero de progresión más lenta.

Todos los pacientes muestran pérdida auditiva.

La rigidez articular y el síndrome del túnel carpiano son frecuentes.

El compromiso medular cervical se debe al estrechamiento del canal espinal por paquimenigitis hipertrófica.

La causa de muerte, en ambas formas, la grave y la atenuada, es insuficiencia respiratoria o falla cardíaca.

HERENCIA Y BASES MOLECULARES DE LA MPS-II

La enfermedad de Hunter es una patología genética con herencia recesiva ligada al cromosoma X que afecta, casi exclusivamente, a varones.

Las mujeres heterocigotas tienen muy bajas probabilidades de mostrar síntomas y presentan un riesgo de que el 50% de sus hijos varones estén afectados y el 50% de sus hijas mujeres sean igualmente portadoras.

FIGURA 2. Espectro clínico en la mucopolisacaridosis-II

Fenotipo	Grave	Atenuado
Comienzo de síntomas	Entre los 2 y los 3 años	Entre los 3 y los 4 años
Supervivencia	10-20 años	30 años o más
Dismorfias	+++	++
Disostosis múltiple	+++	++
Rigidez articular	+++	++
Hepatoesplenomegalia	++	++
Retraso mental	+++	+ o -
Sordera	++	++
Opacidad corneal*	Ausente	Ausente

* Signo importante en el diagnóstico diferencial de mucopolisacaridosis-I, donde siempre está presente.

El gen *IDS* que codifica para esta enzima se encuentra localizado en el cromosoma X (locus Xq28) y consta de 9 exones.³ La mayoría de las mutaciones identificadas en pacientes con MPS-II son privadas, es decir, inherentes a cada familia investigada.

Diagnóstico bioquímico

Excreción de GAG urinarios

Cuando existe sospecha clínica y radiológica de MPS-II, resulta conveniente constatar el incremento de la excreción de GAG en una muestra de orina.⁴ Se recomienda realizar análisis cuantitativo de los GAG (método DMB) y ensayo de identificación del patrón de excreción por cromatografía en capa delgada^{5,6} para detectar el aumento de heparán y dermatán-sulfato,⁷ aunque este patrón también se observa en la MPS-I y la MPS-VII.¹

Dosaje enzimático

El diagnóstico bioquímico confirmatorio se establece al demostrar la deficiencia de la actividad enzimática de *IDS* en leucocitos aislados de sangre periférica o cultivo de fibroblastos⁸ y en gotas de sangre en papel de filtro, lo cual permite enviar las muestras a distancia.⁹ No obstante, si en gotas de sangre se obtiene un resultado anormal, éste debe confirmarse en leucocitos o fibroblastos.

La actividad de la enzima *IDS* también es menor en la deficiencia múltiple de sulfatasas (DMS). La actividad normal de otras sulfatasas, como arilsulfatasa A y arilsulfatasa B, permite realizar el diagnóstico diferencial.¹⁰

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Se han descrito más de 300 mutaciones en el gen *IDS*.¹¹

En la mayoría de los casos son mutaciones puntuales y pequeñas delecciones o inserciones, mientras que alrededor del 20% constituyen grandes delecciones o reordenamientos del gen *IDS*, asociándose por lo general a fenotipos graves.¹² Las delecciones muy grandes que se extienden a genes adyacentes, incluidos los genes *FMR1* y *FMR2*, causan un síndrome de genes contiguos.¹³

Detectar la mutación en el paciente afectado posibilita:

- Establecer el diagnóstico molecular.
- Identificar mujeres portadoras (heterocigotas).
- Realizar diagnóstico prenatal.
- Evaluar la eventual correlación genotipo-fenotipo.
- Contribuir al asesoramiento genético.

Identificación de portadoras

El estudio del dosaje enzimático en mujeres heterocigotas no es determinante para el diagnóstico.¹⁴ En estos casos, el diagnóstico definitivo se alcanza mediante el estudio molecular, que resulta más fácil cuando se conoce la mutación del paciente índice de cada familia.

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 gonadal.¹²

Al detectar un caso índice es importante realizar el estudio molecular en todas las mujeres de la familia con riesgo de ser heterocigotas, para asesoramiento genético.

Estudio prenatal

El estudio prenatal se puede realizar en velloidades coriónicas obtenidas a partir de la semana 11 de gestación o en cultivo de células del líquido amniótico obtenidas a partir de la semana 16 de embarazo.¹⁵ Se combina la detección del sexo fetal (análisis cromosómico) con dos tipos de estudios:

1. Dosaje enzimático de *IDS*: para todos los embarazos en riesgo, cuando la mutación no esté identificada.
2. Estudio molecular: cuando la mutación es conocida.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En la investigación inicial de un paciente en el que se sospecha MPS-II, se deben tener en cuenta los siguientes parámetros.¹⁶⁻¹⁸

Primera entrevista

1. Historia clínica:

- Datos prenatales-perinatales.
- Antecedentes familiares/árbol genealógico (tres generaciones).

2. Antecedentes de la enfermedad actual:

- Patología reiterada de vías aéreas superiores e inferiores (rinorrea, otitis, respiración bucal, apneas).
- Trastornos digestivos (trastornos alimentarios, diarrea crónica o constipación, incontinencia).
- Retardo en adquisición de pautas madurativas y lenguaje o pérdida de las ya adquiridas.

3. Examen físico:

- Signos vitales.
- Antropometría.

- Facies tosca: arcos supraorbitarios prominentes, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, surco nasolabial largo, labios gruesos, macroglosia, hipertrofia gingival, retraso en la erupción dentaria, alteración del esmalte y posición dental, hipertrofia amigdalina, orejas gruesas.
- Hirsutismo, pelo grueso y tosco.
- Cuello y tórax corto.
- Aparato respiratorio: cornaje nasal, estridor laríngeo, rales pulmonares.
- Aparato cardiovascular: soplos cardíacos y trastornos de conducción.
- Abdomen: hepatoesplenomegalia, hernia inguinal o umbilical.
- Alteración de la columna (giba lumbar).
- Rigidez articular y trastornos en la marcha.
- Lesiones dermatológicas: lesiones papulares en empedrado en área escapular, mancha mongólica aberrante.
- Fenotipo conductual típico (hipercinesia, retardo mental).

4. Examen radiológico

Solicitar estudios radiológicos de mapeo óseo, para detectar la disostosis múltiple:

- Rx de cráneo y silla turca.
- Rx de columna; frente y perfil.
- Rx de pelvis; frente.
- Rx de manos.
- Rx de tórax.
- Rx de huesos largos.

5. Exámenes de laboratorio

- Determinación e identificación urinaria de GAG.
- Dosaje enzimático específico.
- Análisis de biología molecular (según los resultados anteriores).

SEGUIMIENTO

Evaluación multisistémica

Los estudios para evaluación multisistémica de un paciente con MPS-II se realizarán en una etapa inicial y luego cada 6-24 meses, según las características individuales.

Evaluación pulmonar

- Radiología torácica.
- Saturometría.
- Estudio funcional respiratorio, cuando el paciente pueda colaborar.
- Polisomnografía para detectar apneas obstructivas del sueño.

- Prueba de caminata de 6 minutos.
- Prueba de subir escaleras de 3 minutos.

Examen cardiovascular

- Electrocardiograma
- Ecocardiograma (valvulopatía, miocardiopatía), Holter (anomalías de conducción).

Examen oftalmológico

- Agudeza visual.
- Campo visual.
- Biomicroscopia.
- Medición de la presión ocular.
- Electrorretinograma.

Evaluación del sistema nervioso central y periférico

- Electroencefalograma.
- Tomografía axial computarizada o resonancia magnética (RMN) de cerebro con gadolinio o sin él.
- Estudios neurofisiológicos: velocidad de conducción y electromiografía.
- Punción lumbar con medición de presión del LCR.
- RMN de médula espinal (estudio del conducto medular).

Evaluación esquelética

- Mapeo óseo

Evaluación kinésica y fisioterapéutica

- Medición de la amplitud de la movilidad articular:
 - Motilidad fina de las manos.
 - Radio de apertura de articulaciones y motilidad de miembros.
 - Documentación (fotos, videos).
 - Evaluación del rendimiento físico.
 - Evaluación de la funcionalidad (actividades de la vida diaria).

Evaluación otorrinolaringológica (ORL)

- Otoscopia y evaluación por especialista en ORL.
- Audiometría o potenciales provocados ("evocados"), timpanometría e impedanciometría.

Otras evaluaciones: Evaluaciones específicas

- Neuroconductual.
- Fonoaudiológica.
- Psiquiátrica.
- Odontológica.
- Psico-socio-ambiental.

TRATAMIENTO

Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático requiere un grupo multidisciplinario de profesionales y su objetivo es anticiparse a posibles complicaciones mejorando la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Anormalidades esqueléticas: la artropatía erosiva es discapacitante y extremadamente difícil de controlar. La fisioterapia, instituida en etapas tempranas, tiende a mantener la amplitud de movimiento de las articulaciones y a minimizar las contracturas.

Anormalidades cardiovasculares: se puede requerir cirugía de reemplazo valvular. En cualquier tratamiento quirúrgico debe instituirse profilaxis para endocarditis bacteriana.

Anormalidades ORL: el tratamiento está dirigido a mantener permeables las vías aéreas; disminuyendo la obstrucción (considerar amigdalectomía y adenoidectomía). Los pacientes con otitis frecuentes y rinorrea, pueden beneficiarse con colocación de tubos de ventilación y terapia antimicrobiana. Debe evaluarse la necesidad de traqueotomía o de presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*, CPAP o *bilevel positive airway pressure*, BPAP).

Anormalidades del aparato digestivo: las hernias abdominales deben corregirse quirúrgicamente. En diarreas o constipación se deben indicar dietas especiales.

Anormalidades del SNC: la paquimeningitis hipertrófica cervical y la compresión medular deben ser tratadas por un equipo neuroquirúrgico entrenado.

Anormalidades del sistema nervioso periférico: el síndrome del túnel carpiano es frecuente en pacientes con formas atenuadas de MPS-II, se debe investigar y tratar en forma precoz.

Anormalidades oftalmológicas: el glaucoma se debe tratar oportunamente.

Orientación educativa y conductual

Las capacidades de los pacientes deberán ser evaluadas según su edad funcional.

En las formas graves de la MPS-II es importante contar con un entorno adecuado de estimulación y aprendizaje temprano. Dadas las características conductuales y la atención dispersa de estos niños se recomiendan sesiones físicas e intelectuales cortas y frecuentes.

En las formas menos graves debe brindarse asesoramiento para asegurar un ambiente educativo adecuado de integración en escuelas comunes o en sistemas de escolaridad especial.

Muchos pacientes presentan hiperactividad y conducta agresiva, por lo que se debe considerar el manejo psicológico y el tratamiento medicamentoso.

Procedimientos anestésicos

- Se recomienda realizar anestesia solo en centros con experiencia asistencial en pacientes con complicaciones anatómicas.
- Antes de la intubación, se recomienda efectuar reconocimiento anatómico mediante videofibroscopia de la vía aérea superior (fibra óptica flexible).¹⁹
- En el consentimiento anestésico deberá figurar la eventual posibilidad de tener que realizar traqueotomía de urgencia en caso de complicaciones en el manejo de la vía aérea.²⁰
- Extubación precoz para disminuir el riesgo de traqueotomía.
- Uso de máscara anestésica en pacientes con dificultades de intubación.^{20,21}
- Planear múltiples procedimientos durante un mismo acto anestésico en forma anticipada.
- Monitoreo durante las 24 h posteriores al procedimiento, por el riesgo de complicaciones pulmonares.²²

Tratamiento específico

Hasta la fecha, existen dos tratamientos específicos para algunas enfermedades lisosomales, los cuales se basan en restituir la actividad enzimática deficiente: el trasplante de células hematopoyéticas (TCHP) y la terapia de reemplazo enzimático (TRE).²³

Trasplante de células hematopoyéticas (TCHP)

En varias enfermedades lisosomales, como en la MPS-I, el TCHP logró modificar la historia natural de las formas graves cuando se efectuó durante los primeros dos años de vida.²⁴

En la MPS-II, aún se discute su utilidad.^{25,26} Los resultados en pacientes mayores no son alentadores. Sin embargo, informes aislados demostraron beneficios clínicos significativos y sostenidos al realizar el trasplante en los primeros meses de vida.²⁷

Terapia de reemplazo enzimático (TRE)

La enzima recombinante humana idursulfase (Elaprase®, Shire HGT, Cambridge, EE.UU) fue aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) y la Administración de Fármacos y Alimentos de los EE.UU. (*Food and Drug Administration*, FDA)

en enero de 2007, debido a los resultados de un estudio clínico de fase II/III.^{28,29} Este estudio aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego mostró la eficacia de esta terapia para disminuir la excreción de GAG urinarios, mejorar el rendimiento en la prueba de caminata de 6 minutos e incrementar la capacidad vital forzada.³⁰

Además, se probó que la TRE disminuye la organomegalia, reduce la hipertrofia ventricular izquierda y mejora la amplitud de movilidad articular. Debido al corto tiempo de experiencia con esta terapia, su eficacia en otros aspectos clínicos a largo plazo continúa en evaluación. Hasta el presente no se observaron beneficios en la disostosis ósea ni en la patología valvular cardíaca.

Idursulfase no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que su efecto sobre el SNC es nulo.^{13,16}

Indicaciones de la TRE

Niños menores de 5 años: En el estudio de fase II/III no participaron niños pequeños por las características de las pruebas utilizadas para su evaluación. Por lo tanto, en este grupo etario, la seguridad y la eficacia no se demostraron totalmente. No obstante, existen cada vez más evidencias de que su administración a niños menores es segura y se aconseja indicarla en forma precoz (Informe Hunter Outcome Survey [HOS]).

Pacientes mayores de 5 años: El tratamiento se debe ofrecer a todos los pacientes con fenotipo leve. Respecto de las formas graves, queda a criterio de los médicos tratantes, en consenso con el Comité de Ética de la Institución y con la familia, decidir si es adecuado iniciar la terapia cuando el paciente ya presenta evidencias de deterioro cognitivo progresivo y significativo.

Dosis y modos de infusión

La dosis inicial de idursulfase (Elaprase) es de 0,5 mg/kg/infusión endovenosa, una vez por semana.

Se recomienda suministrar la terapia con bomba de infusión e iniciar la administración con un goteo de 8 ml/h, aumentando de a 8 ml cada 15 minutos hasta alcanzar los 80 ml/h como máximo. El total del volumen se debe pasar en al menos 4 horas.

Finalización o suspensión de la TRE

- En las formas graves o suficientemente avanzadas en las que la TRE no muestra beneficios significativos.
- Los pacientes con reacciones graves relaciona-

das con la infusión, que no se pueden prevenir con la premedicación adecuada.

- En caso de que aparezcan co-morbilidades con riesgo de vida, la continuación o suspensión del tratamiento se evaluará en forma particular para cada caso.
- La evaluación anual clínica y de la funcionalidad determinará si el tratamiento se debe continuar o no.

Terapia domiciliaria

Una vez que se ha probado que en un determinado paciente la terapia es segura, una alternativa es realizar infusiones domiciliarias. Se sugiere haber administrado previamente las infusiones en una institución hospitalaria durante un mínimo de 6 meses.

Los requerimientos mínimos son contar con enfermería idónea, bomba de infusión y accesibilidad a un sistema de salud de emergencia.

La premedicación consta de antihistamínicos (como difenhidramina, hidroxicina) y antipiréticos en dosis habituales, 60 minutos antes de la infusión.

Reacciones adversas, manejo

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son las relacionadas con la infusión (por ejemplo, cefaleas, eritemas, fiebre, urticaria o erupción cutánea), que pueden aparecer hasta 24 horas después de administrar el tratamiento. El manejo de estas reacciones incluye disminuir la velocidad de la infusión o interrumpirla, según su gravedad.

Excepcionalmente se pueden observar reacciones graves como shock anafiláctico, en cuyo caso el tratamiento consiste en suspender la infusión de inmediato y seguir las pautas institucionales para tratar dicha situación (corticoides y adrenalina).

Agradecimientos

A la Prof. Dra. Raquel Dodelson de Kremer, Bioq. Andrea Delgado y Biol. Dra. Dora Martínez, por sus aportes. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1995; Págs. 2465-94.
2. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 2008; 121(2): e377-86.
3. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (eds). *The met-*

- abolic and molecular bases of inherited disease*. 8ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2001; Págs. 3421-52.
4. Lukacs Z. Mucopolysaccharides. En: Blau N, Duran M, Gibson KM, (eds). *Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics*. Nueva York: Springer, 2008; Págs. 287-324.
 5. De Jong JG, Wevers RA, Laarakkers C, Poorthuis BJ. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem* 1989;35(7):1472-7.
 6. Humbel R, Chamoles NA. Sequential thin layer chromatography of urinary acid glycosaminoglycans. *Clin Chim Acta* 1972; 40(1):290-3.
 7. Dembure P, Roesel A. Screening for mucopolysaccharidoses by analysis of urinary glycosaminoglycans. En: Hommes F, (edit). *Techniques in diagnostic human biochemical genetics. A laboratory manual*. Nueva York: Wiley, 1991; Págs. 77-86.
 8. Voznyi YV, Keulemans JL, van Diggelen OP. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of MPS-II (Hunter disease). *J Inherit Metab Dis* 2001;24(6):675-80.
 9. Civallero G, Michelin K, de Mari J, Viapiana M, et al. Twelve different enzyme assays on dried-blood filter paper samples for detection of patients with selected inherited lysosomal storage diseases. *Clin Chim Acta* 2006;372(1-2):98-102.
 10. Dierks T, Schmidt B, Borissenko LV, Peng J, et al. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human C (alpha)-formylglycine generating enzyme. *Cell* 2003;113(4):435-44.
 11. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetic in Cardiff. Cardiff: Cardiff University; 2010. [Citado 4 feb 2011]. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
 12. Froissart R, Da Silva IM, Maire I. Mucopolysaccharidosis type II: an update on mutation spectrum. *Acta Paediatr Suppl* 2007;96(455):71-7.
 13. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer AO, 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;16(3):263-77.
 14. Lin SP, Chang JH, Lee-Chen GJ, Lin DS, et al. Detection of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) in Taiwanese: biochemical and linkage studies of the iduronate-2-sulfatase gene defects in MPS-II patients and carriers. *Clin Chim Acta* 2006;369(1):29-34.
 15. Keulemans JL, Sinigerska I, Garritsen VH, Huijman JG, et al. Prenatal diagnosis of the Hunter syndrome and the introduction of a new fluorimetric enzyme assay. *Prenat Diagn* 2002; 22(11):1016-21.
 16. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics* 2009;124(6): e1228-39.
 17. Yeung A, Cowan M, Horn B, Rosbe K. Airway management in children with Mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(1):73-9.
 18. Vellodi A, Wraith JE, Cleary MA, Ramaswami U, et al. Guidelines for the investigation and management of Mucopolysaccharidosis type II. Londres: Department of Health, 2007; págs. 1-9. [Acceso: 4 feb 2011]. Disponible en: http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/guidelines_for_mucopolysaccharidosis_type_II.pdf.
 19. Moores C, Rogers JG, McKenzie IM, Brown TC. Anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses. *Anaesth Intensive Care* 1996;24(4):459-63.
 20. Walker RW, Allen DL, Rothera MR. A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidoses using the laryngeal mask airway. *Paediatr Anaesth* 1997;7(5):421-6.
 21. Henderson MA. Use of a laryngeal mask airway in an adult patient with the Hunter syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12(6): 613-6.
 22. Walker RW, Colovic V, Robinson DN, Dearlove OR. Post-obstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003;13(5):441-7.
 23. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, et al. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med* 2008;10(7): 508-16.
 24. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA genotypically identical sibling and HLA haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 1998;91(7):2601-8.
 25. Mullen CA, Thompson JN, Richard LA, Chan KW. Unrelated umbilical cord blood transplantation in infancy for mucopolysaccharidosis type IIB (Hunter syndrome) complicated by autoimmune hemolytic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(10):1093-7.
 26. Peters C, Krivit W. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis IIB (Hunter syndrome). *Bone Marrow Transplant* 2000;25(10):1097-9.
 27. Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, et al. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *J Pediatr* 2009;154(5):733-7.
 28. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giuliani R, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Fe de errata en: *Genet Med* 2006;8(9):599. *Genet Med* 2006;8(8): 465-73.
 29. Muenzer J, Guzsavas-Calikoglu M, Mc-Candless S, Schuetz T, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab* 2007;90(3): 329-37.
 30. Elaprase (idursulfase) [prospecto] Cambridge, MA: Shire Human Genetic Therapies; 2007. [Acceso: 4 feb 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_Es/document_library/EPAR_-_Product_information/human/000700/WC500023008.pdf.