

Manifestaciones neurológicas del síndrome de Hunter

L.G. Gutiérrez-Solana

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL SÍNDROME DE HUNTER

Resumen. Introducción. La mucopolisacaridosis tipo II, o síndrome de Hunter, presenta con frecuencia manifestaciones neurológicas. Se revisan las diferencias entre el síndrome de Hunter grave y atenuado, las manifestaciones del sistema nervioso central y periférico, auditivas y visuales, así como las alteraciones observadas en la resonancia magnética craneal. Desarrollo. Se exponen las dificultades para diferenciar las formas graves y atenuadas de síndrome de Hunter, sobre todo en las formas fenotípicas 'intermedias'. Se recogen las manifestaciones clínicas más destacadas y el manejo diagnóstico y terapéutico de la afectación cognitiva y conductual, la hidrocefalia, las crisis epilépticas, la compresión medular, los trastornos de la visión y la audición y el síndrome del túnel carpiano. Se analizan los resultados limitados y heterogéneos de los estudios de resonancia magnética craneal. Conclusiones. En el síndrome de Hunter grave, las alteraciones cognitivas y los trastornos de conducta protagonizan el período de neurodegeneración. La hipoacusia y el síndrome de túnel carpiano son frecuentes en el síndrome de Hunter grave y atenuado. Algunas complicaciones (hipoacusia, hidrocefalia, compresión medular, síndrome del túnel carpiano) presentan un mejor pronóstico si se detectan y tratan precozmente. En la actualidad no existe una clara correlación entre las alteraciones en la neuroimagen y la clínica. El estudio y seguimiento sistematizado y el tratamiento precoz sintomático y enzimático muy probablemente cambiarán la historia natural de muchos pacientes con síndrome de Hunter. [REV NEUROL 2008; 47 (Supl 2): S9-13]

Palabras clave. Afectación cognitiva. Afectación ocular. Crisis epilépticas. Hidrocefalia. Hipoacusia. Mielopatía. Mucopolisacaridosis II. Síndrome de Hunter. Síndrome del túnel carpiano. Trastornos de conducta. Tratamiento de sustitución enzimática.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Hunter (SH), o mucopolisacaridosis tipo II, es similar clínicamente al síndrome de Hurler, excepto por la ausencia de opacidad corneal y la presencia, en algunos pacientes, de lesiones cutáneas características. Se distinguen dos formas clínicas de SH: grave y atenuado.

Las manifestaciones neurológicas ocupan un lugar destacado en el SH. En una reciente publicación con datos extraídos de la base internacional *Hunter Outcome Survey*, un 84% de los pacientes presentaba algún tipo de manifestación neurológica [1].

Se revisan la diferenciación de las formas grave y atenuada, y las manifestaciones más frecuentes que afectan al sistema nervioso central, la visión, la audición y el sistema nervioso periférico en el SH, así como las alteraciones más frecuentes en la resonancia magnética (RM) craneal y espinal.

DIFICULTADES EN LA DIFERENCIACIÓN DE LAS FORMAS GRAVE Y ATENUADA

La forma grave de SH se diferencia de la forma atenuada por su afectación inequívoca y progresiva del sistema nervioso central (neurodegeneración), con deterioro cognitivo (pérdida de habilidades ya conseguidas) en la primera década de la vida. Sin embargo, desde el punto de vista fenotípico, el SH es un continuo de afectación: desde las formas más graves, letales en la niñez, hasta las más leves, con una supervivencia casi normal [2-4]. Los pacientes situados en los extremos del espectro clínico

se reconocen fácilmente y su curso clínico es predecible. En cambio, puede ser complicado asignar un fenotipo definido a niños con afectación clínica 'intermedia', sobre todo al inicio de la enfermedad. Así, algunos individuos con la forma atenuada de SH presentan una gran morbilidad y discapacidad, además de dificultades de aprendizaje ligeras a moderadas [4]. Asimismo, el tratamiento enzimático sustitutivo generalizado y precoz en los países desarrollados supondrá un factor de confusión adicional en la definición fenotípica de algunos pacientes con SH 'intermedio'.

Dado que casi todas las mutaciones son privadas, la correlación genotipo-fenotipo es difícil. Las delecciones parciales o totales del gen y los reordenamientos gen-pseudogén parecen producir un fenotipo grave. Las mutaciones puntuales con cambio de un aminoácido tienen un fenotipo variable, de atenuado a grave. Algunos pacientes con SH grave tienen un fenotipo aún más grave con crisis precoces y ptosis, debido a amplias delecciones que incluyen la iduronato sulfatasa y genes contiguos [5,6]. Por otra parte, se han descrito casos de SH con variabilidad fenotípica intrafamiliar [7,8].

Una edad de comienzo de la enfermedad significativa y la presencia o no de trastornos de conducta constituyen los indicadores más importantes de la eventual gravedad de la enfermedad [9,10], lo que resulta de especial interés en niños con SH muy jóvenes o con formas 'intermedias'. La forma grave de SH comienza entre los 18 meses y los 4 años de vida [3,4,11]. La forma atenuada se diagnostica generalmente hacia los 4-8 años [4,12].

Un nivel cognitivo bajo en la niñez no predice necesariamente el desarrollo de neurodegeneración [9,12]. Algunos pacientes con SH atenuado presentan un retraso madurativo ligero debido, al menos en parte, a factores externos como hipoacusia, apneas del sueño, hidrocefalia, alteración de la visión o limitación articular.

La evaluación psicométrica en pacientes con trastornos comportamentales puede resultar difícil de realizar o ser poco fiable.

Aceptado: 01.10.08.

Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Luis González Gutiérrez-Solana. Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid. E-mail: lguierrez.hnjs@salud.madrid.org

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

La evolución de la inteligencia, más que la valoración aislada de ella, ayuda a diferenciar los casos graves de los atenuados. La inteligencia se deteriora en la forma grave, mientras que se mantiene en la forma atenuada de SH [11].

MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Afectación cognitiva

En los pacientes con SH grave se producen serias dificultades de aprendizaje y una alteración neurológica progresiva [4]. La afectación cognitiva se inicia con un retraso global del desarrollo, motor y del lenguaje [2], en general más intenso en el área del lenguaje [11]. De hecho, muchos niños con SH grave consultan por retraso del desarrollo psicomotor [11].

En el SH grave, el comienzo de la neurodegeneración (regresión del desarrollo psicomotor) se encuentra como media entre los 6 y los 8 años de vida [10,11]. Generalmente, el primer signo clínico es la apatía, con disminución de la actividad, y más adelante transcurren unos años de pérdida del lenguaje y, después, de la marcha [11]. Una afectación neurológica generalizada con afectación piramidal tetraparética precede al fallecimiento del paciente, que generalmente ocurre entre los 10 y 15 años, aunque puede suceder antes [3]. Por lo tanto, el SH grave tiene una progresión más lenta que el síndrome de Hurler, pero más alteraciones conductuales.

Los niños con SH atenuado tienen una inteligencia conservada o un ligero retraso, pero sin deterioro.

El diagnóstico se realiza mediante evaluaciones psicométricas periódicas. El manejo de la afectación cognitiva se basa en el apoyo escolar y psicosocial. Los pacientes graves necesitan una educación especializada e individualizada adaptada a su situación cambiante. Algunos niños con la forma atenuada precisan apoyo psicopedagógico en el ámbito de una escolarización normal.

Trastornos de conducta

Los trastornos de conducta como hiperactividad, inatención, oposiciónismo y agresividad son comunes en la forma grave y raros en la forma atenuada del SH [2]. Este hecho diferencia a los niños con SH grave de los que presentan síndrome de Hurler, a los que suele describirse como plácidos [4]. El comportamiento agresivo parece mejorar con la edad, cuando la función global disminuye, y en la segunda década de la vida progresa a un estado devastador con escasa reactividad.

Los niños con trastornos de conducta necesitan evaluación psicológica, manejo conductual y un uso juicioso de la medicación. Se debe asegurar un entorno seguro en casa y en el colegio para evitar lesiones. El tratamiento medicamentoso se ve limitado por la frecuencia de los efectos adversos. La hiperactividad responde mal a estimulantes y las benzodiacepinas suponen un riesgo de sedación excesiva [4] y de aumento de las secreciones. En algunos casos puede ser útil el tratamiento con risperidona, carbamacepina o fluoxetina. En los casos refractarios puede necesitarse la intervención de un psiquiatra.

Hidrocefalia

La hidrocefalia comunicante con presión elevada, que es frecuente en el síndrome de Hurler, es rara en el SH [4], y en este caso, más frecuente en la forma grave. El mecanismo patogénico parece ser el engrosamiento de las meninges y la disfunción

de las vellosidades aracnoideas por depósito de glucosaminoglucanos que impide la reabsorción de líquido cefalorraquídeo (LCR). La hidrocefalia puede estar presente en el momento del diagnóstico y progresar lentamente durante muchos años [3], con empeoramiento de los síntomas previos del sistema nervioso central. Puede manifestarse de forma aguda con cefalea intensa, alteraciones visuales y de la conciencia, así como regresión rápidamente progresiva. Sin embargo, la clínica suele ser insidiosa, sin signos típicos de hipertensión intracraneal, lo que dificulta su distinción de la enfermedad primaria. Muchas veces no se acompaña de papiledema. En bastantes ocasiones, una dilatación moderada ventricular por hidrocefalia comunicante con presión elevada se malinterpreta como atrofia cerebral. El diagnóstico de hidrocefalia se confirma mediante punción lumbar y medida de la presión de salida del LCR.

En una serie de Muenzer [no publicada], todos los niños afectados por dilatación ventricular tenían retraso mental, y el grado de dilatación se correlacionaba con el grado de retraso mental, mientras que sólo 2 de los 10 pacientes con tomografía computarizada normal tenían retraso mental [3].

La presencia de aumento de la presión del LCR y una dilatación ventricular progresiva pueden usarse como indicadores de derivación ventricular [3]. La derivación en la hidrocefalia moderada-grave es generalmente paliativa. Es posible que el reconocimiento y tratamiento más precoces puedan tener un mejor pronóstico [3].

Crisis epilépticas

Las crisis son frecuentes en el SH grave [10,11], sobre todo en pacientes mayores de 10 años. Generalmente son crisis tonico-clónicas generalizadas y responden a los antiepilépticos de uso común [11]. Las crisis son raras en el SH atenuado [10,12].

Mielopatía

La compresión de la médula espinal en las mucopolisacaridosis puede deberse a paquimeningitis cervical (engrosamiento de la duramadre por depósito de glucosaminoglucanos) o a una subluxación vertebral por inestabilidad atloaxoidea e hipoplasia odontoidea. También se han descrito estenosis del foramen magno y estenosis del canal cervical. La mayoría de los pacientes con SH tienen una odontoides bien formada y no es frecuente la subluxación atloaxoidea.

En el SH atenuado se han descrito fundamentalmente casos de compresión progresiva de la médula espinal debido a paquimeningitis hipertrófica cervical [13-16].

La mielopatía cervical puede presentarse inicialmente como actividad reducida, intolerancia al ejercicio o dificultad para levantarse desde la posición de sentado [4]. Los pacientes se quejan de fatiga y pierden movilidad de forma progresiva. Estos síntomas a veces se confunden con un problema articular. En algunos casos se ven afectados la respiración y el control vesical e intestinal.

Se aconseja evaluar lo antes posible la presencia o ausencia de compresión medular, sobre todo en los pacientes con SH atenuado [16], mediante RM cervical [17].

Para evitar un daño irreversible medular, debe realizarse una descompresión precoz con laminectomía y extirpación del tejido meníngeo hipertrófico. Si existe inestabilidad vertebral, se requerirá fusión vertebral [16]. Durante la anestesia general y la cirugía es preciso evitar la dislocación de la articulación atloaxoidea [2].

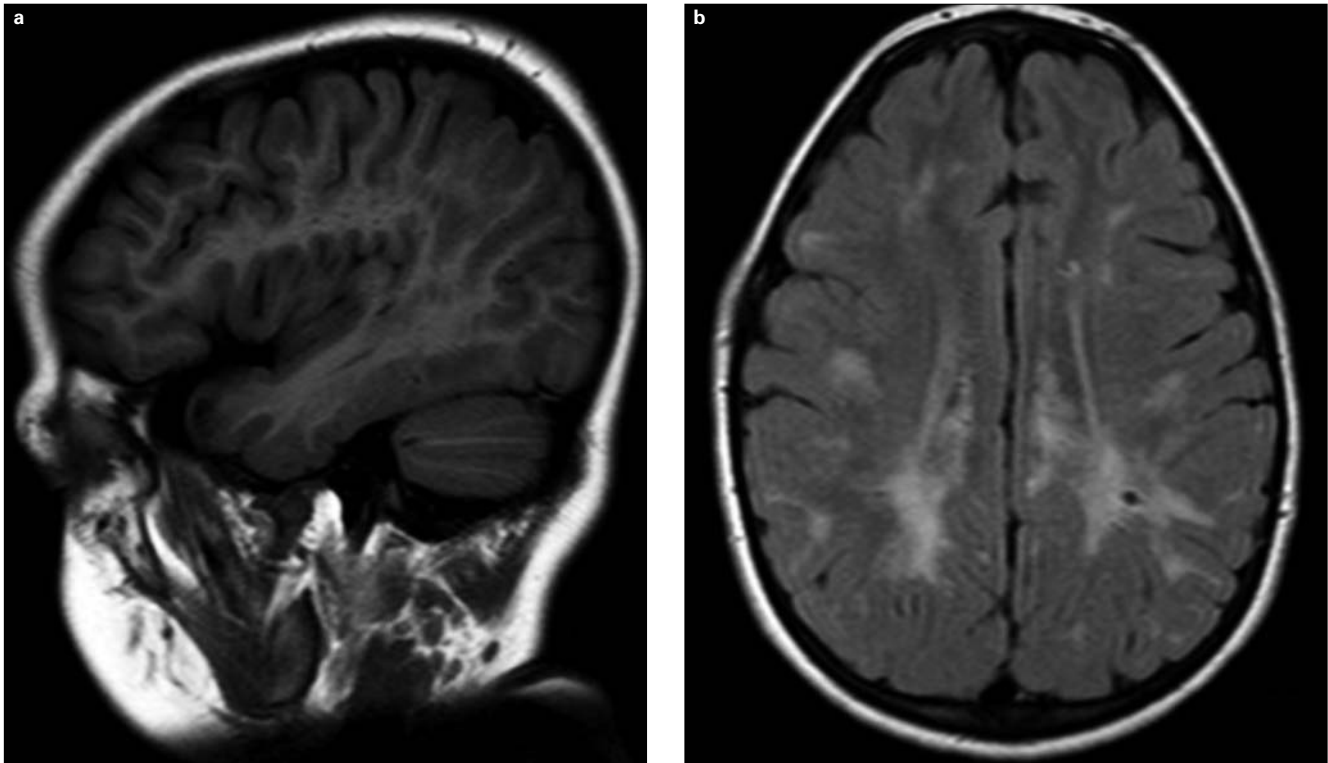


Figura. Resonancia magnética craneal de un niño de 11 años con síndrome de Hunter atenuado: a) En secuencias T₁ se aprecian espacios perivasculares aumentados; b) En secuencias T₂-FLAIR se observan alteraciones parcheadas de la sustancia blanca supratentorial.

RESONANCIA MAGNÉTICA CRANEAL Y DE COLUMNA

Los estudios con RM craneal en el SH son limitados y los resultados, heterogéneos. En la mayoría de las publicaciones se describen pocos casos, con edades y fenotipos muy diversos. Tanto en el SH grave como atenuado la RM craneal es con frecuencia llamativamente anormal. Los cambios descritos de forma más habitual son: lesiones quísticas, cribiformes, por aumento de los espacios perivasculares, en la sustancia blanca periventricular y supratentorial, cuerpo calloso y ganglios basales; hiperintensidad de la sustancia blanca, en secuencias T₂; atrofia cerebral, ventriculomegalia y megacisterna magna [15,18-23] (Figura).

No existe una clara correspondencia entre los cambios en la RM y la afectación clínica. Algunos estudios correlacionan la atrofia cerebral y el deterioro mental [3,19,23], mientras que otros no lo aprecian [21]. Asimismo, en algunas publicaciones se vincula la intensidad de la afectación de la sustancia blanca con el retraso mental o con el tiempo de evolución de la enfermedad [19,23,24]; sin embargo, en otras no se observa relación alguna entre la extensión de los cambios de la sustancia blanca y la edad [15] o la clínica de los pacientes [21].

En un estudio reciente con RM craneal y RM espectroscópica [23] en 19 pacientes con SH (12 de ellos con retraso mental) se observan lesiones más extensas de la sustancia blanca, una mayor incidencia de atrofia e hidrocefalia y valores más altos del cociente mioinositol/creatina en los pacientes con alteración cognitiva.

En la RM medular lo que se observa más frecuentemente es la compresión de la médula cervical por engrosamiento meníngeo [13-16].

VISIÓN

La opacidad corneal no es un hallazgo prominente en el SH, aunque el examen con lámpara de hendidura puede mostrar discretas lesiones corneales que no afectan a la visión [2]. El glaucoma tampoco es común.

Algunos pacientes presentan retinopatía, que produce disminución de la visión periférica y mala adaptación a la oscuridad, lo que en algunos niños produce miedo a permanecer en la oscuridad. La disfunción retiniana se pone de manifiesto en el electroretinograma. Los signos oftalmoscópicos son menos llamativos que los hallazgos electrofisiológicos, y generalmente se restringen a ligeros cambios en el epitelio pigmentario retiniano [25]. La retinopatía es más leve en el SH atenuado que en el grave [3].

Se han descrito algunos casos de papiledema crónico sin hipertensión intracraneal en el SH atenuado [26,27], quizá debido al depósito de glucosaminoglucanos en la esclerótica, con compresión del nervio óptico a nivel intraescleral. Young y Harper [12] lo aprecian en 6 de 10 pacientes que examinaron con SH atenuado. El edema del nervio óptico puede preceder al desarrollo de atrofia óptica [27].

Se recomienda realizar revisiones oftalmológicas seriadas, incluyendo la medida de la presión intraocular [4]. Un electroretinograma periódico puede objetivar la presencia y gravedad de la retinopatía.

AUDICIÓN

La hipoacusia es muy frecuente tanto en el SH grave como en el atenuado [3,11,12]. Distintos factores contribuyen a la hipoacusia: otitis de repetición, disostosis de los osículos del oído me-

dio, cicatrices de la membrana timpánica y anomalías del oído interno [3,4]. Inicialmente hay una sordera de conducción, y con la edad se suma un componente neurosensible [28,29], más frecuente en el SH grave [30]. Muchos adultos con SH atenuado presentan una hipoacusia mixta moderada o grave.

El control audiológico debe ser periódico y el manejo de los trastornos auditivos y otológicos, precoz y agresivo para permitir un óptimo desarrollo del lenguaje. Muchos pacientes con SH necesitan drenajes transtimpánicos y adenoidectomía, y en algunos son beneficiosos los audífonos.

SÍNTOMAS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Neuropatía periférica: síndrome del túnel carpiano (STC)

La compresión de nervios periféricos se produce con mucha frecuencia en las mucopolisacaridosis (sobre todo, I, II y VI) por el depósito de glucosaminoglucanos y la displasia ósea. El STC se produce por la compresión del nervio mediano a su paso por la muñeca, debido al engrosamiento del retináculo flexor. Probablemente la causa más frecuente de STC en la niñez son las mucopolisacaridosis [31].

El STC se manifiesta tanto en el SH grave como en el atenuado. Los síntomas específicos de compresión del nervio mediano, como dolor, parestesias o debilidad, son raros en los niños con STC secundario a mucopolisacaridosis, aunque son más frecuentes en los niños con SH [32,33]. El comienzo con frecuencia es insidioso, y los síntomas pueden estar enmascarados por la displasia esquelética y la rigidez articular, por lo que el diagnóstico de STC puede retrasarse si no se realizan estudios neurofisiológicos adecuados. Algunos pacientes no aprecian los síntomas (sobre todo, los más jóvenes o con afectación intelectual) y son los padres o los fisioterapeutas los que observan de forma casual que sacuden la mano o se la morderían, o bien presentan más torpeza en la motricidad fina. En la serie de Haddad et al [33], todos los pacientes con SH mayores de 2 años tenían síntomas de STC. Habitualmente se aprecia atrofia pulpar y de la eminencia tenar, debilidad del pulgar y disminución de la sudoración, y con menos frecuencia, alteración de la sensibilidad superficial y cambios tróficos [33]. A medida que la compresión avanza hay un déficit funcional del pulgar que puede ser muy discapacitante.

Un diagnóstico adecuado comienza con la recogida de los síntomas clínicos descritos por el paciente y por sus padres y cuidadores, así como la evaluación cuidadosa de los signos clínicos compatibles, incluyendo una evaluación del nivel funcional (se valoran habilidades manuales con dificultad creciente), y el examen de signos característicos (atrofias, debilidad de la ab-

ducción y oposición digital, alteración de la sensibilidad y cambios tróficos) [33]. El diagnóstico se confirma con el estudio electrofisiológico sistematizado con examen de la conducción sensitiva y motora del nervio mediano.

La descompresión quirúrgica del nervio mediano produce una mejoría clínica en la mayoría de los pacientes con STC, pero la mejoría electrofisiológica es variable [33-35]. Esto podría deberse a que en algunos pacientes existe un daño grave del nervio previo a la cirugía. La mejor recuperación neurofisiológica de los casos más leves respalda el diagnóstico y el tratamiento precoces. El STC puede recurrir tras la cirugía. Se recomienda fisioterapia continuada después de la intervención para ayudar a mantener la mejoría funcional de la mano [33].

La descompresión también puede ser eficaz en las formas graves, aunque debe individualizarse su indicación, valorando el estado clínico del paciente y su riesgo quirúrgico.

La experiencia obtenida de pacientes con SH sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos indica que, si bien se produce una mejoría inicial en la movilidad articular, muchos pacientes desarrollan un STC que mejora con cirugía [36,37]. Es probable que los pacientes con SH en tratamiento con idursulfasa todavía estén en riesgo de desarrollar STC.

Puede haber síntomas de atrapamiento de otros nervios periféricos como el cubital, con parestesias del cuarto y quinto dedo y debilidad de los músculos intrínsecos de la mano [38-40].

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en el SH grave y moderado. En el SH grave, la alteración cognitiva progresiva y los trastornos de conducta protagonizan el período de neurodegeneración. La hipoacusia y el STC son manifestaciones frecuentes tanto en el SH grave como en el atenuado. El diagnóstico precoz y el tratamiento sintomático agresivo y temprano parecen mejorar el pronóstico de algunas complicaciones (hipoacusia, hidrocefalia, compresión medular, STC). En la RM craneal son comunes las alteraciones, tanto en el SH grave como en el atenuado. Los estudios presentan resultados heterogéneos, que en la actualidad impiden ofrecer una clara correlación de las alteraciones con la clínica.

Un estudio pormenorizado y sistematizado de los pacientes con SH permitirá un diagnóstico más precoz de las complicaciones y un tratamiento sintomático más eficaz, mejorando así el pronóstico.

En algunos países, el tratamiento enzimático sustitutivo precoz y generalizado probablemente cambiará el curso natural de los síntomas neurológicos de muchos pacientes con SH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J; HOS investigators. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med* 2008; 10: 508-16.
2. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 2008; 121: e377-86.
3. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly W, Childs B, Kinzler KW, et al, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-54.
4. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 267-77.
5. Wraith JE, Cooper A, Thornley M, Wilson PJ, Nelson PV, Morris CP, et al. The clinical phenotype of two patients with a complete deletion of the iduronate-2-sulphatase gene (mucopolysaccharidosis II-Hunter syndrome). *Hum Genet* 1991; 87: 205-6.
6. Timms KM, Bondeson ML, Ansari-Lari MA, Lagerstedt K, Muzny DM, Dugan-Rocha SP, et al. Molecular and phenotypic variation in patients with severe Hunter syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 479-86.
7. Yatziv S, Erickson RP, Epstein CJ. Mild and severe Hunter syndrome (MPS II) within the same sibships. *Clin Genet* 1977; 11: 319-26.
8. Young ID, Harper PS, Archer IM, Newcombe RG. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 1. Heterogeneity. *J Med Genet* 1982; 19: 401-7.
9. Young ID, Harper PS, Newcombe RG, Archer IM. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 2. Differences between the mild and severe forms. *J Med Genet* 1982; 19: 408-11.
10. Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horowitz

- D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr Suppl* 2007; 96: 63-70.
11. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 1983; 25: 481-9.
 12. Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child* 1982; 57: 828-36.
 13. Ballenger CE, Swift TR, Leshner RT, El Gammal TA, McDonald TF. Myelopathy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Ann Neurol* 1980; 7: 382-5.
 14. Vinchon M, Cotten A, Clarisse J, Chiki R, Christiaens JL. Cervical myelopathy secondary to Hunter syndrome in an adult. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1402-3.
 15. Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter's syndrome (mucopolysaccharidosis type II). *Clin Radiol* 1996; 51: 719-23.
 16. O'Brien DP, Cowie RA, Wraith JE. Cervical decompression in mild mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 87-90.
 17. Kulkarni MV, Williams JC, Yeakley JW, Andrews JL, McArdle CB, Narayana PA, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of the cranio-cervical manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Magn Reson Imaging* 1987; 5: 317-23.
 18. Shimoda-Matsubayashi S, Kuru Y, Sumie H, Ito T, Hattori N, Okuma Y, et al. MRI findings in the mild type of mucopolysaccharidosis II (Hunter's syndrome). *Neuroradiology* 1990; 32: 328-30.
 19. Lee C, Dineen TE, Brack M, Kirsch JE, Runge VM. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 1285-92.
 20. Shinomiya N, Nagayama T, Fujioka Y, Aoki T. MRI in the mild type of mucopolysaccharidosis II (Hunter's syndrome). *Neuroradiology* 1996; 38: 483-5.
 21. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology* 2004; 46: 666-72.
 22. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, Schuch A, Azevedo AC, Vieira T, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology* 2007; 69: 917-24.
 23. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, Schuch A, Puga AC, Pinto LL, et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1029-33.
 24. Gabrielli O, Polonara G, Regnicolo L, Petroni V, Scarabino T, Coppa GV, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. *Am J Med Genet* 2004; 125: 224-31.
 25. Caruso RC, Kaiser-Kupfer MI, Muenzer J, Ludwig IH, Zasloff MA, Mercer PA. Electroretinographic findings in the mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology* 1986; 93: 1612-6.
 26. Beck M, Cole G. Disc oedema in association with Hunter's syndrome: ocular histopathological findings. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 590-4.
 27. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology* 1990; 97: 1445-9.
 28. Peck JE. Hearing loss in Hunter's syndrome; mucopolysaccharidosis II. *Ear Hear* 1984; 5: 243-6.
 29. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 589-95.
 30. Cho YS, Kim JH, Kim TW, Chung SC, Chang SA, Jin DK. Otologic manifestations of Hunter syndrome and their relationship with speech development. *Audiol Neurootol* 2008; 13: 206-12.
 31. Van Meir N, De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children. *Acta Orthop Belg* 2003; 69: 387-95.
 32. Norman-Taylor F, Fixsen JA, Sharrard WJ. Hunter's syndrome as a cause of childhood carpal tunnel syndrome: a report of three cases. *J Pediatr Orthop B* 1995; 4: 106-9.
 33. Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 576-82.
 34. Wraith JE, Alani SM. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Arch Dis Child* 1990; 65: 962-3.
 35. Van Heest AE, House J, Krivit W, Walker K. Surgical treatment of carpal tunnel syndrome and trigger digits in children with mucopolysaccharide storage disorders. *J Hand Surg [Am]* 1998; 23: 236-43.
 36. Field RE, Buchanan JA, Coppemans MG, Aichroth PM. Bone-marrow transplantation in Hurler's syndrome. Effect on skeletal development. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 975-81.
 37. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 2004; 24: 97-101.
 38. Karpatis G, Carpenter S, Eisen AA, Wolfe LS, Feindel W. Multiple peripheral nerve entrapments. An unusual phenotypical variant of the Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II) in a family. *Arch Neurol* 1974; 31: 418-22.
 39. Swift TR, McDonald TF. Peripheral nerve involvement in Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II). *Arch Neurol* 1976; 33: 845-6.
 40. Schulze Frenking G, Miebach E, Beck M. An unusual symptom of the nervous system in mucopolysaccharidoses. VIII International Symposium on Lysosomal Storage Disorders. París, Francia, 18-19 de abril de 2008.

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF HUNTER SYNDROME

Summary. Introduction. *Mucopolysaccharidosis type II, or Hunter syndrome, often presents neurological manifestations. This study examines the differences between severe and mild Hunter syndrome and between central and peripheral nervous system as well as auditory and visual manifestations; it also looks at the alterations observed in magnetic resonance imaging of the head. Development. The difficulties involved in distinguishing between severe and mild forms of Hunter syndrome, above all in the 'intermediate' phenotypic forms, are also discussed. The study also reports the most notable clinical manifestations and the diagnostic and therapeutic management of the cognitive and behavioural disorders, hydrocephalus, epileptic seizures, spinal cord compression, visual and hearing disorders, and carpal tunnel syndrome. Finally, the limited, heterogeneous findings from magnetic resonance imaging of the head are analysed. Conclusions. In severe Hunter syndrome, the lead factors during the period of neurodegeneration are cognitive disorders and conduct disorders. Hypoacusis and carpal tunnel syndrome are frequent in both severe and mild Hunter syndrome. Some complications (hypoacusis, hydrocephalus, spinal cord compression, carpal tunnel syndrome) offer a better prognosis if they are detected and treated at an early stage. Currently there is no clear correlation between neuroimaging alterations and the clinical features. Systematic study and monitoring, together with early symptomatic and enzyme treatment are likely to change the natural history of many patients with Hunter syndrome. [REV NEUROL 2008; 47 (Supl 2): S9-13]*

Key words. Carpal tunnel syndrome. Cognitive compromise. Conduct disorders. Enzyme replacement therapy. Epileptic seizures. Hunter syndrome. Hydrocephalus. Hypoacusis. Mucopolysaccharidosis II. Myelopathy. Ocular disorder.