

Mucopolisacaridosis tipo II: una revisión exploratoria sobre cómo evaluar esta rara enfermedad

Mucopolysaccharidosis type II: a scoping review on how to assess this rare disease

Sofia Schmitt Schlindwein^a, Enzzo Barrozo Marrazzo^a, Letícia Nunes Campos^{a,b},
Carina Francisca Argüelles^{a,c,d}, Federico Fernandez Zelcer^a, Carlos Stegmann^a,
Jorgelina Stegmann^{a,b}, Ayla Gerk^{a,e}

^aRare Diseases Community. Cambridge, United Kingdom.

^bFundación SPINE. Buenos Aires, Argentina.

^cFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de las Misiones. Misiones, Argentina.

^dInstituto de Biología Subtropical. Nodo Posadas, Universidad Nacional de Misiones. Misiones, Argentina.

^eMcGill University. Montreal, Canada.

Recibido el 06 de marzo de 2025; aceptado el 13 de octubre de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El diagnóstico y seguimiento de la MPS II constituyen un desafío por la variabilidad fenotípica y falta de criterios diagnósticos estandarizados. Actualmente existen terapias específicas, pero la evidencia sobre el seguimiento es limitada y dispersa, resaltando la necesidad de profundizar en estos aspectos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Esta revisión sintetiza los métodos diagnósticos y las estrategias de seguimiento en MPS II. La medición de la actividad enzimática es el método más empleado, aunque muchos estudios carecen de detalles técnicos. Se identificaron 238 variantes en el gen *IDS*. Los seguimientos incluyen estudios de imagen, escalas funcionales y evaluaciones cognitivas. La falta de protocolos estandarizados limita la comparación de resultados.

Resumen

La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II), o síndrome de Hunter, es un trastorno poco frecuente del almacenamiento lisosomal causado por variantes patogénicas en el gen *IDS*. Esta enfermedad rara tiene tratamiento específico, por lo que el diagnóstico oportuno y un adecuado seguimiento clínico son esenciales para optimizar los resultados en los pacientes. **Objetivo:** Sintetizar la evidencia disponible sobre los enfoques diagnósticos y de seguimiento en el MPS II. **Método:** Revisión exploratoria. Se realizaron búsquedas en diez bases de datos para identificar artículos publicados entre 2017 y 2022. Se incluyeron estudios en seres humanos que abordaran métodos de diagnóstico o seguimiento en MPS II. La revisión se desarrolló según las directrices PRISMA-ScR, con análisis cualitativo y estadística descriptiva para identificar tendencias en las prácticas clínicas. **Resultados:** Se incluyeron 31

Palabras clave:

Técnicas y Procedimientos Diagnósticos; Estudios de Seguimiento; Pruebas Genéticas; Mucopolisacaridosis II; Enfermedades Raras

artículos. De estos, 23 describieron hallazgos clínicos, con mayor frecuencia sobre manifestaciones neurológicas (n = 17), esqueléticas y de las extremidades (n = 16) y de cabeza y cuello (n = 15). La medición de la actividad enzimática fue el método diagnóstico más mencionado, aunque la mayoría de los artículos no detalló las técnicas empleadas. Las estrategias de seguimiento incluyeron estudios de imagen, evaluaciones clínicas y escalas de calidad de vida. Sin embargo, la falta de estandarización metodológica limita la aplicabilidad de los hallazgos. **Conclusión:** Esta revisión resalta la necesidad de establecer protocolos estandarizados para el diagnóstico y el seguimiento en el MPS II. La transparencia en los métodos diagnósticos y un marco de seguimiento homogéneo son fundamentales para mejorar la atención y facilitar la comparación entre estudios.

Abstract

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II), or Hunter syndrome, is a rare lysosomal storage disorder caused by pathogenic variants in the *IDS* gene. This condition has specific treatment; therefore, timely diagnosis and adequate follow-up are essential for optimizing patient outcomes. **Objective:** To synthesize the available evidence on diagnostic and follow-up approaches for MPS II. **Methods:** Scoping review of ten databases for articles published between 2017 and 2022. Studies involving human participants were included if they addressed diagnostic or follow-up methods for MPS II. We followed the PRISMA-ScR guidelines and conducted qualitative analysis and descriptive statistics to identify trends in diagnostic and follow-up practices. **Results:** 31 articles were selected. Of these, 23 reported clinical findings, with most articles focusing on neurological (n = 17), skeletal and limbs (n = 16), and head and neck (n = 15) manifestations. Enzyme activity testing was the most reported diagnostic method, although the techniques used were frequently unspecified. Follow-up approaches included imaging studies, clinical assessments, and quality-of-life measurement scales. However, the lack of standardization in methodologies limits the generalizability of findings. **Conclusion:** This review highlights the need for standardized diagnostic and follow-up protocols for MPS II. Greater transparency in reporting diagnostic methods and a consistent follow-up framework are critical to improving patient care and facilitating research comparisons.

Keywords:

Diagnostic Techniques and Procedures; Follow-Up Studies; Genetic Testing; Mucopolysaccharidosis II; Rare Diseases.

Introducción

La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II, OMIM #309900), también conocida como síndrome de Hunter, es un trastorno poco frecuente ligado al cromosoma X, perteneciente al grupo de las enfermedades de almacenamiento lisosómico. Se debe a variantes patogénicas en el gen *IDS*, que codifica la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S), ubicada en el *locus* Xq28 del cromosoma X.¹ La MPS II presenta una prevalencia de aproximadamente 1 por cada 100.000 a 170.000 nacidos vivos, con las tasas más elevadas registradas en Taiwán, Malasia, Suiza, Corea del Sur, China, Estonia, Brasil y Japón¹.

La deficiencia en la actividad de la enzima I2S provoca la acumulación progresiva de glicosaminoglucanos (GAG), como el dermatán sulfato y el heparán sulfato, en distintos tejidos y órganos². La mayoría de los pacientes son asintomáticos al nacer, pero con el tiempo desarrollan manifestaciones clínicas que incluyen deformidades esqueléticas, rigidez articular, facies dismórficas, complicaciones cardiovasculares y pulmonares, así como afectación neurológica. El espectro clínico es amplio y abarca desde formas atenuadas

hasta presentaciones severas, siendo la afectación del sistema nervioso central un factor clave en la determinación de la gravedad³.

Como ocurre con muchas enfermedades raras, la MPS II se encuentra subrepresentada en la literatura científica, lo que dificulta la comprensión de su historia natural, la optimización de las estrategias diagnósticas y el desarrollo de protocolos efectivos para su seguimiento⁴. Además, los estudios sobre MPS II enfrentan frecuentes limitaciones metodológicas, entre ellas el tamaño reducido de las muestras y la limitada potencia estadística⁵. Estas dificultades generan lagunas en la evidencia, lo que repercute en la estandarización de la atención y en la calidad de vida de los pacientes. Cabe destacar que en la actualidad existen terapias específicas para la MPS II, como la terapia de reemplazo enzimático y el trasplante de células madre hematopoyéticas, que pueden mejorar significativamente los resultados clínicos, especialmente cuando se inician de manera temprana². Esto subraya la importancia de un diagnóstico preciso y de un seguimiento continuo y adecuado de los pacientes.

Ante este contexto, la presente revisión exploratoria analizó los métodos diagnósticos y de seguimiento

documentados para la MPS II, con el objetivo de sintetizar las prácticas actuales y señalar las principales necesidades de investigación en este campo.

Método

Diseño de estudio

Este estudio se realizó siguiendo un protocolo previamente registrado en la plataforma *Open Science Framework*⁶. La presentación de esta revisión siguió las directrices PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis extension for Scoping Reviews*)⁷. Optamos por realizar una revisión exploratoria (*scoping review*), ya que esta metodología permite un análisis más amplio de la literatura disponible y resulta especialmente adecuada para mapear conceptos clave, identificar vacíos en el conocimiento y explorar la variedad de evidencia existente sobre un tema determinado⁸.

Criterios de elegibilidad

Incluimos artículos que involucraron a participantes con diagnóstico confirmado de MPS II, ya sea mediante pruebas genéticas o enzimáticas o según criterios clínicos. Se definieron como métodos diagnósticos aquellos destinados a identificar la naturaleza de la enfermedad o a diferenciarla de otras condiciones clínicas. Por su parte, los métodos de seguimiento se definieron como las estrategias empleadas para evaluar los resultados a largo plazo en personas con MPS II tras el diagnóstico. Los métodos analizados abarcaron manifestaciones clínicas, pruebas genéticas, estudios bioquímicos, técnicas de imagen, evaluaciones funcionales y electrofisiológicas, así como escalas y cuestionarios.

En esta revisión nos centramos exclusivamente en la literatura revisada por pares e indexada en bases de datos reconocidas, con el fin de garantizar la calidad y la fiabilidad de los estudios incluidos. Se excluyó la literatura gris debido a la variabilidad en los niveles de revisión por pares y a posibles inconsistencias en el rigor metodológico. Además, dado que el propósito de este trabajo fue identificar y sintetizar metodologías validadas para la evaluación de la MPS II, priorizar las publicaciones revisadas por pares nos permitió mantener un marco coherente para evaluar la evidencia disponible. Solo se incluyeron artículos publicados en inglés y en español, quedando excluidos los en otros idiomas.

Los diseños de estudio elegibles incluyeron reportes de casos, series de casos, estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, ensayos clínicos, investigaciones cualitativas, revisiones narrativas, revisiones exploratorias, revisiones sistemáticas y guías clínicas. Se excluyeron editoriales, comentarios, relatos personales, resúmenes de congresos, libros, estudios sobre intervenciones farmacológicas y

no farmacológicas, así como investigaciones realizadas en modelos animales o *in vitro*.

Fuentes de información y búsqueda

Un bibliotecario especializado diseñó y ejecutó la estrategia de búsqueda en diez bases de datos (tabla suplementaria 1, disponible versión *online*): *Cochrane Database of Systematic Reviews* (John Wiley & Sons, Inc), *Directory of Open Access Journals* (DOAJ), *Epistemonikos* (Epistemonikos Foundation), *Ingenta Connect* (Ingenta), *Medline/PubMed* (National Library of Medicine, NCBI), SAGE (Sage Publications), *SciELO Citation Index* (Web of Science, Clarivate), *Springer Link* (Springer Nature Switzerland AG), Biblioteca Virtual de la Salud (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information, World Health Organization), y *Wiley Online Library* (John Wiley & Sons, Inc). Las palabras que se usaron en la búsqueda fueron “mucopolysaccharidosis OR mucopolysaccharidoses”. Se incluyeron artículos publicados entre 2017 y el 28 de abril de 2022. Este intervalo se seleccionó con la expectativa de que las publicaciones recientes no solo retomaran métodos de evaluación previamente establecidos, sino que también incorporaran avances en metodologías, tecnologías y enfoques relevantes para el propósito de esta revisión. Este criterio permitió desarrollar una revisión con un enfoque específico. Los artículos recuperados se importaron al gestor bibliográfico EndNote para identificar y eliminar duplicados.

Selección de estudios

El proceso de revisión se gestionó mediante un formulario diseñado en Google Forms. Se realizó un ejercicio de calibración con 40 artículos seleccionados aleatoriamente, iniciando la etapa de selección una vez alcanzado un nivel de concordancia entre revisores igual o superior al 80%. Dos revisores independientes realizaron la evaluación de los títulos y resúmenes, seguida de la revisión completa de los textos seleccionados. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor.

Extracción de datos

Dos revisores independientes extrajeron los datos mediante un formulario estandarizado diseñado en Google Forms. Los datos extraídos incluyeron detalles de la cita, características de la población estudiada (por ejemplo, rango etario y país de origen), diseño del estudio, métodos de evaluación declarados, su categoría (clínicos, genéticos, bioquímicos, de imagen, entre otros) y los principales hallazgos. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor. En concordancia con la metodología de revisiones exploratorias, no se realizó evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos⁸.

Síntesis de los resultados

Presentamos los datos utilizando frecuencias y porcentajes y realizamos un análisis cualitativo de los resultados. Los países se categorizaron según los niveles de ingreso y las regiones de acuerdo con la clasificación del Banco Mundial⁹. Las edades de los participantes se agruparon en: pediátricos (< 14 años), adolescentes (14-17 años), adultos (18-64 años) y adultos mayores (≥ 65 años). En estudios secundarios en los que no se especificaron las edades, los datos se marcaron como “no aplicable”.

Además, revisamos las variantes genéticas presentes en los artículos incluidos o en sus materiales suplementarios. Estas variantes se verificaron mediante cruces con bases de datos públicas (por ejemplo, ClinVar, gnomAD, dbSNP). Cuando las variantes fueron documentadas solo a nivel proteico, identificamos las

variantes genéticas correspondientes mediante búsquedas en dichas bases de datos. Todas las variantes se referenciaron usando la secuencia funcional del gen *IDS* (Xq28, NM_000202.8), que consta de nueve exones codificantes.

Resultados

Selección de estudios

La búsqueda bibliográfica identificó 1.658 citas. Tras eliminar 313 duplicados, se evaluaron los títulos y resúmenes de 1.345 artículos. De acuerdo con los criterios de elegibilidad, 346 artículos fueron seleccionados para la revisión de texto completo. Finalmente, se incluyeron 31 artículos que se enfocaron exclusivamente en MPS II en esta revisión (figura 1)¹⁰⁻⁴⁰.

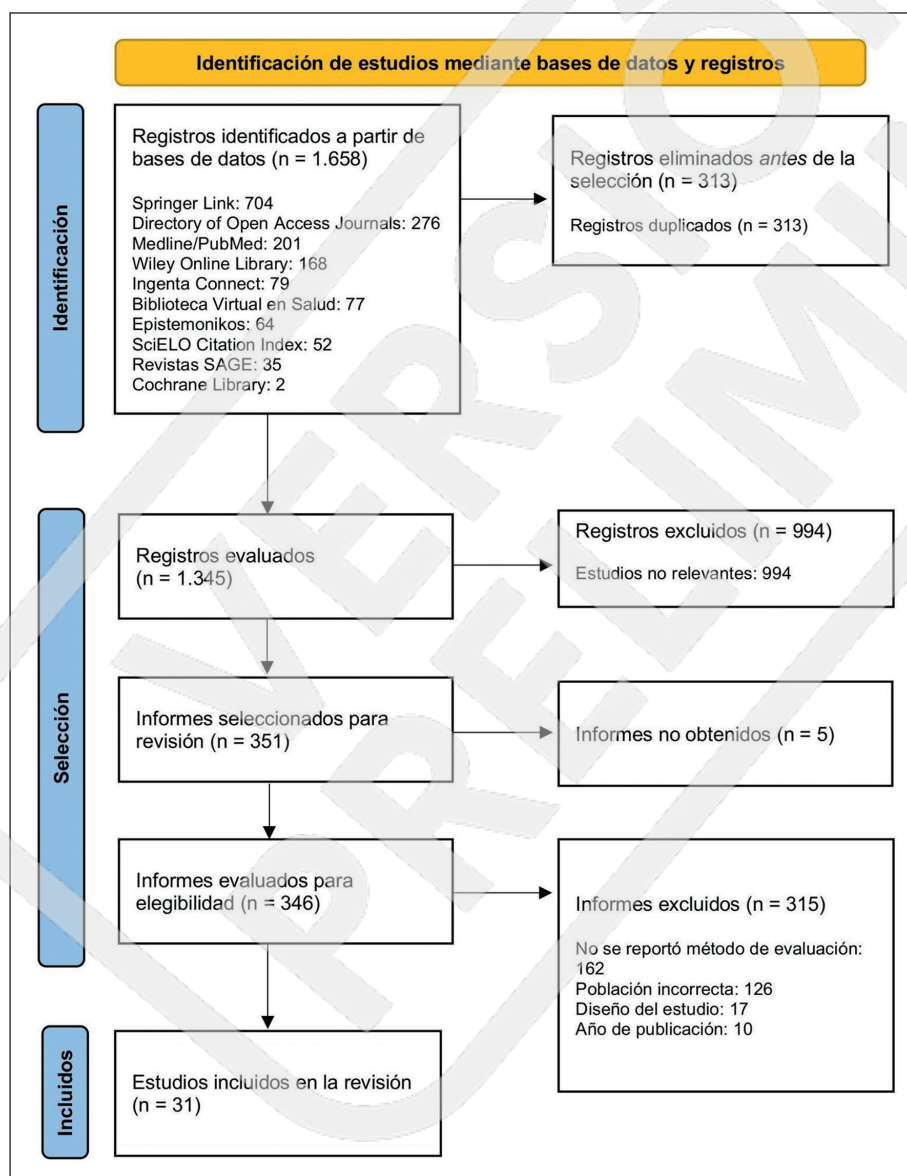


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios. El diagrama muestra todas las etapas del proceso de selección y detalla el número de referencias identificadas, incluidas y excluidas, así como los motivos de exclusión.

Características generales de los estudios incluidos

La tabla 1 presenta las características de los estudios seleccionados. La mayoría de los artículos (48,4%, 15/31) fueron publicados en países de ingresos altos. Geográficamente, la región de Asia Oriental

y Pacífico fue la más representada (32,2%, 10/31), seguida de Europa y Asia Central (22,6%, 7/31). Los diseños de estudio predominantes incluyeron reportes de casos (35,5%, 11/31) y estudios de cohorte (35,5%, 11/31).

Tabla 1. Características generales de las referencias incluidas

Título	Número de referencia	Diseño del estudio	Rango etario de los participantes en el estudio	País donde se realizó el estudio	Región geográfica	Nivel de ingreso representado
A 1-year and 4-month-old child with mucopolysaccharidosis type II: A clinical case report from Ethiopia	10	Informe de caso	Pediátrico	Etiopía	África subsahariana	PBI
A case report of a patient with mucopolysaccharidosis type II	34	Informe de caso	Pediátrico	México	América Latina y el Caribe	PIMAA
A Delay in Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Reaching Adolescence	26	Informe de caso	Adolescente	Estados Unidos	América del Norte	PAI
Analysis of cognitive ability and adaptive behavior assessment tools used in an observational study of patients with mucopolysaccharidosis II	11	Cohorte	Pediátrico, Adolescente	Argentina, México, España, Reino Unido, Estados Unidos	Europa y Asia Central, América Latina y el Caribe, América del Norte	PIMAA, PAI
Analysis of long-term observations of the large group of Russian patients with Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II)	12	Cohorte	Pediátrico, Adolescente, Adulto, Senior	Rusia	Europa y Asia Central	PIMAA
Attenuated form of type II mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome): pitfalls and potential clues in diagnosis	27	Informe de caso	Pediátrico	India	Asia Meridional	PIMBA
Birth weight in patients with mucopolysaccharidosis type II: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS)	35	Cohorte	Pediátrico, Adolescente, Adulto	No informado	No aplicable	No aplicable
Can serial cerebral MRIs predict the neuropathic phenotype of MPS II?	13	Cohorte	Pediátrico, Adolescente, Adulto	Países Bajos	Europa y Asia Central	PAI
Carpal Tunnel Syndrome in the Setting of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome)	36	Informe de caso	Pediátrico	Estados Unidos	América del Norte	PAI
Case report: a rare case of Hunter syndrome (type II mucopolysaccharidosis) in a girl	22	Informe de caso	Pediátrico	Rusia	Europa y Asia Central	PIMAA
Clinical characteristics and surgical history of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the hunter outcome survey (HOS)	28	Cohorte	Pediátrico, Adolescente, Adulto	Taiwán	Este de Asia y Pacífico	PAI
Clinical, biochemical and molecular characteristics of Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II - Hunter syndrome	37	Serie de casos	Pediátrico, Adolescente, Adulto	Filipinas	Este de Asia y Pacífico	PIMBA
Cognitive and behaviour profiles of children with mucopolysaccharidosis Type II	38	Serie de casos	Pediátrico	Australia	Este de Asia y Pacífico	PAI
Detailed pedigree analyses and prenatal diagnosis for a family with mucopolysaccharidosis type II	14	Serie de casos	Pediátrico, Adolescente, Adulto	China	Este de Asia y Pacífico	PIMAA
Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain: A Delphi consensus	29	Consenso Delphi	No aplicable	España	Europa y Asia Central	PAI

Dysostosis in mucopolysaccharidosis type 2: A case of longitudinal follow up and literature review	15	Informe de caso	Pediátrico, Adolescente	Japón	Este de Asia y Pacífico	PAI
Early and late brain resonance findings of two siblings with Hunter syndrome	16	Serie de casos	Pediátrico	Colombia	América Latina y el Caribe	PIMAA
Functional assessment of the genetic findings indicating mucopolysaccharidosis type II in the prenatal setting	18	Informe de caso	Pediátrico	Australia	Este de Asia y Pacífico	PAI
Genotype-phenotype relationship in mucopolysaccharidosis II: predictive power of IDS variants for the neuronopathic phenotype	39	Cohorte	Pediátrico, Adolescente, Adulto	Países Bajos	Europa y Asia Central	PAI
Genotype-phenotype studies in a large cohort of Brazilian patients with Hunter syndrome	17	Cohorte	Pediátrico, Adolescente, Adulto	Brasil	América Latina y el Caribe	PIMAA
Hunter syndrome with hyperthyroidism: a 16 month follow-up report	30	Informe de caso	Pediátrico	Indonesia	Este de Asia y Pacífico	PIMBA
Identification and Functional Characterization of IDS Gene Mutations Underlying Taiwanese Hunter Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type II)	23	Cohorte	Pediátrico, Adolescente, Adulto	Taiwán	Este de Asia y Pacífico	PAI
Intrafamilial variability in the clinical manifestations of mucopolysaccharidosis type II: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS)	31	Cohorte	Pediátrico, Adolescente, Adulto	No informado	No aplicable	No aplicable
Mucopolysaccharidosis type II detection by Naïve Bayes Classifier: An example of patient classification for a rare disease using electronic medical records from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network	40	Estudio transversal	No informado	Canadá	América del Norte	PAI
Natural progression of cardiac features and long-term effects of enzyme replacement therapy in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis II	20	Cohorte	Pediátrico, Adolescente, Adulto	Taiwán	Este de Asia y Pacífico	PAI
Oral and craniofacial manifestations in a Hunter syndrome patient with hematopoietic stem cell transplantation: A case report	32	Informe de caso	Pediátrico	Brasil	América Latina y el Caribe	PIMAA
Population-Based Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type II in Illinois: The First Year Experience	25	Estudio transversal	Pediátrico	Estados Unidos	América del Norte	PAI
Severe central airway stenosis and tracheomalacia in hunter syndrome	19	Informe de caso	Adulto	Malasia	Este de Asia y Pacífico	PIMAA
The mutational spectrum of hunter syndrome reveals correlation between biochemical and clinical profiles in Tunisian patients	21	Serie de casos	Pediátrico, Adolescente, Adulto	Túnez	Oriente Medio y Norte de África	PIMBA
Toward a Core Outcome Set for Head, Neck, and Respiratory Disease in Mucopolysaccharidosis Type II: Systematic Literature Review and Assessment of Heterogeneity in Outcome Reporting	24	Revisión sistemática	No aplicable	Reino Unido	Europa y Asia Central	PAI
Validation of the shortened Hunter Syndrome-Functional Outcomes for Clinical Understanding Scale (HS-FOCUS)	33	Cohorte	Pediátrico, Adolescente, Adulto	No informado	No aplicable	No aplicable

Agrupamos las edades de los participantes en pediátricos (menores de 14 años), adolescentes (de 14 a 17 años), adultos (de 18 a 64 años) y adultos mayores (de 65 años o más). Abreviaturas: País de altos ingresos (PAI), País de ingresos medios-altos (PIMAA), País de ingresos medios-bajos (PIMBA), País de bajos ingresos (PBI).

Evaluación clínica

Veintitrés artículos documentaron las manifestaciones clínicas de pacientes con MPS II. Los sistemas más frecuentemente afectados fueron el sistema ner-

vioso (73,9%, 17/23), el sistema esquelético y las extremidades (69,5%, 16/23), y la región de cabeza y cuello (65,2%, 15/23). La tabla 2 detalla los síntomas identificados en cada sistema.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas comunicadas de la MPS II

Manifestación clínica	N.º de 23 artículos	Referencias
Sistema nervioso	17	
Retraso y/o regresión en el neurodesarrollo	8	10,11,16,21,26,34,36,37
Déficit del lenguaje	5	11,14,16,21,38
Problemas conductuales	4	26,31,32,36
Discapacidad intelectual	4	11,26,30,37
Anomalías del habla o vocalización	3	32,36,38
Trastorno del espectro autista	2	26,37
Síndrome del túnel carpiano	2	33,37
Hiperactividad	2	31,32
Convulsiones y epilepsia	2	12,31
Vértigo	2	24,26
Ataxia	1	16
Anomalías en la sensibilidad sensorial (p. ej., táctil, auditiva)	1	36
Hidrocefalia	1	31
Insomnio o alteraciones del sueño	1	26
Sistema esquelético y extremidades	16	
Rigidez articular	14	10,12,14-16,21,22,26-31,37
Manos de garra	5	10,16,26,28,34
Deformidades óseas	5	14,15,17,26,29
Disostosis	4	12,21,26,37
Cifosis	3	10,22,37
Deformidad de los pies	1	22
Displasia de cadera	1	37
Osteopenia	1	21
Cabeza y cuello	15	
Dismorfia facial	13	10,12,14-16,19,22,26,28,30,34,37,38
Macrocefalia	3	15,16,22
Cuello corto	3	19,22,34
Abdomen	13	
Hernia	13	10,12,15,16,19,21,27-29,31,34,37,38
Abdomen globoso	3	10,34,37
Sistema digestivo	12	
Hepatomegalia	11	12,14,15,19,21,26,28-30,34,37
Esplenomegalia	8	12,14,15,21,28-30,37
Dificultades para la alimentación	1	38
Oídos	11	
Pérdida auditiva	9	12,14,28,30-32,34,37,38
Infecciones recurrentes de oído	1	38
Otitis	1	24
Implantación baja de pabellones auriculares	1	22
Perforación del tímpano	1	24

Sistema cardiovascular	10	
Valvulopatías	5	12,15,27,28,37
Arritmias	3	12,21,22
Hipertrofia cardíaca (p. ej., hipertrofia ventricular izquierda y miocardiopatía hipertrófica)	2	10,37
Miocardiopatía	1	12
Enfermedad de arterias coronarias	1	12
Hipertensión arterial sistémica	1	19
Insuficiencia cardíaca	1	21
Sistema respiratorio	10	
Apnea del sueño	5	12,21,24,31,37
Infecciones respiratorias recurrentes	4	28,34,37,38
Obstrucción de vías aéreas	3	21,24,37
Tos crónica	2	24,28
Disnea	2	19,28
Síntomas y signos generales	9	
Talla baja	8	10,12,14,19,22,26,27,30
Retraso del crecimiento	2	12,22
Crecimiento excesivo	1	15
Cavidad oral y anexos	7	
Macroglosia	4	21,22,26,32
Amígdalas aumentadas de tamaño	3	24,28,37
Adenoides aumentadas de tamaño	2	24,28
Anomalías dentales (p. ej., dentición retrasada, erupción ectópica, lesiones en el esmalte dental)	2	26,32
Piel	7	
Hipertricosis	2	28,34
Erupción papular	2	12,37
Nariz y cavidades paranasales	7	
Puente nasal deprimido	3	15,22,34
Rinorrea	3	21,24,28
Ojos	4	
Retinosis pigmentaria	2	12,37
Glaucoma	1	37
Hipertelorismo	1	22
Papiledema	1	37
Error refractivo	1	22
Sistema endocrino	1	
Hipertiroidismo	1	30

Esta tabla presenta las manifestaciones clínicas de la MPS II documentadas en 23 de los artículos seleccionados para nuestra revisión. También se indica el número total de artículos por categoría (por ejemplo, sistema nervioso, esqueleto y extremidades, cabeza y cuello).

Análisis bioquímico

Venticuatro artículos abordaron métodos bioquímicos para el diagnóstico de la MPS II. En este contexto, la medición de la actividad de la enzima I2S se consideró el estándar de referencia (95,9%, 23/24)^{11-18-23, 25, 27,29,30,32,34,36-39}. En pacientes con formas clínicas severas, los niveles de esta enzima fueron extremadamente bajos o indetectables. Particularmente, 14 estudios no especificaron las técnicas empleadas

para medir la actividad de I2S^{11,13,15-17,22,25,27,29,30,32,34,36,38}. Entre los métodos, la fluorimetría fue la más documentada (26,1%, 6/23), utilizando muestras de leucocitos, fibroblastos y líquido amniótico^{12,18,21,23,37,39}. La prueba en gota de sangre seca se destacó como una herramienta valiosa para programas de tamizaje neonatal^{14,17,19}. Otros métodos incluyeron inmunoblot y cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas^{19,39}.

Diecinueve artículos informaron sobre niveles séricos y urinarios de GAG como herramientas de tamizaje^{12-15,17-19,21-23,25-27,29,30,32,34,37,39}. Aunque los estudios enfatizan que la medición de GAG es fundamental para el tamizaje de MPS II, estos niveles no siempre se correlacionan con la gravedad clínica. En particular, los niveles séricos de GAG resultaron clínicamente más relevantes que los urinarios. Nueve artículos no especificaron los métodos utilizados en estos análisis^{13,15,17,19,25,26,29,30,32}. Entre los que sí lo hicieron, la espectrofotometría con azul de metileno dimetilo fue el método más frecuente (21,0%, 4/19)^{14,21,37,39}. La espectrometría de masas en tándem fue otro método importante (10,5%, 2/19), reconocido por su alta sensibilidad para identificar y cuantificar GAG y

sus productos de degradación^{18,23}. Como alternativas, se aplicaron electroforesis (15,8%, 3/19)^{12,21,22}, y pruebas de mancha con azul de toluidina (10,5%, 2/19) para medir los niveles urinarios de GAG^{27,34}.

Estudios genéticos

Diecinueve artículos informaron sobre pruebas genéticas para MPS II, centradas en variantes patogénicas del gen *IDS* (tabla 3). Quince artículos describieron métodos de secuenciación, destacando la secuenciación Sanger y la secuenciación de nueva generación en el 36,8% (7/19) y 15,7% (3/19) de los casos, respectivamente. Cabe señalar que seis artículos no especificaron el método de secuenciación empleado.

Tabla 3. Estudios genéticos publicados en las referencias incluidas

Estudio genético	N.º de 19 artículos	Hallazgos	Referencias
Método de secuenciación de ADN			
Secuenciación de Sanger	7	Se identificaron distintas variantes nucleotídicas en el gen <i>IDS</i> : variantes <i>missense</i> , <i>nonsense</i> , de empalme (<i>splicing</i>), pequeñas deleciones, pequeñas inserciones/duplicaciones (variantes con cambio en el marco de lectura), pequeñas inserciones/eliminaciones (<i>indels</i>), grandes deleciones y reordenamientos complejos. Algunas variantes fueron identificadas en múltiples ocasiones en pacientes de distintas familias. Muchas de las variantes asociadas a la enfermedad ya se habían descrito previamente. También se identificaron variantes nuevas que requieren una verificación adicional.	12,14,21,23,34,37,39
Secuenciación de próxima generación (Next/Next-Generation Sequencing)	3	Este método permitió identificar: una variante con cambio en el marco de lectura, c.1224delC en el exón 9 del gen <i>IDS</i> ; una variante <i>missense</i> "vecina", c.467C>A/c.463T>C, presente en dos familias no relacionadas; una deleción de 178 pb en la región promotora del gen <i>IDS</i> (g.271996_272174del) en dos niños no relacionados; y una nueva variante de un solo nucleótido (c.1595A>G, NM_00202.7:c1595A>G), clasificada como variante de significado incierto (VUS), ubicada en el exón 9 del gen <i>IDS</i> .	14,17,18
No especificado	6	Los hallazgos incluyeron: una variante en estado hemicígote c.359 C>G en el gen <i>IDS</i> ; una nueva deleción en estado hemicígote en el exón 9 del gen <i>IDS</i> , no registrada previamente en la base de datos internacional HGMD; una variante patogénica conocida c.1403G>A en el gen <i>IDS</i> ; y la variante I007-1G<C en el gen <i>IDS</i> .	13,16,20,22,25,36
Total de artículos	15		
Métodos de amplificación			
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	5	Este método permitió identificar inversiones causadas por recombinación intracromosómica entre el gen <i>IDS</i> y su región homóloga en el pseudogén <i>IDS2</i> . Además, se amplificaron y secuenciaron sistemáticamente los nueve exones y las regiones intrón-exón del gen <i>IDS</i> , detectándose dos variantes <i>missense</i> (p.R88P [-] Accl1 y p.G940D [+] Cac8l), una variante en sitio de empalme (c.240+1G>A [-] Eco64l), una variante <i>nonsense</i> (p.Q396*), y una gran deleción que abarca los exones 1 a 7 del gen <i>IDS</i> (ex1_7del en la posición 1,307,880). También se empleó PCR anidada para amplificar específicamente el exón 3 y evitar la amplificación simultánea de la región homóloga del pseudogén. Asimismo, se utilizaron cebadores en el exón 7 (sentido) y en el exón 9 (antisentido) para detectar la deleción del exón 8 mediante PCR tipo "gap".	12,17,21,23,37
Amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiple (MLPA)	2	Este método identificó deleciones de los exones 4, 5, 6 y 7 del gen <i>IDS</i> . Se evaluaron todos los exones del gen.	10,39
Total de artículos	7		

Análisis in silico			
PolyPhen-2	2	Clasificó la variante p.Asp532Gly como probablemente patológica. También identificó las variantes puntuales c.253G>A, c.257C>T, c.263G>A, c.263G>T, c.514C>T, c.998C>T, c.1327C>T, c.1402C>T, c.1403G>A y la variante de empalme c.1122C>T, todas ellas detectadas en más de dos pacientes de diferentes familias; todas estas variantes afectan sitios CpG del gen <i>IDS</i> . Además, se detectó la pequeña delección c.596_599delAACA en cinco pacientes de cinco familias diferentes y la inversión IDS/IDSP1 en 17 pacientes de 16 familias.	12,18
Human Gene Mutation Database (HGMD)	2	Clasificó las variantes del gen <i>IDS</i> en sustituciones de un solo nucleótido: <i>missense</i> , <i>nonsense</i> y <i>splicing</i> ; y en alteraciones estructurales (pequeñas deleciones, inserciones/duplicaciones pequeñas, <i>indels</i> pequeños, grandes deleciones/inserciones/duplicaciones, reordenamientos complejos y variantes regulatorias). Un estudio señaló que la variante c.1224delC no estaba previamente informada en HGMD.	14,17
Genome Aggregation Database (gnomAD)	2	Un estudio indicó que la variante c.1224delC no había sido previamente informada en gnomAD. La variante c.1595A>G tampoco estaba presente y mostró una conservación moderada entre especies.	14,18
Guías del <i>American College of Medical Genetics (ACMG)</i>	2	Se emplearon para interpretar la evidencia sobre variantes observadas en pacientes con sospecha de MPS II, contribuyendo a clasificar variantes nuevas cuando fue necesario.	14,23
Align GVGD	1	Predijo que la variante p.Asp532Gly probablemente no era patológica.	18
CADD	1	Indicó que la variante p.Asp532Gly probablemente era patológica.	18
ClinVar	1	La variante c.1224delC no había sido informada previamente en ClinVar.	14
Entprise web-server	1	Clasificó como probablemente patológicas dos variantes no publicadas previamente: p.D450Nfs95 (-) BamHI y p.Q204 (-) cac8I.	21
Exome Aggregation Consortium database (ExAC)	1	La variante c.1224delC no había sido informada previamente en ExAC.	14
Human Splicing Finder	1	Interpretó que la variante c.103G>C probablemente afectaba el empalme al alterar el sitio donante normal.	12
Mutation Taster	1	Sugirió que la variante p.Asp532Gly es patológica.	18
PMUT	1	Indicó que la variante c.103G>C podría tener un efecto perjudicial.	12
SIFT	1	Predijo que la variante p.Asp532Gly probablemente era patológica.	18
Total de artículos	6		
Análisis citogenético			
Análisis de cariotipo	2	Detectó una delección que abarcaba aproximadamente la mitad del brazo largo del cromosoma X: 46,X, del(X)(q22.1).	22,34
Hibridación in situ fluorescente (FISH)	1	Confirmó un mosaïcismo aneuploide de bajo nivel en la madre de la paciente, con presencia de células 45,X y 47,XXX con frecuencias de 5,2% y 1,3%, respectivamente, lo que podría indicar inestabilidad del cromosoma X portador de la variante o inestabilidad genómica general.	34
Total de artículos	2		
Correlación genotipo-fenotipo			
Total de artículos	1	Un estudio correlacionó las variantes patológicas del gen <i>IDS</i> con el fenotipo (con o sin afectación neurológica). Excepto en dos medios hermanos, no se observaron discordancias en la correlación genotipo-fenotipo entre familiares ni entre pacientes no relacionados que compartían la misma variante puntual. Además, en el 82% de los casos, las madres fueron identificadas como portadoras.	17
Análisis por arrays			
Análisis de arrays de polimorfismos de nucleótido único (SNP array)	1	Identificó la delección completa del gen <i>IDS</i> .	39
Total de artículos	1		
Análisis no especificado			
Total de artículos	3	En un caso, el diagnóstico de MPS II se confirmó mediante la identificación de una variante patológica documentada en el gen <i>IDS</i> , con los genes <i>FMR1</i> y <i>FMR2</i> sin alteraciones. En otro estudio, basado en cuestionario Delphi, se recomendó la realización de estudios genéticos tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de pacientes con MPS II.	11,26,29

Esta tabla presenta las pruebas genéticas reportadas en 19 de los artículos incluidos en esta revisión.

Los métodos de amplificación se mencionaron en el 36,8% (7/19) de los artículos, siendo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con punto final (*end-point*) la más común (26,3%, 5/19). En particular, la amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples (MLPA) (10,5%, 2/19) permitió identificar grandes deleciones o duplicaciones en el gen *IDS* que pasaron desapercibidas con los métodos de secuenciación.

Del total de artículos analizados, el 84,2% (16/19) describió las variantes identificadas en cada paciente. Se informó un total de 238 variantes distribuidas en distintas regiones del gen *IDS*, incluyendo el promotor (0,4%, 1/238), regiones exónicas (87,8%, 209/238) e intrónicas (9,7%, 23/238) (tabla suplementaria 2, disponible en versión *online*). Además, cinco variantes afectaron una porción significativa o la totalidad del gen.

Los puntos calientes de cambios se localizaron principalmente en los exones 9, 3, 5, 6/8, 2 y 7, mientras que los exones 1 y 4 mostraron el menor número de variantes. En contraste, dentro de las regiones intrónicas, los intrones 7, 2, 6 y 8 presentaron el mayor número de variantes, no se informaron variantes para el intrón 3 en ninguno de los 16 artículos analizados. Para representar visualmente la distribución de las variantes identificadas, elaboramos un esquema utilizando el software especializado en ilustración científica y biología molecular BioRender (<https://www.biorender.com/>) (figura 2).

Métodos de evaluación para el seguimiento

Veintiséis artículos informaron sobre métodos para el seguimiento de la MPS II. En esta sección, profundizamos en los aspectos de seguimiento destacados en los artículos incluidos.

Sistema musculoesquelético

Los estudios destacaron la importancia de evaluar de forma rutinaria las medidas antropométricas (38,5%, 10/26)^{10,15,22,26,27,29-31,35,37}. Los pacientes con MPS II presentaron estaturas consistentemente por debajo del percentil 10, lo que confirma la baja estatura característica de la enfermedad.

La radiografía de columna (23,1%, 6/26) reveló anomalías vertebrales como gibos anteriores, escotadura posterior y cifosis^{10,15,22,26,27,29}, mientras que la radiografía de mano (23,1%, 6/26) mostró metacarpianos en forma de bala y diáfisis engrosadas^{10,15,22,26,27,29}. Las radiografías pélvicas (15,4%, 4/26)^{15,22,27,29}, torácicas (15,4%, 4/26)^{15,26,27,34}, craneales (7,7%, 2/26)^{26,30}, y rodilla (3,8%, 1/26)²² evidenciaron características adicionales de disostosis múltiple, incluyendo displasia acetabular, costillas en forma de remo, costillas espatuladas, clavículas cortas, cráneo aumentado y falanges distales cortas.

También se exploraron evaluaciones funcionales del compromiso musculoesquelético. El cuestionario HS-FOCUS y su versión abreviada (15,4%, 4/26) se utilizaron para medir limitaciones en las actividades diarias y en la función física^{11,24,29,33}. Además, el Health

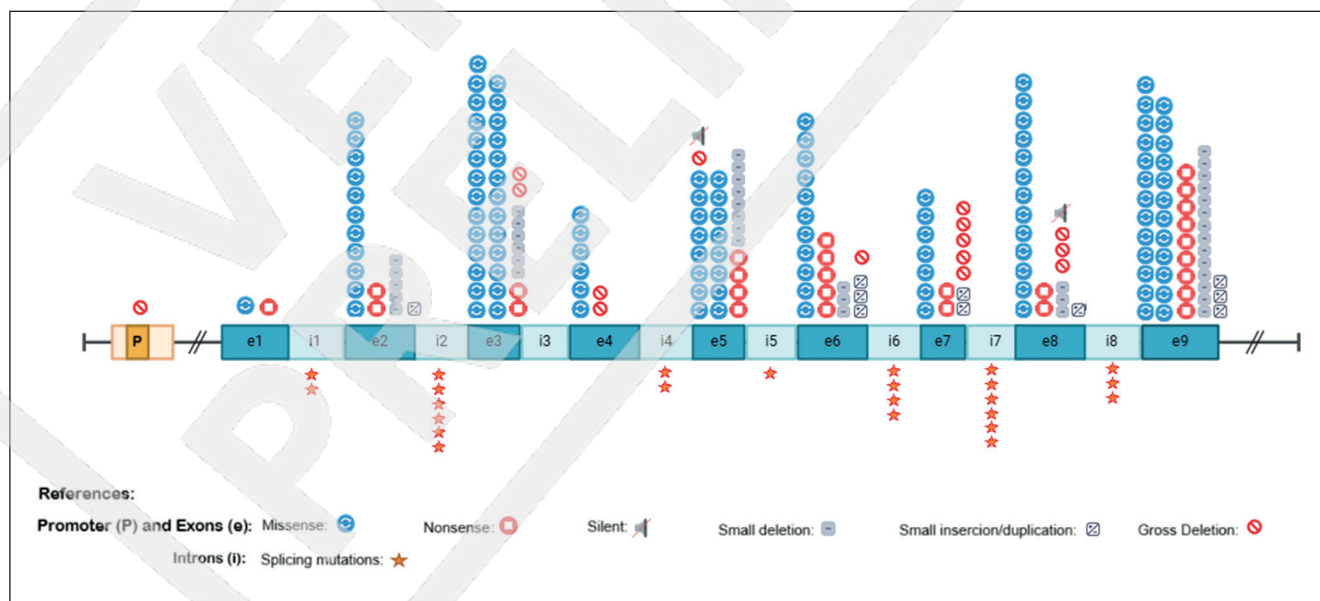


Figura 2. Representación esquemática del gen idronato-2-sulfatasa (*IDS*), que resume las variantes genéticas identificadas en los dieciséis estudios seleccionados. Se identificó un total de 238 variantes genéticas, de las cuales 209 se localizaron en regiones exónicas, 23 en regiones intrónicas y una en la región promotora. Además, seis variantes correspondieron a reordenamientos complejos o deleciones completas del gen (no representadas en la figura). El esquema fue elaborado con la herramienta BioRender (<https://app.biorender.com/>).

Utility Index (7,7%, 2/26) examinó atributos como movilidad, destreza y dolor^{24,33}. La prueba de marcha de seis minutos se describió como una herramienta para evaluar la movilidad y la resistencia (3,8%, 1/26)²⁹. Se recomendó realizar esta prueba cada seis meses durante dos años y posteriormente de forma anual o según la progresión de la enfermedad.

Evaluaciones neurológicas, cognitivas y oftalmológicas

La resonancia magnética (RM) cerebral reveló alteraciones como dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, ensanchamiento de las fisuras, lesiones en la sustancia blanca, atrofia cerebral y dilatación de las vainas del nervio óptico (23,1%, 6/26)¹³⁻

^{16,26,29}. Además, se recomendó realizar electroencefalogramas cada 1-2 años en niños mayores de 4-5 años con formas atenuadas de la enfermedad o según necesidad (11,5%, 3/26)^{29,34,37}.

La evaluación neuropsicológica se sugirió cada seis meses durante los primeros dos años y, posteriormente, anualmente. En esta evaluación, los artículos documentaron el uso de diversas herramientas (tabla 4). Se observó un deterioro cognitivo consistente, con una desaceleración del desarrollo de la edad mental después de los tres años, seguida de una regresión en las habilidades. Asimismo, se recomendaron evaluaciones oftalmológicas semestrales durante los dos primeros años posteriores al diagnóstico y exámenes anuales posteriormente²⁹.

Tabla 4. Escalas, cuestionarios e índices documentados para el seguimiento de la MPS II

Método	Nº de 26 artículos	Referencias
Escalas		
Escalas de Inteligencia de Wechsler para Niños	3	13,32,38
Escalas de Desarrollo Mental de Griffiths	2	13,39
Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley	1	38
Escala de Memoria Infantil	1	38
Evaluación Clínica de Fundamentos del Lenguaje	1	38
Evaluación Neuropsicológica del Desarrollo	1	38
Escalas de Habilidad Diferencial	1	11
Impresión Global de Severidad	1	33
Escala Modificada del Medical Research Council	1	19
Escalas de Aprendizaje Temprano de Mullen	1	38
Test de la Torre de Londres	1	38
Escalas de Comportamiento Adaptativo de Vineland	1	11
Prueba de Logros en un Amplio Rango	1	38
Cuestionarios		
HS-FOCUS, incluyendo versión abreviada completada por padres/cuidadores	4	11,24,29,33
Prueba de Cociente Intelectual	4	12,23,31,38
Índice de Utilidad en Salud	2	24,33
Inventario de Comportamiento Ejecutivo	1	38
Lista de Comportamientos Infantiles	1	38
Cuestionario de Salud Infantil	1	33
Tarea Continua de Denominación	1	38
Medida de Independencia Funcional para Niños	1	23
Lista de Comprobación de Síntomas Pediátricos	1	30
PedsQL versión 4.0	1	30
Prueba de Inteligencia No Verbal Snijders-Oomen revisada	1	13
Prueba de Atención Cotidiana para Niños	1	38
Índices		
Cociente de Desarrollo	2	15,23
Sistema de Evaluación del Comportamiento Adaptativo	1	38

Esta tabla contiene las escalas, cuestionarios e índices documentados para el seguimiento de la MPS II, según lo indicado en los artículos seleccionados.

Sistema cardiovascular

La ecocardiografía (n = 9) fue el método de imagen más utilizado para la evaluación cardiovascular^{10,20,22,26,27,29,30,34,37}. Los hallazgos incluyeron hipertrofia concéntrica del atrio izquierdo y del ventrículo izquierdo, regurgitación mitral y aórtica, disfunción diastólica y sistólica, así como miocardiopatía hipertrofica. Ningún estudio detalló el uso de otras técnicas de imagen, como la RM cardíaca o la tomografía computarizada.

Sistema respiratorio

La función respiratoria se evaluó mediante estudios de imagen y pruebas funcionales. Sin embargo, modalidades como la tomografía computarizada torácica (n = 1) y la broncoscopia (n = 1) fueron poco documentadas¹⁹. Se recomendó realizar espirometrías (n = 2) cada seis meses durante los dos años posteriores al diagnóstico y, posteriormente, de forma anual según necesidad^{19,29}. La polisomnografía (n = 1) fue considerada fundamental para el diagnóstico de apnea del sueño, una complicación frecuente en la MPS II²⁹.

Discusión

Nuestra revisión examinó la evidencia disponible sobre los métodos de diagnóstico y seguimiento de la MPS II. La mayoría de las referencias describieron las manifestaciones clínicas de los pacientes afectados, destacando la naturaleza multisistémica de la enfermedad. A pesar de la importancia de las pruebas bioquímicas y genéticas de confirmación, una proporción considerable de artículos omite especificar los métodos empleados, lo que evidencia la falta de información precisa y de estandarización en las prácticas diagnósticas. Se utilizaron diversos métodos para el seguimiento de la MPS II, lo que subraya la necesidad de protocolos de seguimiento más sólidos para mejorar los resultados clínicos y garantizar una atención coherente para los pacientes.

Encontramos que la región de Asia Oriental y el Pacífico fue la que más contribuyó activamente a la investigación sobre MPS II. Este hallazgo puede atribuirse a que dicha región incluye países que previamente se han documentado con tasas más altas de prevalencia al nacer de esta condición, como Taiwán, Malasia, Corea del Sur, China y Japón⁴¹. Es relevante destacar que cuatro de los veinte mejores sistemas de salud del mundo se encuentran en esta región, lo que proporciona una infraestructura favorable para iniciativas de investigación sobre enfermedades raras⁴². Por lo tanto, nuestros resultados podrían reflejar una correlación entre una mayor concienciación sobre la MPS II, los esfuerzos re-

gionales activos en investigación y los sistemas de salud más robustos.

Nuestra revisión confirma la prevalencia de las manifestaciones clínicas de la MPS II, ya que síntomas como la dismorfia facial, hernias, hepatomegalia y rigidez articular se encuentran entre los más documentados. Nuestros hallazgos coinciden con estudios previos sobre las manifestaciones clínicas de la MPS II y demuestran el compromiso multisistémico de la enfermedad². Sin embargo, la mayoría de los artículos revisados no especificaron la forma clínica de presentación de los pacientes incluidos, y se refirieron con frecuencia a la condición de manera genérica como síndrome de Hunter. La MPS II comprende la forma clásica, que incluye afectación cognitiva, y la forma de inicio tardío, en la que la función cognitiva suele preservarse⁴³. La ausencia de distinción entre fenotipos resulta preocupante, dado que existen opciones terapéuticas farmacológicas para la MPS II⁴⁴. Los enfoques terapéuticos y de seguimiento pueden variar entre las formas clásica y de inicio tardío, lo que subraya la necesidad de planes de manejo personalizados. Se requiere una investigación más detallada que especifique la forma de MPS II para optimizar los resultados en los pacientes durante el seguimiento.

La mayoría de los artículos revisados se centraron en dos componentes del diagnóstico bioquímico de la MPS II: la cuantificación de los niveles de GAG y la medición de la actividad enzimática de I2S. La medición de los niveles de GAG, que puede realizarse en muestras de orina o de plasma, ofrece una opción rápida y accesible para el tamizaje de MPS II⁴⁵. Aunque estos análisis pueden ser útiles en la investigación clínica, la medición de GAG puede arrojar resultados falsos negativos en pacientes con síntomas leves o debido a contaminación de las muestras⁴⁶. Además, estas pruebas no especifican el tipo de GAG acumulado en la muestra, lo que requiere análisis cualitativos adicionales para una evaluación completa⁴⁷. Dadas estas limitaciones, el método subsecuente para la confirmación es el análisis de la actividad de I2S, considerado el estándar de referencia para el diagnóstico de MPS II⁴⁶. Sin embargo, muchas de las referencias incluidas no especificaron los métodos bioquímicos empleados. Esta falta de estandarización e informe puede tener implicancias graves para la atención del paciente, ya que podría generar inconsistencias diagnósticas entre distintos centros de salud. Además, la variabilidad en las prácticas de prueba dificulta la comparación de los resultados de investigación y complica el avance del conocimiento sobre la MPS II. Por lo tanto, es necesario que futuros estudios adopten protocolos diagnósticos estandarizados e informen sobre sus metodologías.

Nuestra revisión destaca que el manejo de la MPS II requiere un seguimiento continuo y exhaustivo de

múltiples sistemas. Esto se evidencia en que diversos artículos emplearon varios métodos, incluyendo estudios por imágenes, escalas clínicas y cuestionarios autoinformados por los pacientes. El seguimiento constante es fundamental debido a la disponibilidad de terapias farmacológicas para la MPS II, como la terapia de reemplazo enzimático y el trasplante de células madre hematopoyéticas. Aunque estas opciones no son curativas, desempeñan un papel crucial en la mejora de los resultados de salud de los pacientes^{44,48}. Por ejemplo, se ha demostrado que la terapia de reemplazo enzimático con idursulfasa intravenosa mejora los resultados clínicos, especialmente cuando se inicia tempranamente en casos sin compromiso neurológico. En particular, la terapia de reemplazo se ha asociado con mejoría del crecimiento, la movilidad articular y la función respiratoria de los pacientes^{49,50}. Sin embargo, su efecto sobre los síntomas neurológicos es limitado, dado que la enzima no puede atravesar la barrera hematoencefálica^{49,50}. En contraste, el trasplante de células madre hematopoyéticas muestra potencial para abordar tanto las manifestaciones somáticas como las neurológicas de la MPS II. Cuando el tratamiento comienza antes de que se produzca un deterioro neurológico significativo, es posible estabilizar o mejorar la función cognitiva. Además, este tratamiento reduce los niveles urinarios de GAG y mejora los síntomas cardíacos y esqueléticos^{51,52}. En vista de las opciones terapéuticas actuales, los métodos de seguimiento presentados en esta revisión pueden contribuir a evaluar la progresión de la enfermedad y a valorar los resultados del tratamiento.

En nuestra revisión, los métodos de imagen fueron los procedimientos de seguimiento más frecuentemente informados, destacándose la ecocardiografía y las radiografías. Las evaluaciones radiográficas resultan fundamentales debido a la elevada prevalencia de manifestaciones esqueléticas y de las extremidades en la MPS II, las cuales afectan de manera considerable la calidad de vida de los pacientes^{53,54}. La ecocardiografía se emplea habitualmente para detectar hipertrofia cardíaca y otras alteraciones relacionadas, hallazgos que coinciden con las manifestaciones cardíacas comúnmente observadas en nuestro estudio⁵⁵. Por su parte, las escalas clínicas y los cuestionarios autoadministrados se utilizaron principalmente para evaluar la afectación neurológica, mostrando correspondencia con las anomalías cerebrales típicamente detectadas mediante RM en los seguimientos. La integración de estas herramientas de evaluación en la práctica clínica puede facilitar a los profesionales de la salud la personalización de los planes terapéuticos, permitiendo abordar los síntomas más incapacitantes, optimizar los beneficios del tratamiento y mejorar el abordaje integral de los pacientes.

Limitaciones

Este estudio presenta algunas limitaciones. No se incluyó literatura gris ni publicaciones en idiomas distintos del inglés y del español, lo que podría haber llevado a la exclusión de artículos relevantes. La revisión abarcó únicamente la literatura publicada entre 2017 y 2022, por lo que es posible que no se hayan considerado estudios publicados fuera de este periodo. Asimismo, no se incluyeron estudios de tipo intervencional, que podrían haber aportado información valiosa a partir de evaluaciones iniciales o previas al tratamiento; sin embargo, estos trabajos no se encontraban dentro del alcance de esta revisión. Aunque se contemplaron criterios amplios de elegibilidad respecto de los diseños de estudio, la mayoría de los artículos incluidos fueron estudios observacionales, descriptivos y con tamaños de muestra reducidos. Estas características metodológicas deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Además, los hallazgos documentados en la literatura médica pueden estar influidos por sesgos vinculados a las evaluaciones priorizadas en la atención de los pacientes, a la disponibilidad de estas evaluaciones y al acceso a los recursos necesarios para su realización y publicación. Por último, es importante reconocer que algunas evaluaciones pueden resultar más adecuadas para determinados subgrupos de pacientes o fenotipos específicos.

Conclusión

Esta revisión exploratoria ofrece una síntesis de estudios observacionales y reportes clínicos sobre las prácticas diagnósticas y de seguimiento de la MPS II. Si bien las pruebas de actividad enzimática y los análisis genéticos fueron los enfoques diagnósticos más frecuentemente informados, se observaron inconsistencias en la descripción de los métodos utilizados, lo que evidencia la necesidad de una mayor estandarización. De manera similar, los métodos de seguimiento mostraron una amplia variabilidad, lo que dificulta comparar los resultados entre estudios. Cabe destacar que la mayor parte de la investigación sobre MPS II continúa concentrándose en regiones de altos ingresos, lo que evidencia la necesidad de fomentar una representación geográfica más diversa. Estos hallazgos señalan áreas prioritarias para futuras investigaciones, especialmente en torno al desarrollo de marcos diagnósticos y de seguimiento más uniformes que permitan optimizar la atención clínica y favorecer una mayor coherencia en la generación y el reporte de datos entre distintos estudios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por el Fondo Tecnológico Argentino (Fontar) mediante la subvención AN-

R250002022F2032/22. Fontar no participó en el diseño del estudio, ni en la recolección, análisis o interpretación de los datos, ni en la redacción del manuscrito, ni en la decisión de enviarlo para su publicación.

Referencias

- Çelik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics* (Basel). 2021 Feb 10;11(2):273. doi: 10.3390/diagnostics11020273. PMID: 33578874; PMCID: PMC7916572.
- Mohamed S, He QQ, Singh AA, Ferro V. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Clinical and biochemical aspects of the disease and approaches to its diagnosis and treatment. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 2020;77:117-117. doi: 10.1016/bs.accb.2019.09.001. Epub 2019 Oct 26. PMID: 33004112.
- Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJ, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev Chil Pediatr*. 2016 Jul-Aug;87(4):295-304. Spanish. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26613630.
- Walewski JL, Donovan D, Nori M. How many zebras are there, and where are they hiding in medical literature? A literature review of publications on rare diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2019; 7(11):513-9. <https://doi.org/10.1080/21678707.2019.1684260>
- Mitani AA, Haneuse S. Small Data Challenges of Studying Rare Diseases. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 2;3(3):e201965. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1965. PMID: 32202640.
- Assessment tools in Mucopolysaccharidosis: a Scoping Review Protocol [Internet]. Open Science Framework. 2022 [citado 24 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://osf.io/9mc4f>
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018 Oct 2;169(7):467-73. doi: 10.7326/M18-0850. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30178033.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2016 Feb 9;16:15. doi: 10.1186/s12874-016-0116-4. PMID: 26857112; PMCID: PMC4746911.
- World Bank Country and Lending Groups-World Bank Data Help Desk [Internet]. [citado 3 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
- Deribessa SJ, Bisrat ME, Terefework Z, Quinonez SC. A 1-year and 4-month-old child with mucopolysaccharidoses type II: A clinical case report from Ethiopia. *Clin Case Rep*. 2021 Nov 22;9(11):e05122. doi: 10.1002/ccr3.5122. PMID: 34849229; PMCID: PMC8607870.
- Yee KS, Wu Y, Harrington M, Waisbren SE. Analysis of cognitive ability and adaptive behavior assessment tools used in an observational study of patients with mucopolysaccharidosis II. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Dec 4;16(1):501. doi: 10.1186/s13023-021-02118-3. PMID: 34863240; PMCID: PMC8643008.
- Semyachkina AN, Voskoboeva EY, Nikolaeva EA, Zakharova EY. Analysis of long-term observations of the large group of Russian patients with Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II). *BMC Med Genomics*. 2021 Mar 6;14(1):71. doi: 10.1186/s12920-021-00922-1. PMID: 33676511; PMCID: PMC7937197.
- Vollebregt AAM, Ebbink BJ, Rizopoulos D, et al. Can serial cerebral MRIs predict the neuronopathic phenotype of MPS II? *J Inher Metab Dis*. 2021 May;44(3):751-62. doi: 10.1002/jimd.12342. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33330992; PMCID: PMC8248480.
- Zhang C, Hao S, Meng Z, et al. Detailed pedigree analyses and prenatal diagnosis for a family with mucopolysaccharidosis type II. *BMC Med Genomics*. 2021 Jun 30;14(1):175. doi: 10.1186/s12920-021-01027-5. PMID: 34193122; PMCID: PMC8247175.
- Sasaki T, Ogata M, Kajihama A, Nakau K, Okizaki A. Dysostosis in mucopolysaccharidosis type 2: A case of longitudinal follow up and literature review. *Radiol Case Rep*. 2021 Jan 8;16(3):656-60. doi: 10.1016/j.radcr.2021.01.003. Erratum in: *Radiol Case Rep*. 2022 Sep 29;17(12):4935-6. doi: 10.1016/j.radcr.2022.08.056. PMID: 33488893; PMCID: PMC7809250.
- Silvestre-Avenida JJ, Morales-Vásquez DE, Muñoz-Zuñiga JR. Early and late brain resonance findings of two siblings with Hunter syndrome. *Rev Neurol*. 2021 Jul 1;73(1):35-8. Spanish, English. doi: 10.33588/rn.7301.2021203. PMID: 34170006.
- Josahkian JA, Brusius-Facchin AC, Netto ABO, et al. Genotype-phenotype studies in a large cohort of Brazilian patients with Hunter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2021 Sep;187(3):349-56. doi: 10.1002/ajmg.c.31915. Epub 2021 May 7. Erratum in: *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022 Sep;190(3):405-6. doi: 10.1002/ajmg.c.31971. PMID: 33960103.
- Fuller M, Ketteridge D. Functional assessment of the genetic findings indicating mucopolysaccharidosis type II in the prenatal setting. *JIMD Rep*. 2021 Mar 26;60(1):10-4. doi: 10.1002/jmd2.12214. PMID: 34258136; PMCID: PMC8260476.
- Tan HL, Abd Rahman R, Md Tarek NA, et al. Severe central airway stenosis and tracheomalacia in hunter syndrome. *Med J Malaysia*. 2021 May;76(3):441-5. PMID: 34031351.
- Lin HY, Chen MR, Lee CL, et al. Natural progression of cardiac features and long-term effects of enzyme replacement therapy in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis II. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 23;16(1):99. doi: 10.1186/s13023-021-01743-2. PMID: 33622387; PMCID: PMC7903682.
- Chkioua L, Grissa O, Leban N, et al. The mutational spectrum of hunter syndrome reveals correlation between biochemical and clinical profiles in Tunisian patients. *BMC Med Genet*. 2020 May 24;21(1):111. doi: 10.1186/s12881-020-01051-9. PMID: 32448126; PMCID: PMC7247178.
- Semyachkina AN, Voskoboeva EY, Zakharova EY, et al. Case report: a rare case of Hunter syndrome (type II mucopolysaccharidosis) in a girl. *BMC Med Genet*. 2019 May 2;20(1):66. doi: 10.1186/s12881-019-0807-x. PMID: 31046699; PMCID: PMC6498611.
- Lin HY, Tu RY, Chern SR, et al. Identification and Functional Characterization of IDS Gene Mutations Underlying Taiwanese Hunter Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type II). *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 23;21(1):114. doi: 10.3390/ijms21010114. PMID: 31877959; PMCID: PMC6982257.
- Metryka A, Brown N, Mercer J, et al. Toward a core outcome set for head, neck, and respiratory disease in mucopolysaccharidosis type II: Systematic

- literature review and assessment of heterogeneity in outcome reporting. *J Inborn Errors Metab Screen* 2019;7. doi:10.1177/2326409818816721
25. Burton BK, Hoganson GE, Fleischer J, et al. Population-Based Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type II in Illinois: The First Year Experience. *J Pediatr*. 2019 Nov;214:165-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.07.053. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31477379.
 26. Zebda M, Yildirim D, Cortes L, Chamathi S. A Delay in Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Reaching Adolescence. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019 Dec;58(14):1544-1546. doi: 10.1177/0009922819875543. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31526042.
 27. Chakraborty PP, Patra S, Biswas SN, Barman H. Attenuated form of type II mucopolysaccharidoses (Hunter syndrome): pitfalls and potential clues in diagnosis. *BMJ Case Rep*. 2018 Feb 23;2018:bcr2018224392. doi: 10.1136/bcr-2018-224392. PMID: 29478001; PMCID: PMC5848017.
 28. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, et al. Clinical characteristics and surgical history of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the hunter outcome survey (HOS). *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jun 4;13(1):89. doi: 10.1186/s13023-018-0827-1. PMID: 29866148; PMCID: PMC5987665.
 29. González-Gutiérrez-Solana L, Guillén-Navarro E, Del Toro M, Dalmau J, González-Meneses A, Couce ML. Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain: A Delphi consensus. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(29):e11246. doi: 10.1097/MD.00000000000011246. PMID: 30024503; PMCID: PMC6086518.
 30. Alfina D, Prawirohartono EP, Naning R, Nurani N. Hunter syndrome with hyperthyroidism: a 16 month follow-up report. *Paediatrica Indonesiana* 2018;58(6):317-22. <https://doi.org/10.14238/pi58.6.2018.317-22>
 31. Ficioglu C, Giugliani R, Harmatz P, Mendelsohn NJ, Jago V, Parini R. Intrafamilial variability in the clinical manifestations of mucopolysaccharidosis type II: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Am J Med Genet A*. 2018 Feb;176(2):301-10. doi: 10.1002/ajmg.a.38551. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29210515; PMCID: PMC5814921.
 32. Torres RO, Pintor AVB, Guedes FR, et al. Oral and craniofacial manifestations in a Hunter syndrome patient with hematopoietic stem cell transplantation: A case report. *Spec Care Dentist*. 2018 Jan;38(1):51-4. doi: 10.1111/scd.12260. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29314214.
 33. Mattered M, Vernon MK, Raluy-Callado M, Mikl J. Validation of the shortened Hunter Syndrome-Functional Outcomes for Clinical Understanding Scale (HS-FOCUS). *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Nov 8;16(1):209. doi: 10.1186/s12955-018-1006-8. PMID: 30409228; PMCID: PMC6225555.
 34. Rivera Vega MR, García Vidaña H, Pacheco Cuéllar G, Cuevas-Covarrubias SA. A case report of a patient with mucopolysaccharidosis type II. *Rev médica Hosp Gen Méx [Internet]*. abril de 2017;80(2):97-100. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.08.004>
 35. Bodamer O, Scarpa M, Hung C, Pulles T, Giugliani R. Birth weight in patients with mucopolysaccharidosis type II: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab Rep*. 2017 May 3;11:62-64. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.02.004. PMID: 28516041; PMCID: PMC5426030.
 36. Argenta AE, Davit A. Carpal Tunnel Syndrome in the Setting of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017 Aug 24;5(8):e1477. doi: 10.1097/GOX.0000000000001477. PMID: 28894675; PMCID: PMC5585448.
 37. Chiong MA, Canson DM, Abacan MA, Baluyot MM, Cordero CP, Silao CL. Clinical, biochemical and molecular characteristics of Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II - Hunter syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jan 11;12(1):7. doi: 10.1186/s13023-016-0558-0. PMID: 28077157; PMCID: PMC5225557.
 38. Crowe L, Yaplitto-Lee J, Anderson V, Peters H. Cognitive and behaviour profiles of children with mucopolysaccharidosis Type II. *Cogn Neuropsychol*. 2017 Sep;34(6):347-356. doi: 10.1080/02643294.2017.1401530. PMID: 29210605.
 39. Vollebregt AAM, Hoogveen-Westerveld M, Kroos MA, et al. Genotype-phenotype relationship in mucopolysaccharidosis II: predictive power of IDS variants for the neuronopathic phenotype. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Oct;59(10):1063-70. doi: 10.1111/dmcn.13467. Epub 2017 May 25. PMID: 28543354.
 40. Ehsani-Moghaddam B, Queenan JA, MacKenzie J, Birtwhistle RV. Mucopolysaccharidosis type II detection by Naïve Bayes Classifier: An example of patient classification for a rare disease using electronic medical records from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network. *PLoS One*. 2018 Dec 19;13(12):e0209018. doi: 10.1371/journal.pone.0209018. PMID: 30566525; PMCID: PMC6300265.
 41. Mucopolysaccharidosis Type II [Internet]. National Organization for Rare Disorders. 2015 [citado 25 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidosis-type-ii-2/>
 42. Best Healthcare in the World 2024 [Internet]. [citado 18 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/best-healthcare-in-the-world>
 43. Jones SA, Almásy Z, Beck M, et al; HOS Investigators. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inher Metab Dis*. 2009 Aug;32(4):534-43. doi: 10.1007/s10545-009-1119-7. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19597960.
 44. Kubaski F, Vairo F, Baldo G, de Oliveira Poswar F, Corte AD, Giugliani R. Therapeutic Options for Mucopolysaccharidosis II (Hunter Disease). *Curr Pharm Des*. 2020;26(40):5100-9. doi: 10.2174/1381612826666200724161504. PMID: 33138761.
 45. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, et al. Newborn screening for mucopolysaccharidoses: Measurement of glycosaminoglycans by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Jan 10;22:100563. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100563. PMID: 31956510; PMCID: PMC6957835.
 46. Hashmi MS, Gupta V. Mucopolysaccharidosis Type II. 2023 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32809664.
 47. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 13;21(4):1258. doi: 10.3390/ijms21041258. PMID: 32070051; PMCID: PMC7072947.
 48. Scarpa M, Lampe C. Mucopolysaccharidosis Type II. 2007 Nov 6 [updated 2025 Jan 16]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. PMID: 20301451.
 49. Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med*. 2017 Nov;19(11):1187-1201. doi: 10.1038/gim.2017.30. Epub 2017 May 18. PMID: 28640238.
 50. Al-Hertani W, Pathak RR, Evuarherhe O, Carter G, Schaeffer-Kozioł CR, Whiteman DAH, Wright E. Intravenous Idursulfase for the Treatment of Mucopolysaccharidosis Type II: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 6;25(16):8573. doi: 10.3390/ijms25168573. PMID: 39201256; PMCID: PMC11354461.

51. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1795-1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28673849; PMCID: PMC5659208.
52. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*. 2012 Nov;107(3):513-20. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.004. Epub 2012 Sep 7. PMID: 23022072.
53. Lachman R, Martin KW, Castro S, Basto MA, Adams A, Teles EL. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(2):109-18. doi: 10.3233/PRM-2010-0115. PMID: 21791838.
54. Ashby E, Baker M, Eastwood DM. Characterization of Hip Morphology in Children With Mucopolysaccharidosis Types I and II. *J Pediatr Orthop*. 2016 Jun;36(4):370-5. doi: 10.1097/BPO.0000000000000463. PMID: 25851683.
55. Lin SM, Lin HY, Chuang CK, Lin SP, Chen MR. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab*. 2014 Apr;111(4):493-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.02.009. Epub 2014 Feb 21. PMID: 24598247.

VERSION PRELIMINAR