Felippe Borlot

Avaliação neurológica e de neuroimagem em
pacientes com mucopolissacaridoses

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Pediatria

Orientador : Profa. Dra. Chong Ae Kim

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

SÃO PAULO

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Borlot, Felipe

Avaliação neurológica e de neuroimagem em pacientes com
mucopolissacaridoses / Felipe Borlot. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientadora: Chong Ae Kim.

Descritores: 1.Mucopolissacaridoses 2.Exame neurológico 3.Neuroimagem
4.Fossa craniana média 5.Articulação atlantoaxial 6.Terapia de reposição de
enzimática

USP/FM/DBD-274/14

Dedicatória

“Se de alguma forma os pacientes com Mucopolissacaridoses puderem obter melhorias em sua qualidade de vida por meio deste trabalho, sentir-me-ei realizado e minha missão estará cumprida. A eles dedico todo o esforço aqui empenhado”

Agradecimentos

À querida Prof. Dra. Chong Ae Kim, com minha profunda admiração pelos seu imensurável conhecimento e otimismo em todas as situações compartilhadas. Foi não somente minha orientadora, mas também a maior incentivadora à realização deste trabalho. Meus sinceros e eternos agradecimentos.

À Prof. Dra. Maria Joaquina Marques-Dias, pela sua incansável primazia com o bem estar dos nossos pacientes, foi alicerce inigualável na minha formação como Neurologista. Seus valiosos ensinamentos jamais serão esquecidos.

À Dra. Paula Ricci Arantes, pelo companheirismo e amizade ao longo de toda esta jornada. Com responsabilidade e muita paciência, seus conhecimentos e dedicação foram fundamentais à interpretação dos exames de ressonância magnética.

Aos Dr. Caio Robledo Quaio, pelas valiosas contribuições aos artigos científicos resultantes deste trabalho.

Ao Dr. Francisco José da Silva Franco, à Dra. Tatiana Malheiros Assumpção, ao Dr. Charles Marques Lourenço e ao Dr. Israel Gommy, por compartilharem e discutirem detalhes de cada paciente participante deste estudo, sempre com o objetivo de oferecer o melhor possível a eles.

A todos os médicos da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e aos médicos assistentes da Unidade de Neuropediatria do Instituto da Criança, por contribuírem de alguma forma com a minha formação na Neurologia; em especial, agradeço à Dra. Samira Luisa Apóstolos-Pereira pelo papel marcante como médica preceptora no meu primeiro ano da Neurologia.

Ao Prof. Dr. Fernando Norio Arita e à Prof. Dra. Gilda Porta, pelas contribuições valiosas na qualificação desta dissertação, juntamente à Prof. Dra. Maria Joaquina Marques-Dias.

À bibliotecária do Instituto da Criança Mariza Kazue, por demonstrar sempre competência, simpatia e disponibilidade em me auxiliar.

Aos amigos da Equipe DFV Neuro, do Laboratório Spina França e do Serviço de Neurologia do Hospital Santa Marcelina, por toda confiança depositada no meu trabalho, sendo grandes incentivadores da minha carreira profissional.

Aos meus padrinhos, colegas e professores Dra. Vera Lúcia Ferreira Vieira e Dr. Marcelo Ramos Muniz, semeadores de grande conhecimento neurológico, com amizade inabalável, carinho ímpar e empolgação inigualável.

Aos meus pais, Matheus e Irene, à minha irmã Flávia, meu cunhado Sávio, meus sobrinhos Matheus e Gabriela, por serem grandes incentivadores da minha carreira como médico, demonstram sempre muito orgulho e confiança em todos os caminhos por mim escolhidos até hoje, não importando quão distante eu esteja.

À minha melhor metade (*“my better half”*), Camila Catherine Henriques de Aquino, que me ensinou que o amor se constrói a cada dia pela admiração e respeito, dos gestos mais simples do convívio familiar às grandes conquistas pessoais e profissionais.

“É loucura odiar todas as rosas porque uma delas te espetou. Entregar todos os seus sonhos porque um não se realizou, desistir de todos os esforços porque um fracassou. É loucura condenar todas as amizades porque uma delas te traiu, descrer de todo amor porque um foi infiel. É loucura jogar fora todas as chances de ser feliz porque uma das tentativas não deu certo. Sempre há uma nova chance, uma nova amizade, uma nova força. Para todo fim, um recomeço”

Antoine de Saint-Exupéry

Normatização adotada

Esta dissertação esta de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento dessa publicação:

Referências – adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journal indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	2
1.1 AS MUCOPOLISSACARIDOSES	2
1.2 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NAS MUCOPOLISSACARIDOSES	8
1.2.1 MPS I ou Síndrome de Hurler, Hurler-Scheie, e Scheie	8
1.2.2 MPS II ou Síndrome de Hunter	10
1.2.3 MPS III ou Síndrome de Sanfilippo (A, B, C e D)	12
1.2.4 MPS IV ou Síndrome de Morquio (A e B)	13
1.2.5 MPS VI ou Síndrome de Maroteaux-Lamy	13
1.2.6 MPS VII ou Síndrome de Sly	14
1.2.7 MPS IX ou Síndrome de Natowicz	15
1.3 ACHADOS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NAS MUCOPOLISSACARIDOSES	15
1.4 JUSTIFICATIVA	19
2 OBJETIVOS	22
3 MÉTODOS	24
3.1 AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA	25
3.2 AVALIAÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	26
4 RESULTADOS	29
4.1 DADOS GERAIS	29
4.2 AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA	30
4.2.1 Pacientes com MPS tipo I	30
4.2.2 Pacientes com MPS tipo II	32

4.2.3 Pacientes com MPS tipo IV.....	34
4.2.4 Pacientes com MPS tipo VI.....	37
4.3 AVALIAÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO.....	43
4.3.1 Pacientes com MPS tipo I.....	43
4.3.2 Pacientes com MPS tipo II.....	44
4.3.3 Pacientes com MPS tipo IV.....	47
4.3.4 Pacientes com MPS tipo VI.....	49
4.4 AVALIAÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA COLUNA VERTEBRAL.....	53
4.4.1 Pacientes com MPS tipo I.....	53
4.4.2 Pacientes com MPS tipo II.....	54
4.4.3 Pacientes com MPS tipo IV.....	56
4.4.4 Pacientes com MPS tipo VI.....	60
5 DISCUSSÃO.....	67
6 CONCLUSÕES.....	81
7 ANEXOS.....	84
7.1 APROVAÇÃO DA CAPPESQ.....	84
7.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	85
7.3 TESTE DO DESENVOLVIMENTO DE DENVER.....	88
8 REFERÊNCIAS.....	90
APÊNDICES.....	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cm	centímetros
DS	Dermatan sulfato
DVP	Derivação ventrículo-peritoneal
EIM	Erros inatos do metabolismo
FLAIR	Do inglês, “ <i>Fluid Acquisition Inversion Recovery</i> ”
GAG	Glicosaminoglicana
GAGs	Glicosaminoglicanas
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIC	Hipertensão intracraniana
HS	Heparan sulfato
Hz	Do Sistema Internacional de Unidades, hertz (ciclos por segundo)
Ind	Independente
i.e.	Do latim “ <i>id est</i> ”, em português “isto é”.
LCR	Líquido cefalorraquidiano
mm	milímetros
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
MPS	Mucopolissacaridose
MPSs	Mucopolissacaridoses
MRC	Do inglês, “ <i>Medical Research Council</i> ”
PAS	Do inglês, “ <i>Periodic acid-Schiff</i> ” ou ácido periódico-Schiff
PC	Perímetro cefálico
PCs	Perímetros cefálicos

QS	Queratan sulfato
Rel D	Relativamente dependente
RM	Ressonância Magnética
SPGR	Do inglês, <i>"Spoiled Gradient Recalled"</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tot D	Totalmente dependente
TRE	Terapia de Reposição Enzimática
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DAS MUCOPOLISSACARIDOSES.....	20
---	-----------

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DADOS DEMOGRÁFICOS, AVALIAÇÃO CLÍNICA E EXAME NEUROLÓGICO	41
TABELA 2 – DEMAIS ACHADOS CLÍNICOS RELEVANTES DOS PACIENTES COM MPS TIPO I E II.....	42
TABELA 3 – ALTERAÇÕES DO CRÂNIO VISUALIZADAS PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	52
TABELA 4 – ALTERAÇÕES MEDULARES DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E SEUS POSSÍVEIS FATORES ETIOPATOGÊNICOS	64
TABELA 5 – ALTERAÇÕES ÓSTEO-ARTICULARES E DEGENERATIVAS VISUALIZADAS PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	65

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO DO PACIENTE 3 - MPS TIPO II	46
FIGURA 2 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO DO PACIENTE 4 - MPS TIPO II	47
FIGURA 3 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO DOS PACIENTES 10 E 11 - MPS TIPO IV.....	48
FIGURA 4 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO DOS PACIENTES 16 E 18 - MPS TIPO VI.....	50
FIGURA 5 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO DO PACIENTE 16 - MPS TIPO VI.....	51
FIGURA 6 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO CRÂNIO DO PACIENTE 19 - MPS TIPO VI	51
FIGURA 7 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA COLUNA DOS PACIENTES 1 E 5 - MPS TIPOS I E II	55
FIGURA 8 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA COLUNA DOS PACIENTES 11 E 12 - MPS TIPO IV.....	57
FIGURA 9 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA COLUNA NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO DO PACIENTE 10 - MPS TIPO IV	59
FIGURA 10 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA COLUNA NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO DO PACIENTE 10 - MPS TIPO IV	60
FIGURA 11 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA COLUNA DO PACIENTE 19 - MPS VI	62
FIGURA 12 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DA COLUNA DO PACIENTE 16 - MPS VI	63

RESUMO

Borlot F. **Avaliação neurológica e de neuroimagem em pacientes com mucopolissacaridoses** [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPSs) são doenças de depósito lisossômico causadas por deficiências enzimáticas envolvidas na degradação das glicosaminoglicanas. Pode haver acúmulo de dermatan sulfato, heparan sulfato, queratan sulfato e ácido hialurônico. Existem sete tipos de MPSs causados por onze deficiências enzimáticas; as manifestações clínicas são multissistêmicas e progressivas, sendo o quadro neurológico amplo. Atualmente, não há evidências da ação da terapia de reposição enzimática (TRE) sobre os sintomas neurológicos. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi descrever a diversidade das manifestações neurológicas e as alterações de neuroimagem numa amostra de pacientes com MPSs. **Métodos:** Vinte pacientes foram incluídos no protocolo de avaliação clínica e de neuroimagem. Os estudos de ressonância magnética (RM) do crânio e da coluna foram realizados em aparelhos de 1,5 Tesla. **Resultados:** Dentre os 20 pacientes, dois pacientes apresentavam MPS I (10%), três MPS II (15%), nove MPS IV (45%) e seis MPS VI (30%). As idades no momento da avaliação neurológica variaram de três a 26 anos (média: $12,5 \pm 6,1$), e 13 pacientes (65%) eram do sexo masculino. Os pacientes com MPSs tipo I e II apresentaram uma ampla diversidade clínica, desde casos oligossintomáticos com exame neurológico normal até um atraso significativo do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), alterações cognitivas, motoras e sensitivas. Os exames de RM dos pacientes com MPSs I e II evidenciaram: espessamento da díploe, alargamento dos espaços perivasculares, dilatação ventricular e comprometimento da substância branca. Compressão medular foi observada em apenas um paciente com MPS I e em nenhum paciente MPS II; entretanto, alterações degenerativas da coluna estiveram presentes em todos os pacientes com MPSs I e II. Dos nove pacientes com MPS IV, dois apresentaram atraso do DNPM; em todos os pacientes encontramos déficits motores e seis apresentaram alterações de sensibilidade profunda. A neuroimagem do crânio evidenciou alterações da substância branca em dois pacientes; na coluna, oito pacientes com MPS IV apresentaram sinais de compressão medular. Subluxação atlanto-axial foi vista em seis pacientes; estenose do canal e lipomatose epidural também contribuíram para compressão medular. Três pacientes apresentaram dois níveis distintos de compressão. Nos pacientes com MPS VI, a cognição esteve preservada e anormalidades sutis ao exame físico foram observadas tais como alterações dos reflexos e da sensibilidade profunda. Além das alterações clássicas descritas em outros tipos de MPSs, as RMs dos pacientes com MPS VI evidenciaram alterações morfológicas dos diâmetros do crânio e da fossa média. Mesmo apresentando força muscular normal, todos os pacientes com MPS VI apresentaram algum grau de compressão medular. Em quatro

pacientes encontramos subluxação atlanto-axial e em três estenose do canal medular. **Conclusões:** A heterogeneidade clínica e de neuroimagem foram marcantes nos pacientes com MPSs tipos I e II. Nos pacientes com MPS IV, os achados clínicos e de neuroimagem reforçam o comprometimento primário do sistema nervoso central além dos efeitos secundários da doença sobre a medula. Em relação à MPS VI, apesar do exame clínico mostrar alterações sutis, o comprometimento do neuroeixo foi um achado universal pela neuroimagem, demonstrando a necessidade de seguimento radiológico mesmo em pacientes oligossintomáticos.

Descritores: Mucopolissacaridoses, avaliação neurológica, ressonância magnética, fossa média, subluxação atlanto-axial, terapia de reposição enzimática.

SUMMARY

Borlot F. **Neurologic assessment and neuroimaging analysis of patients with mucopolysaccharidosis** [dissertation]. Sao Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014”.

Introduction: Mucopolysaccharidosis (MPS) are lysosomal storage disorders caused by glycosaminoglycans enzymatic catabolism deficiencies, leading to mucopolysaccharides deposition. There are seven distinct types of MPS with eleven possible enzyme defects, which may result in accumulation of dermatan sulfate, heparan sulfate, queratan sulfate, and hyaluronic acid. MPS are progressive and multisystemic with broad neurological presentation. Currently, there is no evidence of neurological improvement in patients under enzymatic replacement therapy (ERT). **Objective:** The aim of this study was to describe the variety of neurological manifestations and neuroimaging abnormalities in MPS patients. **Methods:** Twenty patients were enrolled in the clinical and MRI protocol. Brain and spinal cord MRI were performed in 1.5 Tesla machines. **Results:** Amongst the 20 patients, two had diagnosis of MPS I (10%), three had MPS II (15%), nine had MPS type IV (45%), and six had MPS type VI (30%). The ages at the moment of the neurological evaluation ranged between three and 26 years-old (mean $12,5 \pm 6,1$), and 13 patients (65%) were male. Clinical findings in patients with MPS I and II ranged from an unremarkable neurologic examination to severe milestones delay, cognitive, motor, and sensitive impairments. Brain neuroimaging features in patients with MPS I and II were: thickness of the diploe, enlarged perivascular spaces, hydrocephalus, and white matter abnormalities. Although only one MPS I patient and in none of the MPS II patients exhibited spinal cord compression, vertebrae degenerative abnormalities were present in all MPS I and MPS II patients. Among the nine MPS IV patients, two had delayed milestones, all of them had motor deficits; six presented impairment of deep sensations. Neuroimaging of patients with MPS IV showed white matter abnormalities in two and spinal cord compression in eight patients, with three of them presenting two levels of spinal cord compression. The main mechanism of compression was atlantoaxial subluxation; in addition, other abnormalities such as spinal stenosis and epidural lipomatosis also contributed to spinal cord compression in MPS IV. In patients with MPS VI the cognition was spared, but sensory exam and deep tendon reflex were mildly abnormal. Other than classical brain MRI abnormalities, patients with MPS type VI also presented with changes in the middle cranial fossa and increased anteroposterior skull diameter. Even though all six patients with MPS VI presented normal muscle power, all of them had some degree of spinal cord compression; four patients had atlantoaxial subluxation and three had spinal stenosis. **Conclusions:** Clinical and neuroimaging heterogeneity was remarkable in patients with MPS types I and II. Our findings in patients with MPS IV support the primary central nervous system impairment in these patients, in addition to secondary effects of the disease in the spinal cord; we were able to

better understand the underlying spinal cord compression mechanisms in MPS. Although clinical abnormalities were not meaningful in patients with MPS VI, they presented significant MRI abnormalities. Routine assessments including neurologic examination and spinal cord MRI is extremely valuable in MPS patients.

Descriptors: Mucopolysaccharidosis, neurologic assessment, magnetic resonance imaging, cranial middle fossa, atlantoaxial subluxation, enzymatic replacement therapy.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 As mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses (MPSs) são doenças de depósito lisossômico causadas por deficiências enzimáticas envolvidas na degradação das glicosaminoglicanas (GAGs) (Muenzer 2004). As GAGs, por sua vez, são componentes da matriz extracelular distribuídas pelos mais diversos tecidos (Aumailley and Gayraud 1998). Nas MPSs, o depósito intracelular das GAGs ocorre na maioria das células, ocasionando disfunções celulares e teciduais nos diferentes órgãos (Muenzer 2004). O catabolismo das GAGs pode ser bloqueado isoladamente ou em combinações, podendo ocorrer o acúmulo das seguintes GAGs: dermatan sulfato (DS), heparan sulfato (HS), queratan sulfato (QS), e o ácido hialurônico (Tomatsu et al. 2013).

Embora cada tipo de mucopolissacaridose (MPS) apresente uma deficiência enzimática específica, existe uma sobreposição de características clínicas entre os diversos tipos de MPSs, sendo o comprometimento multissistêmico crônico e de forma progressiva uma característica comum à maioria dos tipos. Anormalidades faciais, disostose múltipla e organomegalia também são frequentemente observados nos diferentes tipos de MPSs (Kliegman and Muenzer 2005). Os sete tipos de MPSs são causados por onze deficiências enzimáticas conhecidas. Nos tipos III, quatro deficiências enzimáticas distintas podem ocasionar o acúmulo de HS; no tipo IV, duas deficiências enzimáticas distintas levam ao acúmulo de QS. Nos tipos I, II, VI e VII pode haver uma variabilidade clínica significativa, com diferentes formas de apresentação e evolução da doença. O **quadro 1** mostra os diversos tipos de MPSs, as deficiências enzimáticas que levam ao acúmulo das GAGs, além das

mutações nos genes e sua localização cromossômica específica para cada tipo de MPS (Tomatsu et al. 2013).

Estudos incluindo todos os tipos de MPSs em diferentes grupos populacionais na Irlanda do Norte, em British Columbia no Canadá, e na Austrália Ocidental mostram uma incidência de um caso para cada 25000 a 52000 nascimentos (Lowry et al. 1990; Nelson 1997; Applegarth et al. 2000; Nelson et al. 2003). No Brasil, foram registrados 249 pacientes vivos com diagnóstico confirmado de MPS em 2009, sendo o tipo II o mais prevalente, seguido, respectivamente, pelos tipos I, VI, III, IV e VII (Vieira et al. 2008).

O diagnóstico das MPSs é realizado inicialmente através da excreção urinária das GAGs como triagem, e posteriormente, por meio de ensaios enzimáticos específicos em cultura de fibroblastos ou leucócitos, sendo possível estabelecer o diagnóstico específico de um determinado tipo. A documentação da deficiência enzimática específica é fundamental para a confirmação da suspeita clínica (Muenzer 2004).

O padrão de transmissão genética é autossômico recessivo para todos os tipos, exceto para a MPS tipo II. Neste, o padrão de herança é recessiva ligada ao cromossomo X (Muenzer 2004).

Diferentes mutações foram identificadas nos genes responsáveis pela síntese proteica das enzimas deficitárias específicas para cada fenótipo. Muitos pacientes são heterozigotos compostos para alelos raros, e o fenótipo não pode ser predito em relação à maioria das mutações (Kliegman and Muenzer 2005). Entretanto, o estudo molecular é importante para a identificação de portadores, para o aconselhamento genético, além do diagnóstico pré-natal (Giugliani 2012).

Geralmente, a partir da apresentação clínica inicial, podemos prever o tipo de MPS dos pacientes antes mesmo da confirmação bioquímica por meio da dosagem enzimática. Os pacientes tipo I, II e VII apresentam-se com síndrome dismórfica; os pacientes tipo III geralmente apresentam-se com distúrbios comportamentais graves e comprometimento cognitivo; nos tipos IV e VI, geralmente encontramos displasia esquelética, dismorfismos moderados e inteligência preservada (Wraith 1995). O tipo VII é o único tipo de MPS que pode apresentar manifestações clínicas desde o período neonatal.

A MPS I ocorre pela deficiência da enzima α -L-iduronidase, codificada pelo gene *IDUA*. De acordo com o grau da deficiência enzimática, e consequentemente com a gravidade da apresentação clínica, a MPS I subdivide-se em três formas: Hurler (MPS I H), Hurler-Scheie (MPS I HS) e Scheie (MPS I S). As manifestações mais frequentemente encontradas pelo acúmulo de DS e HS são: fácies peculiar, opacificação das córneas, macroglossia, perda auditiva progressiva, cardiopatia, infecções respiratórias de repetição, apneia obstrutiva durante o sono, hepatoesplenomegalia, hérnias inguinais e umbilical, disostoses múltiplas com limitações na movimentação das articulações, gibosidades e declínio cognitivo progressivo (Pastores et al. 2007).

O fenótipo Hurler é o mais grave, com sintomas surgindo logo após o nascimento e progressão rápida da doença. Pacientes não tratados geralmente falecem nos primeiros dez anos de vida devido a falência cardiorespiratória. O fenótipo Hurler-Scheie apresenta as mesmas complicações clínicas, porém com uma velocidade de progressão mais lenta quando comparado ao fenótipo Hurler. Os pacientes Hurler-Scheie têm pouco ou nenhum comprometimento cognitivo e eles falecem geralmente na segunda ou na terceira décadas de vida. O fenótipo Scheie é o mais brando, geralmente com inteligência preservada e expectativa de vida alcançando à idade adulta. As diferenças na

gravidade da apresentação clínica ocorrem principalmente por diferenças entre as mutações que permitem atividade residual da enzima α -L-iduronidase em alguns pacientes (Kakkis et al. 2001).

A MPS II, ou síndrome de Hunter, ocorre por mutações no gene *IDS* que comprometem a produção da enzima iduronato-2-sulfatase, ocorrendo, assim como na MPS I, o acúmulo de DS e HS. Por este motivo, a apresentação clínica é muito semelhante à MPS I, com fácies peculiar em graus variáveis, hepatoesplenomegalia, obstrução de vias aéreas superiores, comprometimento cardíaco e pulmonar, deformidades articulares, e comprometimento neurológico progressivo em alguns pacientes (Martin et al. 2008). Entretanto, diferentemente dos pacientes MPS I, nos pacientes com MPS II não há opacificação das córneas (Vijay and Wraith 2005). Outros achados bastantes comuns nestes pacientes são: otites de repetição, perda auditiva progressiva, atrofia do nervo óptico, displasia retiniana, alterações dentárias, hipertrofia gengival, hérnias inguinais e umbilical, hirsutismo e manchas mongólicas (Neufeld and Muenzer 2001). Assim como nas diferentes formas de apresentação da MPS I, os pacientes com MPS II podem apresentar uma grande variabilidade na gravidade das manifestações clínicas, com sobrevida além dos 70 anos de idade em indivíduos oligossintomáticos pertencentes a uma mesma família (Quaio et al. 2012). Entretanto, nas formas graves da doença, o comprometimento neurológico e cardíaco pode reduzir a expectativa de vida para menos de dez anos de idade (Young and Harper 1982; 1983).

Na síndrome de Sanfilippo ou MPS III existe uma grande variabilidade bioquímica com quatro possíveis defeitos enzimáticos; entretanto, os pacientes apresentam manifestações clínicas semelhantes entre si. Nas quatro formas, ocorre o depósito de HS e as enzimas deficientes respectivamente nos subtipos A, B, C e D são: Heparan N-sulfatase, α -N-acetilglicosaminidase, α -

glicosamina- acetiltransferase, N-acetilglicosamina 6-sulfatase (Neufeld and Muenzer 2001).

A característica clínica marcante da MPS III é o comprometimento cognitivo grave associado às diversas alterações comportamentais e alterações somáticas leves. As manifestações clínicas geralmente surgem entre o primeiro e o sexto ano de vida, com atraso da linguagem, hiperatividade, agressividade e deficiência intelectual grave (Valstar et al. 2010). As alterações sistêmicas consistem em infecções recorrentes de vias aéreas surgem nos primeiros anos de vida, discreta opacidade das córneas, sinófre, mãos em garra, visceromegalia leve, disostoses articulares com rigidez leve, hipertrofia do septo cardíaco, e diarreia recorrente. A expectativa de vida para a maioria destes pacientes chega a segunda ou terceira décadas de vida, porém alguns sobrevivem até a quinta ou sexta décadas (Valstar et al. 2010).

A síndrome de Morquio ou MPS IV caracteriza-se por displasia esquelética grave ocasionando baixa estatura. Os pacientes também podem apresentar opacidade leve das córneas. Duas mutações genéticas distintas nos genes *GALNS* e *GLB1* ocasionam respectivamente os subtipos A e B da doença. Ambos subtipos A e B apresentam acúmulo intracelular de QS e manifestações clínicas semelhantes. Diferentemente das outras formas de MPS, os pacientes com MPS IV classicamente apresentam inteligência normal (Nelson and Thomas 1988; Baker et al. 1993). Geralmente os primeiros sintomas são observados após o primeiro ano de vida e, apesar da variabilidade das manifestações clínicas, os pacientes dificilmente sobrevivem até o final da segunda ou terceira décadas de vida (Montaño et al. 2008).

A MPS VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy ocorre por acúmulo de DS devido à deficiência da enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, também conhecida como Aril sulfatase B. A apresentação clínica, tempo de progressão

e gravidade do sintomas podem variar bastante (Solanki et al. 2012); duas formas de curso da doença são descritas: progressão rápida e progressão lenta. Na primeira, os sinais clínicos surgem no primeiro ano de vida e os pacientes geralmente sobrevivem até a adolescência ou a terceira décadas de vida. Na forma lentamente progressiva, os pacientes chegam a sobreviver até a quinta década de vida. A apresentação clínica típica caracteriza-se por desaceleração do crescimento com deformidades esqueléticas e articulares, fácies peculiar com dismorfismos semelhantes à MPS tipo I e obstrução de vias aéreas superiores com infecções de repetição. Na evolução da doença, os pacientes apresentam comprometimento cardíaco e pulmonar, limitações físicas importantes, além da perda auditiva e limitação visual por opacidade corneana e glaucoma (Wraith 1995; Giugliani et al. 2007).

A síndrome de Sly ou MPS tipo VII é o único tipo de MPS que pode apresentar-se desde o período neonatal, visto que todos em todos os outros tipos de MPS as alterações somáticas tornam-se perceptíveis após os seis meses de vida. Os pacientes com síndrome de Sly apresentam-se semelhantes ao fenótipo MPS I H: fácies peculiar, opacidade das córneas, hérnias inguinais e umbilical, visceromegalias, deformidades vertebrais, disostose múltipla e comprometimento cognitivo (Sly et al. 1973). Desde de a descrição inicial em 1973, outros casos por deficiência da β -glicuronidase com consequente acúmulo de DS e HS têm sido relatados. Entretanto, diferentemente das demais formas de MPS, nos casos mais graves podem ocorrer disostoses múltiplas e dismorfismos desde o nascimento. Além disso, alguns pacientes podem exibir hidropsia fetal. A raridade desta síndrome em nascidos vivos pode ser justificada pelo fato de que em muitos casos ocorre o óbito fetal (Cheng et al. 2003; Walter-Nicolet et al. 2003). Três possíveis fenótipos têm sido descritos: a forma letal grave, a forma intermediária com visceromegalia leve e anomalias esqueléticas moderadas, e a forma leve com pacientes manifestando sintomas clínicos tardiamente e permanecendo com as funções intelectuais preservadas

(Beaudet et al. 1975; Gitzelmann et al. 1978; Sewell et al. 1982; Neufeld and Muenzer 2001).

Poucos pacientes com deficiência da hialuronidase têm sido descritos. Em 1996, Natowicz descreveu uma criança com baixa estatura e comprometimento articular múltiplo por depósito de ácido hialurônico. Além disso, esta paciente apresentava dismorfismos faciais leves, úvula bífida, fenda palatina, nódulos periarticulares dolorosos e inteligência preservada (Natowicz et al. 1996). Durante muitos anos, este havia sido o único caso de MPS IX descrito. Entretanto, em 2011 Imundo e colaboradores relataram três pacientes de uma mesma família com comprometimento articular difuso e sinovite proliferativa, posteriormente confirmados bioquimicamente e por genotipagem como MPS IX (Imundo et al. 2011).

1.2 Manifestações neurológicas nas mucopolissacaridoses

1.2.1 MPS I ou Síndrome de Hurler, Hurler-Scheie, e Scheie

Os pacientes com MPS I, apesar de clinicamente apresentarem um amplo espectro de manifestações, são bioquimicamente semelhantes. Cerca de 80% dos pacientes apresentam o fenótipo Hurler, entretanto devido à maior longevidade de indivíduos Hurler-Scheie e Scheie, a proporção entre os fenótipos tende a mudar com o passar dos anos. A maior variabilidade de sintomas ocorre nos pacientes com o fenótipo mais brando, denominado Scheie (Clarke and Heppner 1993).

Apesar da maioria dos pacientes apresentarem-se normais ao nascimento, o atraso do desenvolvimento geralmente está claro aos 18 meses na forma grave da doença (MPS I H). Tal atraso é seguido por um platô, e posteriormente, por um declínio intelectual. Após os quatro anos de idade os pacientes apresentam uma deterioração neurológica progressiva e evoluem com deficiência intelectual, perda das habilidades previamente adquiridas na linguagem e distúrbios comportamentais (Kakkis et al. 2001; Muenzer 2004). Geralmente problemas comportamentais não são tão significativos como na síndrome de Hunter. Por outro lado, a hidrocefalia comunicante é bastante frequente pelo comprometimento da reabsorção do líquido cefalorraquidiano (LCR). Em alguns pacientes, o aumento da pressão intracraniana, apesar de lentamente progressivo, acelera o declínio cognitivo.

Em geral, os pacientes menos afetados clinicamente (MPS I HS e MPS I S) apresentam desenvolvimento neuropsicomotor normal até os 24 meses de idade. O início dos sintomas neurológicos nas formas intermediária e atenuada da MPS I é variável, podendo ocorrer entre três e dez anos de idade. A progressão dos sintomas pode ocorrer de forma lenta; nos pacientes com fenótipo Scheie, as funções intelectuais frequentemente permanecem intactas. Apesar disso, crianças com formas atenuadas de MPS I podem não apresentar atraso do desenvolvimento na primeira infância e posteriormente exibir distúrbios de aprendizagem. Não é possível estabelecer uma correlação entre os sintomas sistêmicos e o grau de comprometimento intelectual nas diversas formas clínicas da MPS I (Vijay and Wraith 2005), porém a progressão de sintomas oftalmológicos como opacidade das córneas, glaucoma, degeneração retiniana e atrofia óptica pode influenciar negativamente as funções cognitivas. Da mesma maneira, a perda auditiva seja por mecanismo sensorial ou de

condução, também influencia negativamente o prognóstico intelectual nas formas leves de MPS (Whitley et al. 1993; Kakkis et al. 2001).

Apesar de menos frequente, a hidrocefalia e suas consequências também podem estar presentes nestes pacientes com sintomas sistêmicos mais brandos. Outras manifestações neurológicas comuns são: a síndrome do túnel do carpo, sinais de compressão medular cervical e a presença de cistos aracnoides. Geralmente, a apresentação clínica da compressão medular com mielopatia cervical caracteriza-se por intolerância às atividades motoras e fraqueza lentamente progressiva. O atraso no diagnóstico das compressões medulares pode ocasionar danos irreversíveis aos pacientes (Neufeld and Muenzer 2001; Matheus et al. 2004).

1.2.2 MPS II ou Síndrome de Hunter

Em ambos os fenótipos, leve e grave, ocorrem manifestações neurológicas semelhantes àsquelas presentes na MPS tipo I. Na síndrome de Hunter, os pacientes apresentam-se normais ao nascimento e um atraso nos marcos pode ser o primeiro sinal do comprometimento do sistema nervoso central (SNC). Considerando-se apenas as manifestações neurológicas, o fenótipo leve da MPS tipo II assemelha-se ao fenótipo Scheie da MPS I. Da mesma forma, os pacientes graves compartilham alterações cognitivas com os pacientes com o fenótipo Hurler da MPS I (Kliegman and Muenzer 2005; Sawaf et al. 2008).

O comprometimento do SNC na síndrome de Hunter caracteriza-se principalmente por alterações do comportamento e das funções intelectuais. A regressão de marcos previamente adquiridos geralmente ocorre por volta dos seis aos oito anos de idade nos pacientes mais graves. Declínio cognitivo importante, associado às disfunções respiratórias e cardíacas resultam em óbito na primeira ou segunda décadas de vida (Scarpa 1993). Nos pacientes com a forma atenuada da doença, o comprometimento intelectual pode ser mínimo ou nem mesmo estar presente (Quaio et al. 2012). Hidrocefalia comunicante pode surgir, mesmo nos casos com inteligência próxima ao normal. Crises epiléticas também podem fazer parte do quadro clínico (Sawaf et al. 2008).

Em relação ao sistema nervoso periférico, as MPSs representam a maior causa de síndrome do túnel do carpo na população pediátrica (Yuen et al. 2007). Os sintomas podem ser sutis e inespecíficos e a suspeita clínica torna-se ainda mais difícil nos pacientes com comprometimento cognitivo (Sawaf et al. 2008). Em adultos, tais sintomas por compressão do nervo mediano são bastante comuns, mesmo nas formas leves da doença. Nos casos sintomáticos, mesmo após o tratamento cirúrgico, os estudos de condução nervosa podem permanecer alterados (MacDougal et al. 1977).

Outras manifestações neurológicas previamente descritas em associação às diversas formas de apresentação da MPS II são: compressão medular associada ou não à mielopatia cervical, infarto cerebral por mecanismo cardioembólico, atrofia óptica e perda auditiva tanto por mecanismo neurosensorial quanto por alteração de condução (Sawaf et al. 2008).

1.2.3 MPS III ou Síndrome de Sanfilippo (A, B, C e D)

A síndrome de Sanfilippo caracteriza-se pela deterioração neurológica progressiva e é classificada em quatro tipos clinicamente semelhantes, porém bioquimicamente diferentes. As variações fenotípicas entre os grupos ocorrem em menor grau quando comparadas às demais formas de MPSs, porém pode haver um espectro de apresentação atenuada até uma forma mais grave.

As manifestações neurológicas iniciam-se por volta dos quatro aos seis anos, com deterioração rápida da sociabilidade e das funções adaptativas. Hiperatividade, tendências destrutivas e deficiência intelectual grave caracterizam a evolução da MPS III (Kliegman and Muenzer 2005). Nas formas atenuadas de apresentação clínica, os pacientes podem permanecer ambulatorios e comunicando-se verbalmente até a idade adulta. Entretanto, os pacientes com formas graves tornam-se completamente dependentes a partir da adolescência. Em um estudo incluindo 92 pacientes (Valstar et al. 2010), a maioria dos pacientes apresentou desenvolvimento normal no primeiro ano de vida, com idade média do desenvolvimento dos primeiros sintomas por volta dos 30 meses de idade. Os sintomas mais prevalentes foram: atraso da fala, inquietude motora, crises de choro e birra. Além disso, também estiveram presentes os distúrbios do sono, redução da acuidade auditiva e crises epiléticas. A sobrevida média neste grupo foi de 18 anos de idade (Valstar et al. 2010).

1.2.4 MPS IV ou Síndrome de Morquio (A e B)

As formas de MPSs IV caracterizam-se por baixa estatura, displasia esquelética grave e inteligência normal, diferentemente da maioria das diversas formas de MPSs (Montaño et al. 2008). Entretanto, um estudo recente identificou um possível comprometimento cognitivo e alterações comportamentais previamente não descritas neste tipo de MPS (Davison et al. 2012).

Invariavelmente, o maior comprometimento neurológico ocorre pelos efeitos da displasia esquelética sobre a medula espinhal. A luxação da articulação atlantoaxial é a maior causa de morbidade nestes pacientes. Na evolução natural da doença, os pacientes apresentam-se com tetraparesia lentamente progressiva, além de sinais de comprometimento dos sistemas sensoriais superficial e profundo (Hughes et al. 1997). No acompanhamento destes pacientes, avaliações neurológicas periódicas e investigação por meio da ressonância magnética (RM) de coluna cervical são essenciais para determinar o momento correto de uma possível intervenção cirúrgica visando à estabilização e descompressão da coluna, preferencialmente antes do desenvolvimento da mielopatia cervical (Kliegman and Muenzer 2005).

1.2.5 MPS VI ou Síndrome de Maroteaux-Lamy

A maioria dos pacientes com MPS VI apresentam inteligência normal, diferentemente da síndrome de Hurler e dos casos graves da síndrome de Hunter. Não se sabe ao certo o motivo da preservação das funções intelectuais nos pacientes com MPS VI e IV quando comparados aos demais tipos de MPSs, porém acredita-se que o fato de não haver depósitos de HS, como observado nas MPSs I, II, III e VII, seja relevante. Entretanto, nos pacientes com MPS VI pode haver comprometimento do SNC com a progressão da doença; as manifestações mais comumente observadas são: hidrocefalia comunicante com aumento da pressão intracraniana e comprometimento do nervo óptico, síndrome do túnel do carpo, compressão medular e de nervos periféricos (Valayannopoulos et al. 2010).

Um estudo brasileiro baseado em entrevistas dirigidas aos pacientes e/ou seus responsáveis incluiu 28 pacientes com diagnóstico de MPS VI. Embora a gravidade dos sintomas não tenha sido investigada, os seguintes aspectos neurológicos foram encontrados pelos autores: macrocefalia em 19 pacientes (67,9%), displasia do processo odontóide com instabilidade cervical em 6 pacientes (21,4%), crises epiléticas em 5 pacientes (17,7%), síndrome do túnel do carpo em 5 pacientes (17,7%), e hidrocefalia em 3 pacientes (10,7%). Nenhum paciente apresentava mielopatia cervical ou compressão medular em outros segmentos, de acordo com as respostas fornecidas pelos pacientes ou seus responsáveis (Azevedo et al. 2004).

1.2.6 MPS VII ou Síndrome de Sly

A despeito da enorme variabilidade de apresentação clínica dos casos de MPS VII, variando desde as formas leves até hidropsia fetal, o comprometimento neurológico parece estar restrito a um atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual em graus variados e, mais raramente, hidrocefalia (Sly et al. 1973; Hoyme et al. 1981; Lee et al. 1985; Shipley et al. 1993).

1.2.7 MPS IX ou Síndrome de Natowicz

Nos raros casos descritos na literatura, os sintomas ocorrem predominantemente nas articulações do esqueleto apendicular, sem comprometimento do sistema nervoso central ou periférico (Natowicz et al. 1996; Imundo et al. 2011).

1.3 Achados da ressonância magnética nas mucopolissacaridoses

Os estudos de RM do crânio evidenciam uma grande variedade de anormalidades acometendo desde as meninges, os espaços subaracnóides, o córtex encefálico e a região subcortical, a base do crânio e o sistema ventricular. A utilização da RM, juntamente com a avaliação clínica, torna-se essencial na elucidação dos sinais e sintomas neurológicos. Entretanto, nem

sempre é possível estabelecer uma correlação entre as manifestações clínicas e os achados de neuroimagem (Matheus et al. 2004).

A alteração de sinal da substância branca caracteriza-se por hipersinal nas sequências ponderada em T2 e FLAIR (*“Fluid Acquisition Inversion Recovery”*), bilateral e simétrico, principalmente na região periventricular. Embora a correlação com os sintomas clínicos seja controversa, o grau de acometimento da substância branca parece maior com a progressão da doença. A dilatação do sistema ventricular, dependendo da fisiopatologia, pode estar acompanhada ou não de sinais de hipertensão intracraniana (HIC), como a transudaçãoependimária.

O aumento dos espaços perivasculares ocorre na grande maioria dos casos, com intensidade do sinal semelhante ao LCR em todas as sequências, preferencialmente na substância branca periventricular e subcortical, no tálamo, nos gânglios da base, no corpo caloso e, mais raramente, no tronco cerebral.

Em 2004, Matheus e colaboradores avaliaram prospectivamente 18 pacientes maiores de cinco anos de idade, todos com formas leves de MPS tipos I e II. Foram encontradas diversas alterações em graus variados, tais como: comprometimento da substância branca, alargamento dos sulcos corticais, aumento dos ventrículos supratentoriais, alargamento dos espaços perivasculares e aumento dos espaços subaracnóideos. Não houve relação entre os achados de neuroimagem e a gravidade dos sintomas neurológicos dos casos (Matheus et al. 2004).

Os pacientes com MPS tipo IV apresentam RM do encéfalo classicamente normal (Hughes et al. 1997), ou são encontradas alterações sutis e inespecíficas, tais como pequenos focos de gliose no centro semi-oval, assimetria leve dos ventrículos laterais e espaços perivasculares alargados (Davison et al. 2012).

Os dados da literatura acerca das demais formas de MPS assemelham-se aos achados dos tipos I e II, em graus mais leves de acometimento encefálico e do sistema ventricular (Vedolin et al. 2007; Gero et al. 2012).

O maior estudo de neuroimagem em pacientes com MPS reuniu dados de 60 pacientes, sendo oito pacientes com MPS I, 31 pacientes com MPS II, quatro pacientes com MPS IV A, e 17 pacientes com MPS VI. As principais conclusões dos autores foram: as lesões da substância branca cerebral tornam-se mais significativas à medida que há progressão da doença, principalmente nos pacientes com MPS tipo II; o volume cerebral, os metabólitos estudados por espectroscopia de prótons e o volume de LCR não necessariamente se alteram com a progressão da doença; a excreção urinária das GAGs não apresenta correlação com os achados de neuroimagem; a redução do volume cerebral é mais significativa nos pacientes com MPS II e menos importante nos pacientes com MPS VI; pacientes com MPS VI também podem apresentar alterações da substância branca e ventriculomegalia, classicamente descritas em pacientes com MPS I e II (Vedolin et al. 2007).

Em relação às alterações medulares nas MPSs, apesar da escassez de dados na literatura, os achados mais comumente descritos na RM para as diversas formas das MPSs são: estenose do canal vertebral, mielopatia

compressiva, displasia do processo odontóide, instabilidade atlanto-axial e espessamento da dura-máter.

A estenose do canal vertebral, com ou sem sinais de compressão medular, é um achado comum nas diversas formas de MPS e pode ser a primeira pista diagnóstica em pacientes oligossintomáticos do ponto de vista sistêmico (Zafeiriou and Batzios 2013). Indubitavelmente, trata-se do achado mais comum no tipo IV, podendo ocorrer também nos tipos VI, I e II. Graus variáveis de mielopatia podem ocorrer, e nesta situação, a RM geralmente evidencia uma alteração de sinal medular localizada na região cervical. Dois principais mecanismos fisiopatológicos estão relacionados à compressão medular: O primeiro está relacionado à deposição de GAGs e infiltração da dura-máter e tecidos adjacentes pela massa de tecido flexível periodontal; o segundo mecanismo seria a instabilidade da articulação atlanto-axial associada às diversas malformações possíveis de serem encontradas nos corpos vertebrais (Hughes et al. 1997; Zafeiriou and Batzios 2013). Em alguns pacientes o espessamento do ligamento amarelo também pode contribuir para a compressão medular, como observado em seis pacientes num estudo incluindo 11 casos de MPS VI, nos quais os autores encontraram compressão cervical em por espessamento da dura-máter e do ligamento amarelo (Mut et al. 2005).

Além disso, diversas anormalidades podem ser vistas nos corpos vertebrais em diversos níveis da coluna, assim como anormalidades dos discos intervertebrais. Platispondilia, alterações na forma dos corpos das vértebras tais como forma de projétil ou em “bico”, indentações anteriores e posteriores, além de discos intervertebrais desidratados (Kulkarni et al. 1987; Parsons et al. 1996).

1.4 Justificativa

Após uma triagem ampla em cerca de 10 mil pacientes brasileiros num período de 13 anos, 6,5% dos pacientes (647) foram diagnosticados com erros inatos do metabolismo (EIM). As doenças de depósito lisossômico representaram 59,8% dos diagnósticos encontrados nesta triagem. Dentro deste grupo, as MPSs representaram mais de 50% dos diagnósticos de doenças de depósito lisossômico na mesma população estudada (Coelho et al. 1997).

Diante da representatividade das MPSs no grupo de EIM e da enorme diversidade das possíveis manifestações neurológicas dos diferentes tipos de MPSs, torna-se necessário aprimorar os conhecimentos acerca do tema com o objetivo de melhorar a assistência médica aos pacientes em seguimento no nosso serviço. O diagnóstico precoce das manifestações neurológicas destes pacientes, tais como a hidrocefalia e a compressão medular, são fundamentais para um melhor prognóstico a partir da terapêutica instituída.

Ademais, frente ao tratamento específico pela terapia de reposição enzimática (TRE) atualmente oferecido aos tipos I, II e VI, o estudo atual pode servir de parâmetro comparativo para avaliações futuras determinando o impacto desta terapêutica sobre as funções do sistema nervoso central e periférico.

Quadro 1- Classificação das Mucopolissacaridoses

Tipo	Epônimo	Enzima deficiente	Gene	Locus	GAG(s) depositada(s)
I	Hurler				
	Hurler-Scheie	α -L-iduronidase	<i>IDUA</i>	4p16.3	DS/ HS
	Scheie				
II	Hunter	Iduronato-2-sulfatase	<i>IDS</i>	Xq28	DS/ HS
III	Sanfilippo A	Heparan N-sulfatase	<i>SGSH</i>	17q25.3	HS
	Sanfilippo B	α -N-acetilglicosaminidase	<i>NAGLU</i>	17q21.2	
	Sanfilippo C	α -glicosamina- acetiltransferase	<i>HGSNAT</i>	8p11.21	
	Sanfilippo D	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	<i>GNS</i>	12q14.3	
IV	Morquio A	Galactosidase 6-sulfatase	<i>GALNS</i>	16q24.3	QS
	Morquio B	β -galactosidase	<i>GLB1</i>	3p22.3	
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase	<i>ARSB</i>	5q14.1	DS
VII	Sly	β -glicuronidase	<i>GUSB</i>	7q11.21	DS/ HS
IX	Natowicz	Hialuronidase	<i>HYAL1</i>	3p21.31	AH

AH= ácido hialurônico, DS= dermatan sulfato, HS= heparan sulfato, QS= queratan sulfato

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- I. Descrever a diversidade de alterações neurológicas numa amostra de pacientes com diagnóstico previamente estabelecido de MPS.
- II. Caracterizar as alterações de ressonância magnética do crânio e da coluna vertebral nestes pacientes.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico descritivo de corte transversal nos pacientes com diagnóstico previamente estabelecido de MPS por meio da excreção urinária de GAGs, e, em seguida, pela dosagem enzimática específica para cada tipo de MPS.

Os pacientes foram avaliados no período compreendido entre maio de 2011 a outubro de 2012, na Unidade Genética Médica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e no serviço de Genética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

A avaliação clínica neurológica foi realizada em todos os pacientes por um único pesquisador neurologista infantil, normatizando os parâmetros avaliados, assim como a nomenclatura e a descrição das alterações encontradas.

Os exames de RM foram realizados em diversos centros de radiologia, conforme a disponibilidade de cada centro e praticidade para o paciente, pela grande dificuldade de locomoção de alguns pacientes. A análise dos exames de RM do encéfalo e da coluna foi realizada em conjunto por um neuroradiologista e pelo pesquisador principal do estudo.

Por tratar-se de um estudo descritivo, as características clínicas e de neuroimagem foram representadas por frequências absolutas, relativas ou percentuais. Os percentuais tiveram como base o número total de pacientes da amostra, ou o total de pacientes de um tipo específico de MPS. A base de dados foi construída a partir dos aplicativos Microsoft Word e Excel 2007; a organização dos dados foi realizada por meio de tabelas.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da diretoria clínica do Hospital das Clínicas da FMUSP sob o número 0556/09 (**anexo 1**). Os pais ou os responsáveis legais dos pacientes assinaram voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela CAPPesq (**anexo 2**). Os pacientes maiores de 18 anos e considerados capazes do ponto de vista cognitivo e motor assinaram espontaneamente o TCLE para este estudo.

3.1 Avaliação neurológica

Os pacientes incluídos no estudo foram avaliados conforme o protocolo de avaliação clínica, o qual incluiu: história clínica, dados perinatais, história do desenvolvimento evolutivo neuropsicomotor, história familiar, exame físico e exame neurológico completo adaptado conforme a idade cronológica no momento da avaliação dos pacientes.

O teste do desenvolvimento de Denver (Frankenburg and Dodds 1967) (**anexo 3**) foi aplicado a todos os pacientes menores de seis anos de idade ou àqueles maiores de seis anos cujo o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) fosse significativo com base na anamnese. Em todos os pacientes o comportamento, a atitude e a coerência do discurso foram cautelosamente avaliados. Do ponto de vista motor, a escala utilizada para graduação da força foi a “*Medical Research Council*” (MRC), definida pelos cinco níveis de força que variam desde o grau zero (ausência de contração muscular) até o grau cinco (força normal). Como a escala para

graduação da força MRC não segue uma classificação linear, os pacientes foram classificados em três grupos funcionais: totalmente dependentes (Tot D), se MRC graus 0, 1 e 2; relativamente dependentes (Rel D), se MRC 3 ou 4 menos; e independentes (Ind) se MRC 4 e 5. A graduação dos reflexos tendinosos profundos foi assim determinada: grau 0= sem resposta; grau 1= hipoativos, porém presentes; grau 2= normais; grau 3= vivos, porém normais e sem aumento da área reflexogena; grau 4= hiperreflexia patológica; e grau 5= presença de clônus sustentado.

Os demais parâmetros do exame neurológico – sensibilidade superficial e profunda, equilíbrio e coordenação, tônus e trofismo, avaliação de movimentos involuntários e dos nervos cranianos – foram realizados baseando-se no livro “*De Jong's The Neurologic Examination*” (Campbell 2005), como habitualmente ocorre nos diversos centros de formação neurológica do Brasil.

3.2 Avaliação da ressonância magnética

Os pacientes foram submetidos à RM em aparelhos de 1,5 Tesla, em diferentes locais, conforme a disponibilidade do exame e a facilidade de acesso aos pacientes e seus responsáveis.

Nos exames de RM de crânio foram analisadas sequências pesadas em T1, T2 e FLAIR, nos planos axiais, em T1 nos planos coronal e sagital reformatadas de aquisições volumétricas SPGR (“*Spoiled Gradient Recalled*”). Todos os pacientes realizaram RM de coluna cervical. Os

pacientes com MPSs tipos I e II realizaram também exame da coluna torácica e lombo-sacra (exceto o paciente 4). Os pacientes com MPSs tipos IV e VI realizaram também exame de coluna torácica. Foram analisadas sequencias pesadas em T1, T2 no plano sagital e em T2 no plano axial.

Para os pacientes que não permaneceram imóveis durante a aquisição das imagens, foi necessária sedação para o procedimento (quatro pacientes). De acordo com a colaboração do paciente os exames de crânio e coluna foram realizados no mesmo dia, ou não. A duração total do exame variou entre 1 e 3 horas.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Dados gerais

Vinte pacientes foram avaliados no período compreendido entre maio de 2011 e outubro de 2012. Dentre os tipos de MPS, os 20 pacientes da amostra foram assim distribuídos: dois pacientes (2/20, 10%) com o diagnóstico de MPS tipo I, três pacientes (3/20, 15%) com o diagnóstico de MPS tipo II, nove pacientes (9/20, 45%) com o diagnóstico de MPS tipo IV e seis pacientes (6/20, 30%) com o diagnóstico de MPS tipo VI. Levando-se em consideração o tipo de GAG acumulada, e portanto com possível sobreposição de sintomas, tivemos cinco pacientes (5/20, 25%) com acúmulo de dermatan e heparan sulfato (MPSs I e II), nove (9/20, 45%) com acúmulo de queratan sulfato (MPS IV), e seis (6/20, 30%) com acúmulo de dermatan sulfato (MPS VI).

Dos 20 pacientes, provenientes de 18 famílias distintas, com idades variando de três a 26 anos (média de $12,5 \pm 6,1$ anos), 13 (13/20, 65%) eram do sexo masculino e sete (7/20, 35%) do sexo feminino, com acometimento de ambos os sexos nos tipos I, IV e VI. Todos os três pacientes com MPS tipo II (herança ligada ao X) eram do sexo masculino. A idade em meses dos primeiros sintomas reportado pelos pais relacionado ao diagnóstico de MPS ocorreu entre um e 144 meses (média de $20,2 \pm 33,9$ meses).

Em 17 pacientes (17/20, 85%) a herança foi autossômica recessiva (tipos I, IV e VI). Nestes, houve história de consanguinidade parental em 11 pacientes (11/17, 64,7%). Dentre os três pacientes com MPS II, cuja

herança é ligada ao cromossomo X, havia história de outros membros das famílias acometidos em dois deles (2/3, 66,7%).

Dez pacientes (10/20, 50%) estavam em TRE semanal de acordo com a forma específica de MPS (MPS tipo I – dois pacientes, MPS tipo II – dois pacientes, e MPS tipo VI – seis pacientes). Dentre os dez pacientes que não recebiam TRE, nove são acometidos pela MPS IV, cujo tratamento ainda não foi oficialmente estabelecido em nosso meio; um paciente com MPS II não estava recebendo a TRE, visto que havia acabado de receber a confirmação do diagnóstico e iniciado os trâmites burocráticos necessários para o início do tratamento.

Na **tabela 1** encontram-se os dados demográficos e achados clínicos que serão descritos adiante, referentes aos 20 pacientes incluídos no estudo.

4.2 Avaliação neurológica

As alterações clínicas e neurológicas encontradas serão descritas a seguir de acordo com os tipos de MPSs.

4.2.1 Pacientes com MPS tipo I

Os dois pacientes com MPSs tipos I foram assim distribuídos fenotipicamente: paciente 1 – síndrome de Hurler-Scheie, sexo masculino e paciente 2 – síndrome de Hurler, sexo feminino.

O paciente 1 foi avaliado aos 7 anos e 8 meses de idade. Os sintomas relacionados à MPS tiveram início aos 10 meses de vida. Entretanto, não houve atraso do desenvolvimento nos primeiros anos de vida e sua inteligência esteve sempre preservada. No momento da avaliação, o paciente estava recebendo TRE há 210 semanas consecutivas (4 anos). Durante a anamnese observamos lógica, coerência e fluência do discurso. O comportamento, a fala e o estado emocional também eram adequados à idade cronológica.

A medida do perímetros cefálico (PC) foi normal (entre o percentil 2 e o percentil 98); no exame neurológico, não foram observadas alterações dos nervos cranianos (exceto pela presença de hipoacusia com características de déficit de condução, classificada como de origem não neurológica), a força muscular foi normal (grau 5) nos quatro membros, com reflexos profundos presentes e simétricos (grau 2), sem alterações de sensibilidade superficial ou profunda. Não foram observados movimentos involuntários, a coordenação e marcha também eram normais.

A paciente 2 (síndrome de Hurler), avaliada aos 7 anos e 10 meses de vida, apresentou história de atraso significativo nos marcos do DNPM nos primeiros anos de vida. Os primeiros sintomas sugerindo o diagnóstico de MPS foram observados a partir do primeiro mês de vida. Devido ao grande atraso do desenvolvimento, foi possível aplicar o teste do desenvolvimento de Denver, mesmo com idade cronológica superior a idade de seis anos. Os resultados encontrados para esta paciente foram: no quesito pessoal-social

ela encontrava-se na faixa etária dos 12 meses; na linguagem, seus marcos eram compatíveis com 14 meses; no quesito motor adaptativo ela apresentava um desenvolvimento de 13 meses; no aspecto motor seu desenvolvimento foi compatível com 15 meses de vida.

A medida do PC foi normal, entre o percentil 2 e o percentil 98 para a idade cronológica da paciente. No exame neurológico, observamos um atraso cognitivo com comunicação verbal por meio de palavras curtas e dependência total dos pais para as atividades diárias. No exame dos nervos cranianos, observamos atrofia do nervo óptico. Fraqueza muscular foi encontrada, com diminuição da força nos quatro membros, mais significativa distalmente nos membros superiores (força grau 4). Os reflexos tendinosos encontravam-se hipoativos e houve diminuição da sensibilidade superficial nas mãos, compatíveis com síndrome do túnel do carpo bilateralmente.

Os outros achados relevantes dos pacientes com MPS I não contidos especificamente no protocolo inicial de avaliação neurológica mas significativos para a interpretação deste estudo encontram-se na **tabela 2**.

4.2.2 Pacientes com MPS tipo II

Os três pacientes com MPSs tipos II foram assim distribuídos fenotipicamente: pacientes 3 e 4 – síndrome de Hunter, forma grave; paciente 5 – síndrome de Hunter, forma leve.

Os três pacientes eram do sexo masculino e a idade média deste grupo foi de 10 anos ($\pm 7,5$ anos, variando de três a 18). A idade média do surgimento dos primeiros sintomas relacionados à MPS foi de 33,7 meses ($\pm 43,7$ meses, variando de 5 a 84 meses); os pacientes com a forma grave da doença apresentaram os primeiros sintomas relacionados ao diagnóstico de MPS dentro do primeiro ano de vida (pacientes 3 e 4, respectivamente aos 5 e 12 meses) e o paciente com a forma leve apresentou os primeiros sintomas da doença aos 7 anos de idade.

No momento da avaliação, dois pacientes (2/3, 66,7%; pacientes 3 e 5) estavam recebendo regularmente a TRE. O paciente 3 estava em regime de TRE por 333 semanas consecutivas e o paciente 5 por 44 semanas.

Houve história de atraso nos marcos do DNPM nos primeiros anos de vida nos dois pacientes com a forma grave da doença (pacientes 3 e 4; 2/3, 66,7%). O paciente 5 (forma leve de Hunter) apresentou DNPM adequado nos primeiros anos de vida.

O paciente 3, atualmente com 18 anos de idade, apresentava um atraso cognitivo significativo, sem alterações comportamentais. O paciente 4, com idade cronológica de três anos e três meses (39 meses), apresentou os seguintes resultados no teste do desenvolvimento de Denver: no quesito pessoal-social, o paciente localizava-se na idade de 30 meses; em relação à linguagem seus marcos encontravam-se compatíveis com 15 meses de idade; em ambos os quesitos motor-adaptativo e motor, ele apresentou marcos correspondentes à idade de 24 meses. O paciente 5 apresentou lógica, coerência e fluência do discurso durante a anamnese. O comportamento, a fala e o estado emocional eram adequados à idade cronológica de nove anos e oito meses.

As medidas dos perímetros cefálicos (PCs) foram normais (entre o percentil 2 e o percentil 98) em dois pacientes (2/3, 66,7%). O paciente 4 apresentou PC acima do percentil 98 para sua idade cronológica. A média das medidas dos PCs, em centímetros, foi de 54,5 cm ($\pm 0,5$ cm, variação de 54 a 55).

Fraqueza muscular foi encontrada apenas no paciente 3, com força grau 4 nos membros inferiores. Além disso, ele também apresentava diminuição global dos reflexos tendinosos e sinais de comprometimento da sensibilidade profunda com hipopalestesia nos quatro membros. Os demais pacientes (4 e 5) apresentaram força grau 5 nos quatro membros, com reflexos profundos presentes e simétricos (grau 2), sem alterações de sensibilidade superficial ou profunda.

Outros achados obtidos através da anamnese e pelo exame clínico dos pacientes com MPS II encontram-se na **tabela 2**. Tais achados não faziam parte do protocolo inicial de avaliação neurológica, mas são relevantes para a interpretação deste estudo.

4.2.3 Pacientes com MPS tipo IV

Este grupo é considerado peculiar dentre as MPSs devido às displasias esqueléticas e suas consequências funcionais com manifestações neurológicas.

Dentre os nove pacientes avaliados, houve predomínio do sexo masculino (7/9, 77,8%) e todos foram diagnosticados com MPS IV A. A idade média dos pacientes foi de 16,4 anos ($\pm 5,7$ anos, variando de cinco a 26). A idade média do surgimento dos primeiros sintomas foi de 11,5 meses ($\pm 6,3$ meses, variando de três a 24). Em sete pacientes (7/9, 77,8%) os sintomas relacionados à MPS IV A surgiram entre os seis e os 18 meses de vida. No momento da avaliação, cinco pacientes (5/9, 55,5%) eram dependentes de cadeira de rodas, sendo 11,8 anos ($\pm 3,5$ anos, variando dos oito aos 15) a idade média que tornaram-se dependentes.

Houve história de atraso nos marcos do DNPM nos primeiros anos de vida em dois pacientes com MPS IV (pacientes 6 e 14; 2/9, 22,2%). Os demais pacientes apresentaram DNPM adequado nos primeiros anos de vida.

O teste do desenvolvimento de Denver foi aplicado apenas no paciente 6, pois tratava-se do único menor de seis anos na amostra (cinco anos de idade no momento da avaliação). Nos quesitos pessoal-social e motor-adaptativo, o paciente 6 localizava-se na idade de três anos e seis meses; em relação à linguagem seus marcos eram compatíveis com três anos de idade, e no aspecto motor, seu desenvolvimento era compatível com dois anos.

Os demais pacientes com MPS IV apresentaram lógica, coerência e fluência adequadas durante o discurso na anamnese. O comportamento, a fala e o estado emocional eram compatíveis com suas respectivas idades cronológicas.

A aferição dos PCs mostrou valores normais (entre o percentil 2 e o percentil 98) conforme a idade e o sexo em todos os pacientes. A média, em centímetros, dos PCs foi de 55 cm ($\pm 2,4$ cm, variação entre 49 a 58).

Todos os pacientes deste grupo (9/9, 100%) apresentaram fraqueza muscular ao exame físico. Considerando a avaliação dos membros superiores, quatro pacientes (4/9, 44,4%) foram considerados independentes (pacientes 6, 7, 13 e 14), com força grau 4 nos membros superiores; os demais pacientes (5/9, 55,5%) foram considerados relativamente dependentes, com força muscular grau 3. Na avaliação dos membros inferiores, quatro pacientes (4/9, 44,4%) foram considerados independentes (pacientes 6, 7, 12 e 14), com força grau 4; três pacientes (3/9, 33,3%) apresentavam dependência relativa (pacientes 8, 9 e 13), com força grau 3; Dois pacientes (2/9, 22,2%) encontravam-se totalmente dependentes, com força muscular grau 2 (paciente 11) e grau zero (paciente 10). O exame neurológico do paciente 10 referiu-se ao período pós-cirúrgico de uma fixação occipito-cervical, no qual o paciente apresentou como complicação rara no pós-operatório. Após a descompressão da medula cervical nos níveis cervicais C1-C2, houve um infarto medular extenso dos segmentos T2 a T6, diagnosticado pelo exame clínico no período pós-operatório e confirmado posteriormente pela RM de coluna torácica.

Em relação aos reflexos tendinosos, em três pacientes (3/9, 33,3%) o padrão hipoativo (grau 1) foi encontrado; em apenas dois pacientes (2/9, 22,2%) os reflexos eram normais (grau 2), e em três pacientes (3/9, 33,3%) encontravam-se patológicos (hiperreflexia, grau 4). O paciente 10 apresentou uma dissociação dos reflexos dos membros superiores (grau 3) e inferiores (grau zero), possivelmente associada ao infarto medular que havia sofrido recentemente.

Anormalidades no exame da sensibilidade superficial, tais como hipoestesia tátil e dolorosa, foram encontradas em três pacientes (3/9, 33,3%), e da sensibilidade profunda, com hipopalestesia e/ou anartrestesia, em seis pacientes (6/9, 66,7%). Não foram encontrados sinais clínicos sugestivos de síndrome do túnel do carpo neste grupo.

Outro achado relevante nesta amostra de pacientes com MPS IV A foi a hipoacusia, presente em cinco pacientes (5/9, 55,5%). O exame clínico realizado com o diapasão de 256 Hz, evidenciou uma condução óssea melhor que a condução aérea em todos os pacientes, nos permitiu diagnosticá-los como portadores de perda auditiva condutiva, com teste de Rinne negativo.

As alterações neurológicas e de neuroimagem deste grupo de pacientes encontram-se descritas também no **apêndice A**.

4.2.4 Pacientes com MPS tipo VI

Apesar de apresentarem algumas semelhanças fenotípicas com as MPSs tipos I e II, nos pacientes com MPS tipo VI não há depósitos de HS. Duas formas de curso da doença são descritas: progressão rápida e progressão lenta.

Foram avaliados seis pacientes com MPS tipo VI, dos quais cinco (5/6, 83,3%) apresentaram a forma rapidamente progressiva e um (1/6, 16,7%) apresentava a forma lentamente progressiva. Houve predomínio do

sexo feminino (4/6, 66,7%) e a idade média dos pacientes foi 9,8 anos ($\pm 4,1$ anos, variando de quatro a 16). A idade média do surgimento dos primeiros sintomas relacionados à MPS VI foi de 31,4 meses ($\pm 55,4$ meses, variando de cinco a 144). Nos cinco pacientes com a forma rapidamente progressiva os sintomas surgiram entre os cinco e os 18 meses de vida.

No momento da avaliação, os seis pacientes estavam recebendo regularmente a TRE por pelo menos 105 semanas (ou dois anos) consecutivas, sendo o tempo médio da TRE dos pacientes 203,4 semanas ($\pm 49,3$ semanas, variando de 140 a 267 semanas).

Houve história de atraso nos marcos do DNPM nos primeiros anos de vida em apenas um paciente com MPS VI (paciente 16; 1/6, 16,7%). Os demais pacientes apresentaram DNPM adequado nos primeiros anos de vida.

O teste do desenvolvimento de Denver foi aplicado apenas no paciente 17, pois tratava-se do único menor de seis anos na amostra. Tal paciente apresentou todos os marcos relacionados aos quesitos pessoal-social, motor-adaptativo, linguagem e aspectos motor, compatíveis com sua idade cronológica de quatro anos de idade. Além disso, não foram observadas alterações cognitivas nos demais pacientes. Todos os pacientes com MPS VI apresentaram lógica, coerência e fluência adequadas durante o discurso na anamnese. O comportamento, a fala e o estado emocional eram compatíveis com suas respectivas idades cronológicas.

A aferição dos PCs mostrou valores normais (entre o percentis 2 e 98) conforme a idade e o sexo em todos os pacientes. A média, em centímetros, dos PCs foi de 53,8 cm ($\pm 1,1$ cm, variação entre 53 a 56).

Os seis pacientes (6/6, 100%) apresentaram força muscular normal, grau 5, ao exame físico tanto nos membros superiores quanto nos membros inferiores. Não houve quaisquer indícios de fraqueza, inclusive às manobras deficitárias (i.e. teste do desvio pronador e a manobra de Mingazzini). Um dos pacientes (paciente 19) necessitava duplo apoio para deambular por ter apresentado história pregressa de alterações ósteo-articulares da cabeça do fêmur bilateralmente. Entretanto, a força nos grupamentos musculares independentes nos membros inferiores (manobras de oposição e deficitárias), além dos testes de equilíbrio estático e dinâmico encontraram-se dentro da normalidade.

Em relação aos reflexos tendinosos, em três pacientes (3/6, 50%) o padrão normal (grau 2) foi encontrado; um paciente (1/6, 16,7%) apresentava reflexos vivos, também considerados normais, grau 3; em dois pacientes (pacientes 15 e 18; 2/6, 33,4%) os reflexos encontravam-se patológicos, com hiperreflexia grau 4.

Anormalidades no exame da sensibilidade superficial não foram encontradas em nenhum dos pacientes. O exame da sensibilidade profunda, com hipopalestesia e/ou anartrestesia, mostrou-se anormal em apenas um paciente (paciente 15; 1/6, 16,7%). Não foram encontrados sinais clínicos sugestivos de síndrome do túnel do carpo na amostra do presente estudo.

Apenas um paciente apresentou hipoacusia ao exame neurológico, porém, assim como nos pacientes com MPS tipo IV, os achados anormais do exame clínico do paciente 16 eram sugestivos de um mecanismo condutivo e não neurossensorial, com a condução óssea melhor que a condução aérea ou teste de Rinne negativo.

Outros achados dignos de nota estiveram presentes na paciente 20, que apresentava a forma lentamente progressiva da doença. A mesma apresentou uma crise epilética única há 2 anos, descrita como tônico-clônica generalizada. Não houve recorrência do evento, não sendo caracterizado portanto o diagnóstico de epilepsia. Além disso, a paciente apresentava cefaleia crônica, preenchendo critérios diagnósticos de enxaqueca com aura.

As alterações neurológicas e de neuroimagem deste grupo de pacientes encontram-se descritas também no **apêndice B**.

Tabela 1 – Dados demográficos, avaliação clínica e exame neurológico

Pacientes	Sexo	Idade (anos)	Tipo de MPS	Consanguinidade parental	Idade de início dos sintomas (meses)	TRE	Início da TRE	Atraso do DNPM (1 ^{os} anos de vida)	Perímetro cefálico em cm (p%)	Comprometimento cognitivo	Força muscular nos MMSS	Funcionalidade dos MMSS	Força muscular nos MMII	Funcionalidade dos MMII	Reflexos tendinosos profundos (grau)	Alterações da sensibilidade superficial	Alterações da sensibilidade profunda	Alterações neuro-oftalmológicas	Hipoacusia
1	M	7	I HS	N	10	S	2008	N	53 (50-98)	N	5	Ind	5	Ind	2	N	N	N	S
2	F	7	I H	N	1	S	2007	S	53 (50-98)	S	(4)	Rel D	4	Ind	1	S	N	S	N
3	M	18	II	N*	5	S	2004	S	54.5(2-50)	S	5	Ind	4	Ind	1	N	S	N	S
4	M	3	II	N*	12	N	—	S	55 (>98)	S	5	Ind	5	Ind	2	N	N	N	N
5	M	9	II	N	84	S	2010	N	54(2-50)	N	5	Ind	5	Ind	2	N	N	N	N
6	M	5	IV A	S	24	N	—	S	49 (2-50)	S	4	Ind	4	Ind	2	N	N	S	N
7	M	12	IV A	N	7	N	—	N	55.5 (50-98)	N	4	Ind	4	Ind	1	N	S	N	S
8	F	15	IV A	N	3	N	—	N	55 (50-98)	N	3	Rel D	3	Rel D	4	S	S	N	N
9	M	17	IV A	S	12	N	—	N	55.5 (50)	N	3	Rel D	3	Rel D	4	N	N	N	S
10	M	17	IV A	S	18	N	—	N	56 (50)	N	3	Rel D	0**	Tot D	3/ 0**	S	S	N	S
11	M	18	IV A	S	12	N	—	N	56 (50)	N	3	Rel D	2	Tot D	4	S	S	N	S
12	M	19	IV A	S	11	N	—	N	58 (98)	N	3	Rel D	4	Ind	2	N	N	N	N
13	M	19	IV A	S	6	N	—	N	56 (50)	N	4	Ind	3	Rel D	1	N	S	N	N
14	F	26	IV A	S	11	N	—	S	54 (2-50)	N	4	Ind	4	Ind	1	N	S	N	S
15	F	12	VI	S	6	S	2007	N	53 (2-50)	N	5	Ind	5	Ind	4	N	S	N	N
16	M	9	VI	S	6	S	2008	S	53.5 (50-98)	N	5	Ind	5	Ind	3	N	N	N	S
17	F	4	VI	S	5	S	2007	N	53 (98)	N	5	Ind	5	Ind	2	N	N	N	N
18	F	11	VI	N	9	S	2008	N	54 (50-98)	N	5	Ind	5	Ind	4	N	N	N	N
19	M	7	VI	S	18	S	2007	N	53.5 (50-98)	N	5	Ind	5	Ind	2	N	N	N	N
20	F	16	VI	N	144	S	2007	N	56 (98)	N	5	Ind	5	Ind	2	N	N	N	N

Legendas: cm = centímetros, DNPM = desenvolvimento neuropsicomotor, F= feminino, M= masculino, MMII = membros inferiores, MMSS = membros superiores, MPS= mucopolissacaridose, N= não, p%= percentil, S= sim, TRE = terapia de reposição enzimática. Classificação funcional de acordo com o grau de força: Tot D= totalmente dependentes (MRC graus 0, 1 e 2), Rel D = relativamente dependentes (MRC 3 ou 4 menos) e Ind = independentes (MRC 4 e 5). Gradação dos reflexos tendinosos profundos: 0= sem resposta, 1= diminuídos, 2= normais, 3= vivos porém normais (sem aumento da área reflexogena), 4= hiperreflexia patológica e 5= clônus sustentado. *Apesar de não haver consanguinidade parental, existem outros familiares acometidos. Levando-se em consideração a forma de transmissão da MPS II (herança ligada ao X), o fato de haver outros familiares acometidos torna-se relevante. **O exame neurológico do paciente 10 referiu-se ao período pós-cirúrgico, após um infarto medular extenso dos segmentos T2 a T6.

Tabela 2 – Outros achados clínicos relevantes dos pacientes com MPS I e II

Paciente / Idade	Tipo de MPS	Outros dados relevantes da anamnese	Outros dados relevantes ao exame clínico
1 / 7 anos	I HS	- É totalmente independente para as atividades diárias, frequenta escola regular e não apresenta alterações cognitivo-comportamentais.	- Pés cavos com sobreposição do 5 ^o sobre o 4 ^o pododáctilo no pé direito. - Hipoplasia do músculo peitoral maior à direita. - Hipoacusia bilateral com características déficit de condução.
2 / 7 anos	I H	- Apresentou grande atraso nos marcos do DNPM, perda visual progressiva e hipertensão intracraniana crônica. - Diagnóstico de hidrocefalia comunicante aos 4 anos com necessidade de DVP. - A hipertensão intracraniana crônica ocasionou atrofia do nervo óptico. - É dependente dos pais nas atividades diárias, comunica-se através de palavras e frases curtas.	- Acuidade visual: percepção luminosa e de vultos. - Marcha independente e cautelosa, principalmente pela deficiência visual. - Quirodáctilos semi-fletidos bilateralmente, fraqueza à elevação dos punhos com sinais de síndrome do túnel do carpo bilateralmente.
3 / 18 anos	II	- Independente nas atividades de vida diárias. - Em uso de prótese auditiva bilateral por perda auditiva grave desde os 8 anos. - Alfabetizado apenas aos 10 anos de idade, com muitas dificuldades.	- Pés cavos, com desvio lateral dos pododáctilos e atrofia dos músculos tibiais anteriores. - Abdome proeminente, com diástase do músculos retos abdominais.
4 / 3 anos	II	- Características clínicas de espectro autista. - Fala palavras curtas e raramente combina palavras.	- Pilificação excessiva sobre o rosto, dorso e membros. - Agitação psicomotora intensa.
5 / 9 anos	II	- Totalmente independente para as atividades diárias, frequenta escola regular e não apresenta alterações cognitivo-comportamentais. - Membro de uma família de portadores do fenótipo atenuado da MPS II, foi diagnosticado após um de seus primos de origem materna necessitar de um transplante cardíaco por insuficiência cardíaca. A biópsia do miocárdio deste familiar evidenciou depósito de GAGs.	- Exame físico completamente normal.

Legendas: DNPM = desenvolvimento neuropsicomotor, DVP = derivação ventrículo-peritoneal, GAGs= glicosaminoglicanas, MPS= mucopolissacaridose.

4.3 Avaliação da ressonância magnética do crânio

As alterações de neuroimagem encontradas serão descritas a seguir de acordo com os tipos de MPSs. Os achados da RM do crânio dos diversos pacientes encontram-se na **tabela 3**.

4.3.1 Pacientes com MPS tipo I

Os pacientes com MPS I apresentaram alterações nos exames de RM do crânio desde as estruturas mais externas, como por exemplo a camada díploe, assim como alterações no parênquima cerebral. As anormalidades mais significativas foram encontradas no paciente 2, compatíveis com o fenótipo Hurler.

Nenhum dos dois pacientes apresentou alterações da conformação da calota craniana; todos mantiveram o aspecto normal do formato do crânio, sem desproporções entre os diâmetros anteroposterior e látero-lateral. Entretanto, foi observado espessamento da camada díploe adjacente às diversas suturas cranianas no paciente 2; além disso, o mesmo apresentou: (I) dilatação da cisterna magna, sendo este o único paciente da amostra total no qual tal alteração foi encontrada; (II) alteração morfológica da sela, assumindo a morfologia em “ômega” ou “ ω ”; (III) O aumento do sistema ventricular com alteração da substância branca, caracterizada por hipersinal em T2 e FLAIR, com afilamento do corpo caloso. Devido ao aumento do sistema ventricular com características de HIC, tal paciente necessitou ser submetido à inserção do cateter de derivação ventricular.

O alargamento dos espaços perivasculares esteve presente em ambos os pacientes, variando desde um aumento leve (paciente 1) até um aumento significativo (paciente 2). Entretanto, não foram encontrados aumento dos espaços subaracnóideos ou cistos aracnoides nestes pacientes.

Outro achado digno de nota encontrado na RM do paciente 1 foi a dilatação do seio venoso esfenoparietal à direita, presente também em outros pacientes do estudo (vide MPS VI adiante).

4.3.2 Pacientes com MPS tipo II

Os pacientes com MPS II apresentaram uma grande variabilidade de alterações nos exames de RM do crânio. Assim como nos pacientes com MPS tipo I, encontramos alterações desde a camada díploe, assim como alterações no parênquima cerebral nos pacientes com a forma grave da MPS II.

Nenhum dos três pacientes apresentou alterações da conformação da calota craniana, embora em dois pacientes observamos espessamento da camada díploe, adjacente aos seios venosos nas regiões sagital e temporais inferiores (paciente 3), ou adjacente ao seio sagital superior (paciente 4). O aumento dos espaços subaracnóideos também foi observado nos pacientes 3 e 4 (**figuras 1 e 2**) e não foram encontrados cistos aracnoides neste

grupo. O alargamento dos espaços perivasculares esteve presente de forma leve no paciente 3 e moderada no paciente 4 (**figura 2A**).

As alterações da substância branca cerebral com hipersinal em T2 e FLAIR em três pacientes não estiveram associadas ao aumento do sistema ventricular, de maneira que: no paciente 3 encontramos alterações leves com focos esparsos e inespecíficos e no paciente 4 houve uma alteração de sinal de predomínio parietal.

Além disso, outros achados relevantes no paciente 3 foram: (I) alteração da morfologia da fossa média, com um remodelamento deste compartimento da base do crânio, estando a fossa média bilateralmente insinuada no sentido medial, inferiormente ao seio cavernoso; (II) alteração morfológica da sela túrcica, assumindo o formato descrito pela literatura como sela em “J” (**figura 1B**); e, por fim, (III) deslocamento da face anterior esquerda do bulbo pela artéria vertebral esquerda (**figura 1C**).

No paciente 4, as alterações relevantes além do exposto acima foram: ectasia do nervo óptico e uma anomalia do desenvolvimento venoso frontal à esquerda.

O paciente 5 (forma leve da MPS II) apresentou RM do crânio absolutamente normal.

Figura 1 – Ressonância magnética do crânio do paciente 3 - MPS tipo II

Imagens pesadas em T2, no plano coronal (A) evidenciando o remodelamento da fossas médias do crânio, insinuadas no sentido medial; no plano sagital (B) a alteração morfológica da sela túrcica, em “J”; no plano axial (C) observamos o deslocamento da face anterior esquerda do bulbo pela artéria vertebral esquerda. Nota-se também um aumento leve dos espaços subaracnóides (A e B).

Figura 2 – Ressonância magnética do crânio do paciente 4 - MPS tipo II

Imagens pesadas em FLAIR (A) e T2 (B) no plano axial. Em ambas as imagens há um aumento moderado dos espaços subaracnóides e um alargamento dos espaços perivasculares; além disso, observa-se também o comprometimento da substância branca bilateralmente, de predomínio posterior, com acometimento das fibras em “U”.

4.3.3 Pacientes com MPS tipo IV

Apesar de presentes, os achados das RM do crânio dos pacientes com MPS tipo IV foram menos prevalentes e, provavelmente, com menos significância clínica, quando comparados aos achados dos demais tipos de MPSs.

Não encontramos alterações da calota craniana, da cisterna magna e na anatomia das fossas médias. Os espaços subaracnóides apresentaram-se com um leve aumento em dois pacientes (pacientes 8 e 12; 2/9, 22,2%),

e em um paciente encontramos cistos aracnoides bilaterais nas regiões temporais (paciente 11; 1/9, 11,1%; **figura 3A**).

A alteração mais comumente vista neste grupo de pacientes foi a alteração morfológica da sela túrcica, assumindo o formato de sela em “J”, em sete pacientes (7/9, 77,8%). Outras alterações anatômicas estiveram presentes no clivus em quatro pacientes (4/9, 44,4%), sendo o clivus heterogêneo em dois (pacientes 7 e 10) e hipoplásico em outros dois pacientes (pacientes 9 e 14). Não observamos aumento dos espaços perivasculares, anormalidades no corpo caloso e nos seios venosos.

Alterações de sinal da substância branca foram identificadas em dois pacientes (2/9, 22,2%): no paciente 9 observamos uma alteração focal e inespecífica no centro semioval à direita; no paciente 10 encontramos focos subcorticais esparsos e alteração de sinal peritrigonal (**figuras 3B e 3C**). Em ambos, as fibras em “U” estiveram preservadas.

Figura 3 – Ressonância magnética do crânio dos pacientes 10 e 11 - MPS tipo IV

Imagens pesadas em T2 no plano coronal (A) e FLAIR no plano axial (B e C). No paciente 11 (A), observamos cistos aracnoides em ambos os pólos temporais. No paciente 10, nota-se uma alteração leve da substância branca periventricular (B) e focos esparsos de hipersinal na região subcortical (C), sem o comprometimento das fibras em “U”.

4.3.4 Pacientes com MPS tipo VI

Os pacientes com MPS tipo VI apresentaram alterações da RM de crânio bastante semelhantes entre si, porém com graus de comprometimento variáveis.

A primeira alteração observada foi a alteração da conformação craniana em todos os seis pacientes (6/6, 100%), com um aumento do diâmetro anteroposterior em relação ao diâmetro látero-lateral, assumindo o aspecto dolicocefalo (**figura 4A**). Observamos também o espessamento da díploe adjacente ao seio sagital superior em cinco pacientes (5/6, 83,3%; **figura 4A**).

Outra característica comum a todos os pacientes do grupo (6/6, 100%) foi o remodelamento da fossas médias insinuadas no sentido medial, inferiormente ao seio cavernoso. Em três pacientes (pacientes 18, 19 e 20; 3/6, 50%) o remodelamento foi unilateral e nos outros três pacientes (pacientes 15, 16 e 17; 3/6, 50%; **figura 5**), bilateral. Três pacientes (3/6, 50%) apresentaram cistos aracnoides, sendo unilaterais em dois deles (pacientes 15 e 16) e bilaterais em um paciente (paciente 20).

Em quatro (pacientes 16, 18, 19 e 20; 4/6, 66,7%) a substância branca encontrava-se alterada, sendo que em três destes (pacientes 16, 18 e 20; 3/6, 50%) havia dilatação do sistema ventricular (**figura 4B**). No paciente 19, as alterações da substância branca foram subcorticais, focais e inespecíficas, sem sinais de transudação líquórica como observado nos pacientes 16, 18 e 20. Apesar da dilatação ventricular e alterações da substância branca, nenhum dos pacientes apresentou comprometimento das fibras em “U” e do corpo caloso. No entanto, no paciente 16 também observamos a inversão do disco óptico, provavelmente relacionado ao

regime de HIC. Além disso, em cinco pacientes (5/6, 83,3%) observamos alterações da morfologia da sela túrcica. Nos pacientes 15, 16 e 18 a sela assumiu a morfologia em “ ω ” e nos pacientes 17 e 19 em “J” (**figura 6A**).

Outros achados dignos de nota foram: I- dilatação do sistema de drenagem venosa cerebral observado em cinco pacientes (pacientes 15, 16, 17, 18 e 19; 5/6, 83,3%), sendo que cada paciente apresentou um padrão anatômico distinto (**tabela 3**), e em quatro destes identificamos a presença do *sinus pericranii*[†]; II- aumento discreto dos espaços perivasculares em três pacientes (pacientes 15, 16 e 18; 3/6, 50%); III- ectasia da bainha do nervo óptico em dois pacientes (pacientes 16 e 17; 2/6, 33,3%).

Figura 4 – Ressonância magnética do crânio dos pacientes 16 e 18 - MPS tipo VI

Imagens no plano axial pesadas em T1 pós-contraste com supressão de gordura (A) e FLAIR (B). No paciente 18 (A), nota-se o aumento do diâmetro anteroposterior em relação ao diâmetro látero-lateral (dolicocefalia), além do espessamento da díploe adjacente ao seio sagital superior e a presença do *sinus pericranii* (seta). No paciente 16 (B), nota-se a dilatação do sistema ventricular, hipersinal da substância branca periventricular com sinais de transudação líquórica. As fibras em “U” encontram-se preservadas.

[†] *sinus pericranii*: comunicação de pequenos vasos pericranianos com o seio venoso subjacente.

Figura 5 – Ressonância magnética do crânio do paciente 16 - MPS tipo VI

Imagem pesada em T2 no plano coronal mostrando o remodelamento da fossas médias insinuadas bilateralmente no sentido medial, inferiormente ao seio cavernoso. Tal achado foi visto em todos os pacientes com MPS tipo VI.

Figura 6 – Ressonância magnética do crânio do paciente 19 - MPS tipo VI

Imagem pesada em T2 no plano sagital (A) evidenciando a alteração da conformação craniana, o espessamento da díploe e a sela túrcica assumindo a morfologia em “J”. Imagem em FLAIR no plano axial (B) evidenciando a tortuosidade no trajeto do nervo óptico bilateralmente.

Tabela 3 – Alterações do crânio visualizadas pela ressonância magnética

Pacientes	Tipo de MPS	Conformação da calota craniana	Díploe	Cisterna magna	Espaços subaracnóides	Cisto aracnoide	Anatomia das fossas médias	Anatomia do sistema ventricular	Morfologia da sela túrcica	Espaços perivascularares	Substância branca	Fibras em “U”	Corpo caloso	Nervo óptico	Seios venosos	Outros achados relevantes**
1	I HS	NL	NL	NL	NLs	A	NLs	NL	NL	↑	NL	NLs	NL	NL	DIL ¹	A
2	I H	NL	Esp	Mega	NLs	A	NLs	DIL	“ω”	↑↑↑	ANL +++*	NLs	Afilado*	NL	#	**
3	II	NL	Esp	NL	↑	A	Rem	NL	“J”	↑	ANL+	NLs	NL	NL	NLs	**
4	II	NL	Esp	NL	↑↑	A	NLs	NL	NL	↑↑	ANL+	ANL	NL	Ect	NLs	**
5	II	NL	NL	NL	NLs	A	NLs	NL	NL	NLs	NL	NLs	NL	NL	NLs	A
6	IV A	NL	NL	NL	NLs	A	NLs	NL	“J”	NLs	NL	NLs	NL	NL	NLs	A
7	IV A	NL	NL	NL	NLs	A	NLs	NL	NL	NLs	NL	NLs	NL	NL	NLs	**
8	IV A	NL	NL	NL	↑	A	NLs	NL	“J”	NLs	NL	NLs	NL	NL	NLs	A
9	IV A	NL	NL	NL	NLs	A	NLs	NL	“J”	NLs	ANL+	NLs	NL	NL	NLs	**
10	IV A	NL	NL	NL	NLs	A	NLs	NL	NL	NLs	ANL+	NLs	NL	NL	NLs	**
11	IV A	NL	NL	NL	NLs	P	NLs	NL	“J”	NLs	NL	NLs	NL	NL	NLs	A
12	IV A	NL	NL	NL	↑	A	NLs	NL	“J”	NLs	NL	NLs	NL	NL	NLs	A
13	IV A	NL	NL	NL	NLs	A	NLs	NL	“J”	NLs	NL	NLs	NL	NL	NLs	A
14	IV A	NL	NL	NL	NLs	A	NLs	NL	“J”	NLs	NL	NLs	NL	NL	NLs	**
15	VI	Dol	Esp	NL	NLs	P	Rem	NL	“ω”	↑	NL	NLs	NL	NL	DIL ²	**
16	VI	Dol ^{\$}	Esp	NL	NLs	P	Rem	DIL	“ω”	↑	ANL+*	NLs	NL	Ect	DIL ³	**
17	VI	Dol ^{\$}	Esp	NL	NLs	A	Rem	NL	“J”	NLs	NL	NLs	NL	Ect	DIL ⁴	A
18	VI	Dol	Esp	NL	NLs	A	Rem	DIL	“ω”	↑	ANL+*	NLs	NL	NL	DIL ⁵	A
19	VI	Dol	Esp	NL	NLs	A	Rem	NL	“J”	NLs	ANL+*	NLs	NL	NL	DIL ⁶	**
20	VI	Dol ^{\$}	NL	NL	NLs	P	Rem	DIL	NL	NLs	ANL+*	NLs	NL	NL	NLs	A

Legendas: ↑ = aumento leve, ↑↑ = aumento moderado, ↑↑↑ = significativo aumento; + = alterações mínimas, +++ = alterações graves, * = alterações secundárias à HIC, # = avaliação prejudicada, \$ = aumento do diâmetro anteroposterior em relação ao látero-lateral, porém menos significativo quando comparado aos pacientes 15, 18 e 19. A= ausentes, ANL= anormal, DIL= dilatação, DIL¹= dilatação do seio venoso esfenoparietal à D, DIL²= dilatação do seio venosos esfenoparietal, petroso superior, petroso inferior e occipitais, DIL³= dilatação dos seios transversos e sigmoide à D e *sinus pericranii*, DIL⁴= dilatação do seio sagital e *sinus pericranii* adjacente ao seio sagital, DIL⁵= dilatação do seio esfenoparietal e *sinus pericranii* adjacente ao seio sagital, DIL⁶= *sinus pericranii* adjacente ao seio sagital, Dol= dolicocefalia, Ect = ectasia da bainha do nervo óptico, Esp = espessamento da díploe, Mega= megacisterna, NL= normal, NLs= normais, P= presente, Rem= Remodelamento das fossas médias com insinuação medial inferior aos seios cavernosos. **: **paciente 2:** trepanação cirúrgica à E para inserção do cateter de derivação ventricular; **paciente 3:** deslocamento da face anterior E do bulbo pela artéria vertebral E; **paciente 4:** anomalia do desenvolvimento venoso frontal à E; **pacientes 7 e 10:** clivus heterogêneo; **pacientes 9 e 14:** clivus hipoplásico; **paciente 15:** assimetria entre os lados D (maior) e E do nervo óptico; **paciente 16:** Espessamento da bainha do nervo óptico e inversão do disco óptico, devido ao regime de HIC; rotação incompleta das malformações hipocâmpais; **paciente 19:** tortuosidade no trajeto do nervo óptico bilateralmente (**figura 6B**).

4.4 Avaliação da ressonância magnética da coluna vertebral

As **tabelas 4 e 5** compilam, respectivamente, as alterações medulares e ósteo-articulares dos pacientes avaliados.

4.4.1 Pacientes com MPS tipo I

Apesar de menos significativas quando comparadas aos demais tipos de MPSs, as alterações da coluna vertebral estiveram presentes nos dois pacientes com MPSs tipo I.

O paciente 2 (síndrome de Hurler) apresentou sinais de compressão medular com alteração de sinal na medula, caracterizando uma mielopatia cervical central e posterior, localizada nos níveis C1 até C4. Neste mesmo paciente, não havia sinais de subluxação atlanto-axial e a hipoplasia do processo odontóide foi classificada como leve. Entretanto, outros achados relevantes ocasionaram a lesão medular acima descrita. Além da estenose do canal cervical, a massa de tecido flexível periodontal (14 mm de diâmetro craniocaudal por 7 mm de diâmetro anteroposterior), o espessamento do complexo ligamentar posterior e a hipoplasia leve do processo odontóide contribuíram para lesão medular encontrada no paciente 2. Outras alterações degenerativas relevantes encontradas neste paciente foram: espondilolistese lombar entre as vértebras L2-L3 e protrusões dos discos intervertebrais lombares.

No paciente 1 (síndrome de Hurler-Scheie) não observamos compressão da medula em quaisquer segmentos. Além disso, também não foram detectados sinais de subluxação entre as articulações C1-C2 e não havia hipoplasia do processo odontóide. Entretanto, a presença do nódulo de Schmorl[§] (**figura 7A**) neste paciente reflete o processo degenerativo crônico observado mesmo na ausência de alterações significativas do SNC.

4.4.2 Pacientes com MPS tipo II

Diferentemente da grande variabilidade clínica e de neuroimagem do crânio, os pacientes com MPS II apresentaram alterações semelhantes nos exames da coluna vertebral.

Não identificamos sinais de compressão medular nem subluxação atlanto-axial em nenhum dos casos. Apenas um paciente (paciente 5, forma leve de MPS II) apresentou estenose do canal cervical, embora tal estenose não havia ocasionado compressão medular (**figuras 7B e 7C**). Diferentes graus de hipoplasia do processo odontóide foram encontrados, assim como diferentes tamanhos da massa de tecido periodontoal, com seus diâmetros variando de 16 a 21 mm no sentido craniocaudal por 5 a 11 mm no sentido anteroposterior. Em relação à fusão dos centros de ossificação da vértebra C2, nenhum dos pacientes apresentou a fusão completa.

[§] herniação intrasomática do disco intervertebral para o platô da vértebra adjacente.

Em todos os pacientes encontramos alterações degenerativas, refletindo o processo degenerativo crônico nestes pacientes; indentações nos corpos vertebrais foram identificadas na região cervical nos três pacientes (**figura 7B**).

Figura 7 – Ressonância magnética da coluna dos pacientes 1 e 5 -
MPS tipos I e II

Imagens pesadas em T2 no plano sagital. Na imagem (A), observamos indentações anteriores e posteriores nos corpos vertebrais lombares e a presença do nódulo de Schmorl (*) no platô da vértebra L2 (paciente 1, MPS tipo I HS). Nas imagens (B) e (C) a medula espinhal encontra-se normal, não há sinais de luxação atlanto-axial e o processo odontóide encontra-se normal. Entretanto, nota-se uma estenose congênita do canal cervical e indentações anteriores nos corpos vertebrais cervicais (paciente 5, MPS tipo II).

4.4.3 Pacientes com MPS tipo IV

Nos pacientes com acúmulo de QS encontramos as alterações medulares mais graves e com maior repercussão clínica dentre todos os pacientes com MPSs. Dentre os nove pacientes, oito (8/9, 89,9%) apresentaram algum grau de compressão medular (**figura 8**). Destes, três pacientes (pacientes 8, 9, e 10; 3/8, 37,5%) apresentavam dois níveis de compressão medular, sendo o primeiro cervical e o segundo torácico. As alterações de sinal encontradas na medula foram: hipersinal em T2 na região posterior em quatro pacientes (pacientes 8, 9, 11 e 14), na região central em dois pacientes (pacientes 10 e 12), sendo que em um paciente evidenciamos uma lesão central tênue (paciente 12). Dois pacientes (pacientes 6 e 13) apresentavam compressão medular, sem alterações de sinal na medula.

Em todos os pacientes com alteração de sinal medular (6/6, 100%), a identificamos o deslocamento anterior da vértebra C1 sobre C2, caracterizando a subluxação atlantoaxial (**figuras 8A e 8B**). Tal alteração foi encontrada em seis pacientes (6/9, 66,7%) dentre os nove casos de MPS IV. Além disso, a estenose constitucional do canal vertebral foi identificada em três pacientes (3/9, 33,3%), localizada no nível cervical (paciente 12; **figura 8A**), torácico (paciente 13) e cervical e torácico (paciente 14).

As alterações da segunda vértebra cervical, assim como a massa de tecido periodontal, estiveram presentes em todos os pacientes (9/9, 100%). Diferentes graus de hipoplasia do processo odontóide foram observados: leve (2/9, 22,2%; **figura 8B**) moderado (3/9, 33,3%; **figura 8A**) e grave (4/9, 44,5%). O diâmetro da massa periodontal variou entre 8 a 19 mm no sentido craniocaudal por 8 a 25 mm no sentido anteroposterior. Em nenhum paciente encontramos os centros de ossificação da vértebra C2 com fusão

completa. Em quatro pacientes (4/9, 44,5%) encontramos o “os odontoidium”^{**}.

Figura 8 – Ressonância magnética da coluna dos pacientes 11 e 12 - MPS tipo IV

Imagens pesadas em T2 no plano sagital. As imagens (A) e (B) correspondem respectivamente aos pacientes 12 e 11. Em ambos, notamos diferentes graus de: alterações da curvatura do canal medular, morfologia da sela túrcica em “J” (* na cor preta), estenose do canal medular com compressão da medula cervical e hipersinal medular, deslocamento anterior de C1 sobre C2 (setas), hipoplasia do processo odontóide (* na cor branca), e achatamento dos corpos vertebrais com indentações anteriores e posteriores. Em (A), observamos também um espessamento do complexo ligamentar posterior com lipomatose cervical laminar.

As alterações degenerativas encontradas neste grupo de pacientes foram marcantes, de forma que: I- oito pacientes (8/9, 89,9%) apresentaram protrusões dos discos intervertebrais, sendo que em dois destes havia mais de um segmento vertebral acometido, com protrusões discais cervicais e

^{**} ossículo independente separado do dente do processo odontóide.

torácicas (pacientes 8 e 14); II- cinco pacientes (5/9, 55,5%) apresentaram indentações nos corpos vertebrais, estando estas presentes em todos os segmentos da coluna vertebral em quatro pacientes (pacientes 7, 8, 9 e 14); III- cinco pacientes (5/9, 55,5%) apresentaram achatamento dos corpos vertebrais; IV- espondilolistese e laterolistese foram identificadas respectivamente em três pacientes (pacientes 7, 8 e 14; 3/9, 33,3%) e em um (paciente 13; 11,1%) paciente; V- outros achados que potencialmente poderiam contribuir para algum grau de comprometimento medular foram encontrados em três pacientes, sendo a lipomatose posterior epidural no nível torácico em dois pacientes (pacientes 8 e 10; 2/9, 22,2%) e o espessamento do complexo ligamentar posterior com lipomatose cervical laminar em outro paciente (1/9, 11,1%; **figura 8A**).

Um dos pacientes (paciente 10), com dois níveis de compressão medular, sendo o primeiro ocasionado pelo deslocamento anterior da vértebra C1 sobre C2 e segundo nível de compressão causado pela lipomatose epidural posterior (**figura 9 e apêndice C**), foi submetido a um procedimento cirúrgico de estabilização da coluna cervical. No período pós-operatório imediato, o paciente apresentou sinais clínicos súbitos de uma síndrome medular com paraplegia aguda, nível sensitivo torácico e perda do controle esfinteriano. O exame de RM do período pós-operatório revelou um infarto medular extenso dos segmentos T2 a T6 (**figura 10 e apêndice C**).

Figura 9 – Ressonância magnética da coluna no período pré-operatório do paciente 10 - MPS tipo IV

Imagem no plano sagital (A) e imagens no plano axial (à direita). Evidenciamos uma alteração de sinal nos níveis cervicais C1 e C2, com a compressão medular levando a um hipersinal medular central (aparência dos olhos de cobra – “*snake-eye appearance*”).

Figura 10 – Ressonância magnética da coluna no período pós-operatório do paciente 10 - MPS tipo IV

Imagens pesadas em T2 no plano sagital (B) e nos planos axiais (à direita) evidenciando a mesma imagem de alteração de sinal nos níveis C1 e C2 observada no período pré-operatório; entretanto, nota-se também uma extensa área de hipersinal entre os níveis torácicos T2 e T6 com estreitamento do canal vertebral por lipomatose epidural.

4.4.4 Pacientes com MPS tipo VI

Os pacientes com acúmulo de DS, apesar de pouco sintomáticos em relação às funções neurológicas motoras e sensitivas, apresentaram diversas anormalidades ao exame de RM da coluna. Todos os seis pacientes (6/6, 100%) apresentaram algum grau de compressão medular. Os graus de compressão variaram de leve (1/6, 16,6%), moderado (4/6,

66,7%, **figuras 11 e 12**) a grave (1/6, 16,6%). Diferentemente dos pacientes com acúmulo de QS (MPS IV), os pacientes com acúmulo de DS apresentaram compressão medular apenas nos níveis cervicais.

As alterações de sinal medulares, caracterizadas por hipersinal em T2, estiveram presentes em quatro pacientes (4/6, 66,7%), assim localizadas: região posterior em dois pacientes (pacientes 18 e 20) e ténue hipersinal na região central em outros dois pacientes (pacientes 15 e 19). Nestes, com alteração de sinal medular central ténue (pacientes 15 e 19; 2/6, 33,3%), o deslocamento anterior da vértebra C1 sobre C2, caracterizando a subluxação atlantoaxial, foi identificado. Os pacientes com lesões localizadas na região posterior da medula (pacientes 18 e 20; 2/6, 33,3%) apresentavam estenose constitucional cervical do canal vertebral, sem sinais de subluxação atlantoaxial.

Considerando-se todo o grupo, a subluxação atlantoaxial foi encontrada em quatro pacientes (4/6, 66,7%) e a estenose do canal cervical três pacientes (3/6, 50%). Apenas um paciente apresentou ambas as anormalidades concomitantemente (paciente 17), entretanto o mesmo não apresentava hipersinal medular.

Quatro pacientes apresentavam hipoplasia do processo odontóide, variando de leve (2/6, 33,3%) a moderada (2/6, 33,3%; **figura 11**). A massa de tecido periodontal foi observada em cinco pacientes (5/6, 83,3%), com seu diâmetro variando entre 15 a 23 mm no sentido craniocaudal por 7 a 11 mm no sentido anteroposterior. O paciente 15, apesar de não apresentar a massa de tecido periodontal, apresentou um significativo espessamento do complexo ligamentar posterior da junção crânio cervical até o nível C4.

Apenas um paciente apresentou os centros de ossificação da vértebra C2 com fusão completa e ossículo independente separado do processo odontóide (“os *odontoidium*”) não foi encontrado em nenhum paciente.

Figura 12 – Ressonância magnética da coluna do paciente 16 - MPS VI

Imagem pesada em T2 no plano sagital. Nota-se uma estenose moderada da medula cervical localizada na junção crânio-cervical. As setas lineares apontam a presença dos nódulos de Schmorl, com a protrusão da cartilagem dos discos intervertebrais nos corpos vertebrais adjacentes. A seta vazia evidencia a sela túrcica com morfologia em “ômega”.

Tabela 4 – Alterações medulares da RM e seus possíveis fatores etiopatogênicos

Pacientes	Tipo de MPS	Compressão medular	1º nível de compressão / Grau	2º nível de compressão / Grau	Aspecto da medula / Nível (is)	Subluxação Atlanto-axial	Estenose do canal vertebral e sua localização	Hipoplasia do Odontóide e sua gravidade	Massa de tecido flexível no nível C1-C2 / medidas em milímetros	Fusão dos centros de ossificação de C2
1	I HS	Não	Ausente	Ausente	Normal	Não	Não	Não	Ausente	Incompleta
2	I H	Sim	C1-C4 / Leve	Ausente	Mielopatia ¹ / C1-C4	Não	Cervical	Leve	+ / 14 x 7	Incompleta
3	II	Não	Ausente	Ausente	Normal	Não	Não	Leve	+ / 21 x 7	Incompleta
4	II	Não	Ausente	Ausente	Normal	Não	Não	Grave	+ / 18 x 11	Incompleta
5	II	Não	Ausente	Ausente	Normal	Não	Cervical	Não	+ / 16 x 5	Incompleta
6	IV A	Sim	C7-T3 / Leve	Ausente	Normal	Não	Não	Grave	+ / 19 x 17	Incompleta
7	IV A	Não	Ausente	Ausente	Normal	Não	Não	Grave	+ / 15 x 13	Incompleta
8	IV A	Sim	JCC-C2 / Mod	T1-T2 / Mod	Mielopatia ² / JCC-C2	Sim	Não	Grave	+ / 17 x 8	Incompleta
9	IV A	Sim	JCC-C2 / Grave	T2-T3 / Leve	Mielopatia ² / JCC-C2	Sim	Não	Leve	+ / 9 x 12	Incompleta
10	IV A	Sim	C2-C3 / Grave	T2-T6 / Leve	Mielopatia ³ / C1-C2	Sim	Não	Mod	+ / 14 x 25	Incompleta
11	IV A	Sim	JCC-C2 / Grave	Ausente	Mielopatia ² / JCC-C2	Sim	Não	Leve	+ / 11 x 15	Incompleta
12	IV A	Sim	C2-C4 / Leve	Ausente	Mielopatia ⁴ / C2	Sim	Cervical	Mod	+ / 18 x 13	Incompleta
13	IV A	Sim	T3-T4 / Mod	Ausente	Normal	Não	Torácica	Grave	+ / 8 x 13	Incompleta
14	IV A	Sim	C2 / Leve	Ausente	Mielopatia ² / JCC-C2	Sim	Cervical e Torácica sup.	Mod	+ / 8 x 11	Incompleta
15	VI	Sim	C1-C2 / Grave	Ausente	Mielopatia ⁴ / C1	Sim	Não	Não	*	Incompleta
16	VI	Sim	JCC / Mod	Ausente	Normal	Sim	Não	Leve	+ / 17 x 10	Incompleta
17	VI	Sim	JCC-C3 / Leve	Ausente	Normal	Sim	Cervical	Mod	+ / 20 x 10	Incompleta
18	VI	Sim	JCC-C3 / Mod	Ausente	Mielopatia ² / C1-C4	Não	Cervical	Leve	+ / 15 x 7	Incompleta
19	VI	Sim	JCC / Mod	Ausente	Mielopatia ⁴ / C1	Sim	Não	Mod	+ / 23 x 11	Incompleta
20	VI	Sim	JCC-C5 / Mod	Ausente	Mielopatia ² / C2-C6	Não	Cervical	Não	+ / 19 x 5	Completa

Legendas: C= nível cervical, JCC= junção crânio-cervical, Mod= moderado, MPS= mucopolissacaridose, sup= superior, T= vértebra torácica. += presente, * = espessado do complexo ligamentar posterior da JCC até C4.

Diferentes aspectos encontrados nas lesões medulares: 1= mielopatia central e posterior, 2= mielopatia posterior, 3= mielopatia central, 4= mielopatia central e ténue.

Tabela 5 – Alterações ósteo-articulares e degenerativas visualizadas pela RM

Pcts	Tipo de MPS	Discos intervertebrais	Alterações degenerativas	Outros achados relevantes
1	I HS	Normais	Indentações lombares ant e post, nódulo de Schmorl* L2	Espessamento do complexo ligam post
2	I H	Protrusões lombares	Indentações em todos os níveis ant, post, lat, espondilolistese L2-L3	–
3	II	Normais	Indentações cervicais ant	–
4	II	Normais	Indentações cervicais ant	–
5	II	Normais	Indentações cervicais ant	–
6	IV A	Protrusões torácicas	Indentações cervicais ant e post, corpos vertebrais achatados	Defeito de fusão do arco post C1 e apófise bífida C2
7	IV A	Protrusões lombares	Indentações em todos os níveis ant e post, achatamento dos corpos vertebrais em todos os níveis, espondilolistese L1-L2	–
8	IV A	Protrusões cervicais e torácicas	Indentações em todos os níveis ant e post, achatamento dos corpos vertebrais em todos os níveis, espondilolistese T1-T2	Lipomatose epidural torácica post
9	IV A	Protrusões torácicas	Indentações em todos os níveis ant e post	<i>Os odontoidium**</i>
10	IV A	Normais	Achatamento dos corpos vertebrais cervicais	<i>Os odontoidium**</i> , lipomatose epidural post T2-T5
11	IV A	Protrusões torácicas	Espondilose anterior C2-C4	<i>Os odontoidium**</i>
12	IV A	Protrusões torácicas	Achatamento dos corpos vertebrais cervicais e torácicos	Espessamento do complex ligam post C1-C4, lipomatose laminar C2-C7
13	IV A	Protrusões torácicas	Achatamento dos corpos vertebrais cervicais e torácicos, laterolistese T6-T8 à E	–
14	IV A	Protrusões cervicais e torácicas	Indentações em todos os níveis ant e post, espondilolistese C2-C3	<i>Os odontoidium**</i>
15	VI	Normais	Indentações cervicais ant e post, complexos disco-osteofitários T4-T5	–
16	VI	Normais	Indentações cervicais ant e post, nódulos de Schmorl* de C2-T1	–
17	VI	Protrusões leves em todos os níveis	Indentações post T12-L1 e espondilolistese L1	Superfície irregular do corpo vertebral L1
18	VI	Normais	Indentações ant e post em todos os níveis	–
19	VI	Protrusões leves em todos os níveis	Indentações cervicais ant e post, complexos disco-osteofitários C6-T1	–
20	VI	Protrusões cervicais leves	Indentações cervicais ant e post	–

Legendas: ant= anterior, C= vértebra cervical, L=vértebra lombar, ligam= ligamentar, MPS= mucopolissacaridose, Pcts= pacientes, post= posterior, RM= ressonância magnética, T= vértebra torácica. * Alteração degenerativa do platô vertebral, com herniação intra-somática do disco intervertebral determinando alteração do sinal visível à RM.

**Trata-se de um ossículo independente de tamanho variável, separado do processo odontóide, e com bordas lisas.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os pacientes com MPSs I e II apresentaram história clínica e exame físico compatíveis com os fenótipos classicamente descritos na literatura (Clarke and Heppner 1993; Scarpa 1993). A ampla variação da idade de início dos sintomas, variando de um a 84 meses (média de 22,4 meses, desvio padrão $\pm 34,7$ meses) em nossa amostra, reflete o quão diverso o quadro clínico destes pacientes pode ser. Os pacientes com fenótipo Hurler e Hunter grave apresentaram atraso significativo dos marcos do DNPM e déficits cognitivos persistentes até o presente. Por outro lado, os pacientes com fenótipo Hurler Scheie e Hunter leve não apresentaram quaisquer problemas relacionados ao DNPM, e atualmente são independentes para as atividades de vida diárias, com desempenho escolar satisfatório. A inteligência normal, ou muito próxima ao normal, são frequentemente descritas nos fenótipos MPS I HS e forma leve da MPS II (Clarke and Heppner 1993; Quaio et al. 2012).

Outros achados significativos foram: I- a macrocrania, presente apenas em um dos pacientes com Hunter grave dentre todos os pacientes com MPS avaliados. A macrocrania é um achado descrito nos diversos tipos de MPS, exceto no tipo IV (Azevedo et al. 2004; Kliegman and Muenzer 2005; Wraith et al. 2007); o espessamento da calota craniana e a dilatação do sistema ventricular são as principais causas do aumento do perímetro craniano em crianças menores de dois anos de idade. O paciente cujo PC encontrava-se acima do percentil 98 era o mais jovem dentre todos os pacientes avaliados com três anos de idade, apresentava espessamento da calota craniana sem dilatação ventricular. II- características clínicas do espectro autista encontradas

no mesmo paciente, acompanhadas por agitação psicomotora intensa, refletem o quão variado o espectro cognitivo dos pacientes com acúmulo de DS e HS pode ser. O HS é encontrado em abundância no cérebro, como parte da matriz extracelular. Nos pacientes com acúmulo de HS são encontrados depósitos intralisossômicos, denominados corpos em zebra, que presumidamente causam os sintomas neurológicos nestes pacientes (Clarke and Heppner 1993).

Mesmo na ausência de sinais e sintomas relacionados à síndrome do túnel do carpo, como observado na maioria dos nossos pacientes com MPS I e II, a avaliação da condução nervosa por meio de testes neurofisiológicos é essencial nestes pacientes. Os sintomas clínicos geralmente ocorrem em estágios avançados da síndrome do túnel do carpo (Haddad et al. 1997; Van Heest et al. 1998; Bahadir et al. 2009) e os resultados mais satisfatórios do tratamento cirúrgico são vistos quando a intervenção cirúrgica é realizada precocemente, antes do dano neuronal (Neufeld and Muenzer 2001).

Em relação à neuroimagem do crânio, algumas alterações encontradas refletem o depósito de GAGs no SNC, tais como o espessamento da díploe e alargamento dos espaços perivasculares. No paciente mais grave da amostra (MPS I H), a dificuldade de reabsorção liquórica por depósito de GAGs nas granulações aracnoides, e consequentemente um regime de HIC, ocasionaram a dilatação ventricular com transudação endimária do LCR, alteração da substância branca e afilamento do corpo caloso. Entretanto, mesmo em pacientes sem alterações evidentes de HIC, alguns achados sugeriram uma redução da circulação liquórica e, consequentemente, um regime crônico de elevação da pressão intracraniana. Tais achados foram: modificação da anatomia da fossa média e sela túrcica, ectasia do nervo óptico, dilatação do

seio venoso esfenoparietal. Estas alterações estiveram presentes não somente nos fenótipos considerados mais graves.

Por fim, também foram observadas alterações inespecíficas da substância branca cerebral nos pacientes sem evidência clara de HIC, refletindo um provável comprometimento da substância branca, independente do mecanismo secundário ao aumento da pressão intracraniana. Acreditamos que tais alterações, mesmo sendo inespecíficas, possam ser úteis para fins diagnósticos em pacientes oligossintomáticos do ponto de vista sistêmico.

Diferentemente das demais formas de MPSs avaliadas, a compressão medular não esteve presente de forma significativa nos pacientes com MPSs tipos I e II. Apenas no fenótipo mais grave da MPS I a compressão medular foi detectada. Apesar de haver algum grau de hipoplasia do processo odontóide na maioria dos pacientes deste grupo, assim como nos pacientes com MPS tipo IV (Nelson and Thomas 1988), não havia sinais de subluxação atlantoaxial no único paciente que apresentava compressão medular. Nos pacientes com MPS I e II, a compressão medular parece estar relacionada ao espessamento dos tecidos adjacentes à medula, com estreitamento do canal vertebral (Clarke and Heppner 1993; Scarpa 1993; Neufeld and Muenzer 2001), conforme observado em nosso paciente. Os mecanismos fisiopatológicos da compressão medular nas demais formas MPSs serão discutidos adiante.

Infelizmente, devido à característica transversal deste estudo, não podemos confirmar ou descartar a ação da TRE sobre os aspectos neurológicos. Para uma avaliação direta do efeito da TRE nestes pacientes,

seria necessária uma avaliação prospectiva seriada do ponto de vista clínico e de neuroimagem nestes pacientes. Entretanto, assim como previamente reportado na literatura (Illsinger et al. 2009), acreditamos que a TRE não seja capaz de evitar a progressão das alterações dos tecidos conectivos e suas consequências diretas à medula espinhal. Dos cinco pacientes em questão, quatro encontravam-se em regime semanal de TRE há pelo menos 6 meses consecutivos. Mesmo assim, alterações degenerativas com ou sem impacto direto às estruturas do SNC foram observadas em todos os pacientes do grupo.

A avaliação neurológica dos pacientes com acúmulo de QS (MPS tipo IV) mostrou que estes pacientes nem sempre apresentam inteligência e neuroimagem do crânio normais, como classicamente descritos na literatura (Tomatsu et al. 2008; 2011). Dentre os nove pacientes avaliados, dois apresentaram atraso nos marcos do desenvolvimento nos primeiros anos de vida, sendo que um deles ainda o atraso do DNPM persiste (atualmente aos cinco anos de idade). Cinco outros pacientes sem comprometimento cognitivo ou história prévia de atraso do DNPM apresentaram alterações da neuroimagem assim distribuídas: alterações mínimas da substância branca cerebral em dois, aumento dos espaços subaracnóideos em outros dois e a presença de cistos aracnóides em ambos os pólos temporais em outro paciente.

Apesar destes achados de neuroimagem serem considerados inespecíficos e, possivelmente, sem impacto na evolução clínica da doença, cogitamos a hipótese de que tais anormalidades sejam mais prevalentes neste grupo de pacientes. Em um estudo retrospectivo incluindo 1000 pacientes hígidos com idades variando entre três e 83 anos, foram identificadas

alterações inespecíficas da substância branca, com hipersinal em T2, em apenas cinco pacientes e outros três pacientes foram classificados como apresentando uma possível doença desmielinizante, totalizando oito pacientes (8/1000, 0,8%) com anormalidades inespecíficas da substância branca nesta amostra. Além disso, apenas três pacientes apresentavam cistos aracnoides (3/1000, 0,3%) (Katzman et al. 1999). Numa amostra incluindo 96 crianças hígdas, sem fatores de risco para doenças neurológicas e com idade média de 11,9 anos, seis pacientes (6/96, 6,2%) apresentaram alterações mínimas da substância branca cerebral e, apenas em dois (2/96, 2%), foram encontrados cistos aracnoides (Potchen et al. 2013). Em nossa pequena amostra de nove pacientes com MPS tipo IV, encontramos um paciente com cistos aracnoides (1/9; 11,1%) e dois pacientes com alteração de sinal na substância branca (2/9; 22,2%).

Em um estudo recente realizado por Davison e colaboradores, oito pacientes com diagnóstico de MPS IV A foram testados por meio de testes de coeficiente de inteligência, escala de avaliação comportamental preenchida pelos pais e exames de RM do crânio (Davison et al. 2012). Os autores identificaram três pacientes (37% da amostra) com coeficiente de inteligência na faixa considerada limítrofe (entre 70 e 80, sendo o número esperado para esta faixa limítrofe na população geral 9,9%), dois pacientes com focos inespecíficos de alteração de sinal da RM e dois pacientes com espaços perivasculares proeminentes. Apesar do estudo de Davison e colaboradores ter incluído um número pequeno de pacientes e uma metodologia de avaliação cognitiva completa, consideramos os resultados obtidos por eles semelhantes aos encontrados nos nove pacientes do presente estudo.

Algumas hipóteses embasam o possível mecanismo do envolvimento do SNC na síndrome de Morquio. Achados neuropatológicos tais como edema neuronal com inclusões celulares com coloração PAS positivas no córtex cerebral, no corno de Ammon, nos núcleos da base e no tálamo em pacientes com MPS IV já foram descritos (Gilles and Deuel 1971; Koto et al. 1978). O acúmulo do QS poderia ocasionar a ativação de cascatas secundárias e interferir em outras vias bioquímicas como as vias de sinalização do cálcio, interferindo no metabolismo mitocondrial. Tais vias de sinalização do cálcio comprometidas já foram previamente descritas em outras doenças de depósito lisossomal e doenças neurodegenerativas (Vicencio et al. 2010; Vitner et al. 2010; Davison et al. 2012).

Outra anormalidade detectada pela RM do crânio neste grupo de pacientes, foi a presença da distorção da sela túrcica em sete dentre os nove pacientes. Não havia sinais de hipertensão intracraniana que pudessem justificar tal modificação da anatomia da sela. Apesar de inespecífico, assim como os demais achados na RM do crânio, alterações do formato da sela têm sido associadas à deficiências hormonais, como a deficiência do hormônio do crescimento (Büyükgemiz et al. 1995), o que certamente pode influenciar na qualidade de vida dos pacientes com MPSs. Apesar da etiologia das deformidades ósseas ainda não ter sido estabelecida, um estudo em modelos animais de MPS demonstrou comprometimento da função osteoclástica contribuindo para as alterações ósseas diversas nas MPSs (Wilson et al. 2009).

A avaliação de nove pacientes com diagnóstico de MPS IV, oito dos quais apresentavam sinais evidentes de compressão medular à RM, nos permitiu compreender um pouco melhor a fisiopatologia envolvida na

complicação com maior potencial de morbidade e mortalidade nesta forma de MPS.

Do ponto de vista clínico, além do déficit de força presente em todos os pacientes do grupo, os testes de avaliação da integridade dos cordões posteriores da medula (testes de sensibilidade profunda) mostraram-se alterados em seis pacientes e a avaliação dos tratos espinotalâmicos (temperatura e dor superficial) evidenciou hipoestesia em três pacientes, mostrando a importância da avaliação clínica na suspeita de mielopatia. Os resultados encontrados refletem o curso natural da doença (Hughes et al. 1997) e são contrastantes com outra série de casos da literatura, na qual onze pacientes foram avaliados e, a despeito de apresentarem compressão medular, a maioria era completamente assintomática ou apresentava apenas intolerância aos exercícios (Hughes et al. 1997).

O mecanismo responsável pela mielopatia nos pacientes avaliados em nosso estudo foi predominantemente subluxação atlantoaxial, com deslocamento anterior da vértebra C1 sobre C2, em associação à hipoplasia do processo odontóide em graus variáveis e a massa de tecido flexível periodontal localizada anteriormente em relação à medula. No passado, acreditava-se que o grau de displasia do processo odontóide estaria correlacionado à gravidade da compressão medular (Nelson and Thomas 1988). Posteriormente, a contribuição de outras estruturas, tais como os tecidos extradurais anteriores, começou a ser cogitada como fator desencadeante à lesão medular (Stevens et al. 1991). Além disso, outros fatores também contribuiriam de forma menos significativa para as lesões medulares, tais como a estenose constitucional do

canal vertebral, a lipomatose epidural posterior, e o espessamento do complexo ligamentar posterior.

Apesar de rara, a presença de dois níveis medulares acometidos em pacientes com MPS IV deve ser sempre cogitada. Compressões medulares nas regiões toracolombares e cervicotorácicas geralmente ocorrem devido à combinação de desvios significativos da curvatura da coluna em associação à estenose do canal vertebral. Os níveis mais acometidos são C4-C7, devido à expansão medular pela emergência do plexo braquial, e T10-L1. Nos pacientes do presente estudo, os níveis secundários de compressão medular localizavam-se nas regiões torácicas, entre T1 e T6. Por isso, torna-se importante o estudo completo da coluna antes de quaisquer intervenções cirúrgicas focadas em um ponto específico da coluna vertebral. Outras regiões medulares, além do ponto principal de compressão, podem ser alvos de isquemia súbita quando os pacientes são submetidos a procedimentos nos quais a anestesia geral é necessária em combinação com a posição em decúbito ventral. Especula-se que o conjunto destes fatores possa gerar um déficit de fluxo sanguíneo numa localização previamente comprometida. Tal isquemia, distante do alvo cirúrgico principal, apresentada por um dos pacientes do presente estudo (**apêndice C**), havia sido reportada uma única vez na literatura anteriormente (Tong et al. 2012).

Provavelmente os melhores resultados do tratamento cirúrgico sejam obtidos antes do surgimento dos sintomas neurológicos (Al-Shail et al. 2005). Opções terapêuticas como a fusão occipitocervical posterior, a descompressão transoral anterior concomitante à fusão occipitocervical posterior, ou simplesmente a laminectomia descompressiva são descritas na literatura

(Ashraf et al. 1991; Stevens et al. 1991; Houten et al. 2011). Estudos comparativos entre as diversas técnicas e seus resultados ainda não são disponíveis e, atualmente, a decisão terapêutica ocorre de acordo com a experiência e preferência dos neurocirurgiões e/ou ortopedistas em cada caso individualmente.

Recentemente um estudo propôs um sistema de pontos (*“score”*), através do qual o paciente é classificado como candidato relativo ou absoluto ao tratamento cirúrgico, de acordo com os sinais e sintomas clínicos, em associação aos achados de neuroimagem (Möllmann et al. 2013). Trata-se de um sistema claro e objetivo, facilmente aplicável. Acreditamos que certamente será de grande valia a implementação de tal sistema ao nosso meio para redução da morbidade dos pacientes com MPS tipo IV.

Caracterizada pela heterogeneidade clínica com indivíduos sintomáticos desde o primeiro ano de vida e outros com formas lentamente progressivas (Spranger et al. 1970; Giugliani et al. 2007), os pacientes com acúmulo de DS avaliados neste estudo, a despeito das diferentes idades e das diferentes formas de início da doença, apresentaram-se clinicamente semelhantes entre si do ponto de vista neurológico. Outro aspecto em comum entre os pacientes avaliados foi o fato de todos estarem em regime regular de TRE por pelo menos dois anos consecutivos. Poucos estudos na literatura têm abordado os aspectos neurológicos em pacientes com MPS recebendo TRE (Muñoz-Rojas et al. 2010; Horovitz et al. 2011; Jurecka et al. 2012).

Todos os seis pacientes apresentaram perímetro cefálico normal e aspectos cognitivos normais. Geralmente as funções intelectuais permanecem estáveis nos pacientes com acúmulo de DS, diferindo-os dos pacientes com acúmulo de HS (MPS III) ou DS combinado à HS (MPS I H, MPS I HS, MPS II formas graves) (Spranger et al. 1970; Kakkis et al. 2001; Valayannopoulos et al. 2010). A força muscular esteve completamente preservada e as únicas alterações encontradas ao exame clínico foram os reflexos patológicos (hiperativos) em três pacientes, sendo que um deles também apresentava alteração da sensibilidade profunda.

Por meio de entrevistas dirigidas a um grupo de 28 pacientes portadores de MPS VI, um estudo brasileiro identificou 67,9% dos pacientes com macrocrania, 17,7% crises epiléticas, e 17,7% síndrome do túnel do carpo (Azevedo et al. 2004). Nenhum destes achados esteve presente nos pacientes avaliados por nós, embora uma de nossas pacientes havia apresentado anteriormente uma crise epilética única sem recorrência. Assim como em nossos pacientes, dentre os 28 pacientes avaliados, nenhum apresentou sintomas clínicos evidentes de compressão medular (Azevedo et al. 2004).

Por outro lado, o exames de neuroimagem revelaram diversas alterações. Achados de neuroimagem em pacientes com MPS VI tem sido relatadas há mais de 20 anos (Tamaki et al. 1987; Taccone et al. 1993). Alterações da substância branca, aumento dos espaços perivasculares e hidrocefalia são achados clássicos (Giugliani et al. 2007; Vedolin et al. 2007; Valayannopoulos et al. 2010). A dilatação do sistema ventricular reflete a dificuldade de reabsorção do LCR nos vilos aracnoides causada pelo espessamento da dura-máter por depósitos de GAGs (Matheus et al. 2004).

Cistos aracnoides causados por depósitos de DS nas meninges também são eventualmente encontrados. A etiologia da leucoencefalopatia presente nas MPSs ainda não foi esclarecida; estudos histológicos em humanos e modelos animais evidenciam perda de mielina e gliose, assim como nas diversas formas de leucoencefalopatia de outras doenças metabólicas (Vedolin et al. 2007).

Entretanto, além dos achados clássicos, outros achados de neuroimagem pouco descritos na literatura estiveram presentes em nossos pacientes. O primeiro deles foi a modificação da conformação da calota craniana, assumindo o aspecto dolicocefalo. O segundo achado característico em cinco dos seis pacientes foi a dilatação dos seios venosos com espessamento da díploe adjacente aos seios. O terceiro, também encontrado em cinco pacientes, foi a alteração anatômica da morfologia da sela túrcica, assumindo o formato em “ômega” ou em “J”. Por fim, em todos os seis pacientes verificamos a presença de uma anormalidade da morfologia das fossas médias cranianas, unilateralmente ou bilateralmente. Houve um remodelamento deste compartimento da base do crânio, estando o mesmo insinuado inferiormente ao seio cavernoso, no sentido medial. Tal achado foi mais facilmente visualizada no plano coronal da RM do crânio. Não foram encontrados dados na literatura sobre a alteração em questão. Acreditamos que a fisiopatologia dos achados característicos dos pacientes com acúmulo de DS estejam todos relacionados ao depósito de GAGs nas estruturas ósseas, assim como à dificuldade do retorno venoso e líquórico por redução da reabsorção do LCR nos vilos aracnoides, causando um regime crônico de HIC. Outros achados tais como a inversão do disco óptico, a ectasia da bainha do nervo óptico e a dilatação dos espaços perivasculares ratificam tal hipótese.

Assim como nos pacientes com MPS IV, a fisiopatogenia da compressão medular nos pacientes com MPS VI é multifatorial, envolvendo a subluxação atlantoaxial, hipoplasia do processo odontóide, estenose do canal vertebral e processos degenerativos crônicos diversos. Geralmente a compressão medular ocorre no nível do forame magno, mas, em raros casos, vários níveis podem estar comprometidos (Jurecka et al. 2012). Dados recentes da literatura cogitam a possibilidade da TRE agravar sintomas neurológicos por aumento da mobilidade cervical desencadeando sintomas de compressão medular (Horovitz et al. 2011). No presente estudo, quatro pacientes em regime regular de TRE por mais de dois anos consecutivos apresentavam sinais radiológicos de compressão medular. O caráter transversal do nosso estudo, não permite estabelecer uma correlação entre TRE e uma maior instabilidade atlantoaxial conforme proposto por Horovitz e colaboradores.

Os benefícios sistêmicos obtidos pelo uso da TRE são significativos. A comparação clínica entre duas pacientes irmãs (pacientes 15 e 17), o que descarta a variação interfamiliar, tem mostrado claros benefícios em termos de ganho de peso, estatura, alterações faciais, testes de mobilidade e deformidades ósseas. Principalmente quando iniciada precocemente, como no caso da paciente 17, os resultados sistêmicos têm sido consideravelmente melhores que nos pacientes com início tardio da TRE. Entretanto, do ponto de vista neurológico e de neuroimagem, observamos que ambas as pacientes apresentaram alterações clínicas sutis porém com achados de neuroimagem relevantes, tanto no crânio quanto na medula, refletindo provavelmente a pouca ação da TRE em determinados tecidos (Illsinger et al. 2009).

A despeito da força muscular completamente preservada nos quatro membros de todos os pacientes, encontramos sinais de compressão medular por subluxação atlantoaxial em quatro e estreitamento constitucional do canal cervical em três dentre os seis pacientes avaliados. As alterações clínicas que poderiam sugerir algum grau de comprometimento medular foram sutis (i.e. exaltação dos reflexos profundos e comprometimento da sensibilidade profunda) e sem impacto funcional nas atividades de vida diária dos pacientes. A discrepância entre os achados clínicos e as alterações de neuroimagem encontradas neste grupo de pacientes, incluindo os achados ósteo-articulares, mostra a cronicidade do processo subjacente a despeito da TRE e ratifica a importância da realização periódica da neuroimagem no seguimento dos pacientes com MPS VI, mesmo na ausência de sintomas clínicos evidentes. O exame clínico isoladamente não foi capaz de predizer a gravidade dos pacientes avaliados neste estudo.

As limitações do presente estudo foram: I- o pequeno número de pacientes portadores de MPS I e MPS II, não permitindo uma generalização dos achados para todos os pacientes com tais diagnósticos; II- a ausência de pacientes com diagnóstico de MPS III, VI e IX, principalmente por dificuldades em recrutar tais indivíduos; e III- o caráter transversal do estudo, não sendo possível estabelecer um prognóstico aos pacientes e seus respectivos achados clínicos e de neuroimagem.

6 CONCLUSÕES

- Dentre os pacientes com MPS tipo I, as alterações neurológicas foram mais graves no paciente MPS IH (fenótipo Hurler). Além disso, as anormalidades de neuroimagem também foram significativamente mais evidentes no paciente com MPS IH. Entretanto, no paciente com fenótipo Hurler-Scheie (MPS IHS), apesar do exame neurológico ser normal, foram encontradas alterações sutis na neuroimagem de crânio e degenerativas na coluna.
- Nos pacientes com MPS II encontramos: exame neurológico normal na forma leve e alterações variadas tais como manifestações do espectro autista, atraso cognitivo, alterações da força, reflexos e sensibilidade na forma grave. A neuroimagem do crânio esteve normal e alterações degenerativas sutis na coluna no paciente com a forma leve. Ao contrário, nos pacientes com fenótipo grave encontramos espessamento da díploe, alargamento dos espaços subaracnóides e perivascularares, e alterações da substância branca. Compressão medular não foi visualizada neste grupo de pacientes.
- Os achados dos pacientes com MPS tipo IV confirmaram não somente o comprometimento secundário por compressão, mas também primário do sistema nervoso central nesta forma de MPS. Todos os pacientes apresentaram exame neurológico alterado, a neuroimagem do crânio

evidenciou anormalidades em sete pacientes; compressão medular foi encontrada em oito pacientes dentre os nove avaliados.

- Atenção especial deve ser dada aos pacientes antes de procedimentos cirúrgicos para descompressão medular, visto que pode haver exacerbação de sintomas por lesões medulares quiescentes, ocasionando déficits neurológicos permanentes.
- Os pacientes com MPS tipo VI não apresentaram comprometimento neurológico importante, porém apresentaram alterações significativas nos exames de neuroimagem do crânio e coluna; os sintomas de compressão medular foram muito sutis ou até mesmo ausentes.
- A avaliação neurológica e a realização de exames de neuroimagem de crânio e da coluna total periódicos são importantes para detecção precoce da compressão medular em todas as formas de apresentação nos tipos de MPS I, II, IV e VI independente da presença ou não de sintomas neurológicos.

7 ANEXOS

7.1 Aprovação da CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 19/08/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0556/09**, intitulado: "**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS E DE NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Chong Ae Kim**
Pesquisador (a) Executante: **Felippe Borlot e Marcela Rodriguez de Freitas**

CAPPesq, 19 de Agosto de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnnet.usp.br

hf

7.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA

DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

“Alterações neurológicas e de neuroimagem em pacientes com mucopolissacaridose”

PESQUISADOR: **Chong Ae Kim**

CARGO/FUNÇÃO: **Chefe da Unidade de Genética do Instituto da Criança do HC-FMUSP**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 40.054.

UNIDADE DO HCFMUSP: **Unidade de Genética do Instituto da Criança**

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☐	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	X	RISCO MAIOR	☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

Este projeto de pesquisa é importante para verificar as alterações neurológicas na doença do(a) seu filho(a), que é chamada de mucopolissacaridose. Pretendemos reconhecer o diagnóstico mais cedo e prevenir complicações futuras.

Será realizada entrevista com os pais, perguntas sobre o desenvolvimento da criança, exame físico e neurológico. Será realizado exame de imagem do cérebro e pescoço, chamado Ressonância Magnética, podendo ser necessária a utilização de medicação para seu filho(a) dormir durante o exame. A medicação utilizada, se necessário, será feita pelo Anestesiologista que trabalha no setor da Ressonância Magnética e implica numa anestesia. A anestesia só será realizada se não existir nenhuma contra-indicação para seu filho(a). Não haverá coleta de sangue ou outros materiais do seu filho, porque o diagnóstico da doença dele já foi confirmado anteriormente. Também não serão feitos testes genéticos.

Este estudo poderá trazer benefício ao seu filho(a) pela possibilidade da detecção mais precoce de possíveis complicações neurológicas. No caso da descoberta de alterações neurológicas que possam ser tratadas, as crianças serão encaminhadas para os devidos tratamentos. Não há outro exame alternativo para verificar alteração neurológica.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra Chong Ae Kim, que pode ser encontrado na unidade de genética do Instituto da Criança, Av Dr Enéas Carvalho de Aguiar 647, telefone 3069-8671.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados do exame.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Alterações neurológicas e de neuroimagem em pacientes com mucopolissacaridose”**.

Eu discuti com o Dra Chong Ae Kim, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

7.3 Teste do Desenvolvimento de Denver

Teste do Desenvolvimento de Denver

Instruções

1. O teste baseia-se na observação direta do que a criança pode fazer e no relato dos pais (ou da pessoa que lida habitualmente com a criança).
2. A criança deve ficar bem à vontade antes de se iniciar o teste e não deve ser cobrado um desempenho.
3. Nas faixas etárias mais avançadas deve-se começar o teste com alguns itens abaixo da idade para que a criança seja bem sucedida no início e sinta-se estimulada a prosseguir.
4. Deve-se evitar distrair a criança com outros materiais que não os do teste.
5. Cada item é representado por uma faixa indicativa da época em que uma criança normal pode começar a realizar aquela função.
6. A parte sombreada da faixa indica a idade em que 75 a 90% das crianças tornam-se capazes de executar o item de teste.
7. A incapacidade de realizar um item ultrapassado por 90% das crianças da mesma idade deve ser considerada importante, principalmente quando há várias falhas em um setor.
8. O teste não faz diagnósticos. Alerta quanto à presença de deficiências e indica a necessidade de investigação mais aprofundada.

Ref.: Frankenburg WK - Denver Developmental Screening Test - J Pediatr 77:181-91, 1967.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

- Al-Shail E, Al-Odaib A, Ozand PT. Early neurosurgical intervention in spondyloepiphyseal dysplasias. *Childs Nerv Syst*. 2005 Aug 20;22(3):249–52.
- Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*. 2000 Jan;105(1):e10.
- Ashraf J, Crockard HA, Ransford AO, Stevens JM. Transoral decompression and posterior stabilisation in Morquio's disease. *Arch Dis Child*. 1991 Nov;66(11):1318–21.
- Aumailley M, Gayraud B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *J Mol Med*. 1998 Mar;76(3-4):253–65.
- Azevedo A, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray A, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clinical Genetics*. 2004 Jun 25;66(3):208–13.
- Bahadir C, Kurtulus D, Cihandide E. Mucopolysaccharidosis type-IS presenting with onset of carpal tunnel syndrome at adolescence. *J Clin Rheumatol*. 2009 Dec;15(8):402–4.
- Baker E, Guo XH, Orsborn AM, Sutherland GR, Callen DF, Hopwood JJ, et al. The morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) gene maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet*. 1993 Jan;52(1):96–8.
- Beaudet AL, DiFerrante NM, Ferry GD, Nichols BL, Mullins CE. Variation in the phenotypic expression of beta-glucuronidase deficiency. *J Pediatr*. 1975 Mar;86(3):388–94.

Büyükgebiz B, Eroğlu Y, Kovanlıkaya I, Sen A, Büyükgebiz A. Maroteaux-Lamy syndrome associated with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1995 Oct;8(4):305–7.

Campbell WW. De Jong's. Wilkins LW, editor. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Cheng Y, Verp MS, Knutel T, Hibbard JU. Mucopolysaccharidosis type VII as a cause of recurrent non-immune hydrops fetalis. *J Perinat Med.* 2003;31(6):535–7.

Clarke LA, Heppner J. Mucopolysaccharidosis Type I [Internet]. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>

Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr.* 1997 Aug;156(8):650–4.

Davison JE, Kearney S, Horton J, Foster K, Peet AC, Hendriksz CJ. Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome (MPS IVa). *J Inherit Metab Dis.* 2012 Jan 10;36(2):323–8.

Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. *J Pediatr.* 1967 Aug;71(2):181–91.

Gero MLC, Gutiérrez-Solana LG, Marín LL, Pino MAL, Del Castillo CF, Rodríguez AD. Hallazgos neurorradiológicos en una serie de pacientes con mucopolisacaridosis. *Neurología.* 2012 Sep 1;27(7):407–13.

Gilles FH, Deuel RK. Neuronal cytoplasmic globules in the brain in Morquio's syndrome. *Arch Neurol*. 1971 Nov;25(5):393–403.

Gitzelmann R, Wiesmann UN, Spycher MA, Herschkowitz N, Giedion A. Unusually mild course of beta-glucuronidase deficiency in two brothers (mucopolysaccharidosis VII). *Helv Paediatr Acta*. 1978 Nov;33(4-5):413–28.

Giugliani R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genet Mol Biol*. 2012 Dec;35(4 (suppl)):924–31.

Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007 Aug 1;120(2):405–18.

Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Bone Joint Surg Br*. 1997 Jul;79(4):576–82.

Horovitz DDG, Magalhães T de SPC, Pena e Costa A, Carelli LE, Souza e Silva D, de Linhares e Riello APF, et al. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011 Nov;104(3):295–300.

Houten JK, Kinon MD, Goodrich JT. Morquio's Syndrome and Craniocervical Instability. *Pediatr Neurosurg*. 2011;47(3):238–40.

Hoyme HE, Jones KL, Higginbottom MC, O'Brien JS. Presentation of mucopolysaccharidosis VII (beta-glucuronidase deficiency) in infancy. *J Med Genet*. 1981 Jun;18(3):237–9.

Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, Wraith JE, Jenkins JP. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. *Neuroradiology*. 1997 May;39(5):381–5.

Illsinger S, Lücke T, Hartmann H, Mengel E, Müller-Forell W, Donnerstag F, et al. Scheie syndrome: Enzyme replacement therapy does not prevent progression of cervical myelopathy due to spinal cord compression. *J Inherit Metab Dis*. 2009 Nov 4;32(S1):321–5.

Imundo L, Leduc CA, Guha S, Brown M, Perino G, Gushulak L, et al. A complete deficiency of Hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL1) presenting as familial juvenile idiopathic arthritis. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Oct;34(5):1013–22.

Jurecka A, Marucha J, Jurkiewicz E, Rózdzyńska-Świątkowska A, Tyłki-Szymańska A. Enzyme replacement therapy in an attenuated case of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome): a 6.5-year detailed follow-up. *Pediatr Neurol*. 2012 Dec;47(6):461–5.

Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001 Jan 18;344(3):182–8.

Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. *JAMA*. 1999 Jul 7;282(1):36–9.

Kliegman RM, Muenzer J. Mucopolissacaridoses. *Tratado de Pediatria*. 17 ed. Rio de Janeiro; 2005. pp. 514–9.

Koto A, Horwitz AL, Suzuki K, Tiffany CW. The Morquio syndrome: neuropathology and biochemistry. *Ann Neurol*. 1978 Jul;4(1):26–36.

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(5):317–23.

Lee JE, Falk RE, Ng WG, Donnell GN. Beta-glucuronidase deficiency. A heterogeneous mucopolysaccharidosis. *Am J Dis Child*. 1985 Jan;139(1):57–9.

Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet*. 1990 Aug;85(3):389–90.

MacDougal B, Weeks PM, Wray RC. Median nerve compression and trigger finger in the mucopolysaccharidoses and related diseases. *Plast Reconstr Surg*. 1977 Feb;59(2):260–3.

Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V, et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics*. 2008 Jan 28;121(2):e377–86.

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 Jun 17;46(8).

Montaño AM, Tomatsu S, Brusius A, Smith M, Orii T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet A*. 2008 May 15;146A(10):1286–95.

Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, Scarpa M, Harmatz P, Schwarz M, et al. Development of a Scoring System to Evaluate the Severity of Craniocervical Spinal Cord Compression in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). In: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V, editors. *JIMD Reports* - Volume 11. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. pp. 65–72.

Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. Elsevier; 2004 May;144(5 Suppl):S27–34.

Muñoz-Rojas MV, Horovitz DDG, Jardim LB, Raymundo M, Llerena JC, de Sá Carneiro Pacheco de Magalhães T, et al. Intrathecal administration of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase to a MPS VI patient with pachymeningitis cervicalis. *Molecular Genetics and Metabolism*. Elsevier Inc; 2010 Apr 1;99(4):346–50.

Mut M, Cila A, Varlı K, Akalan N. Multilevel myelopathy in Maroteaux–Lamy syndrome and review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2005 Apr;107(3):230–5.

Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1029–33.

Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997 Dec;101(3):355–8.

Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet*. 2003 Nov 3;123A(3):310–3.

Nelson J, Thomas PS. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease). Further evidence for heterogeneity. Part III: Odontoid dysplasia.

Clinical Genetics. 1988 Feb;33(2):126–30.

Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, et al., editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York; 2001. pp. 3421–52.

Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter's syndrome (mucopolysaccharidoses type II). *Clin Radiol*. 1996 Oct;51(10):719–23.

Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JTR, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2007 May;91(1):37–47.

Potchen MJ, Kampondeni SD, Mallewa M, Taylor TE, Birbeck GL. Brain imaging in normal kids: a community-based MRI study in Malawian children. *Trop Med Int Health*. 2013 Jan 18;18(4):398–402.

Quaio CRDC, Grinberg H, Vieira MLC, Paula AC, Leal GN, Gomy I, et al. Report of a Large Brazilian Family With a Very Attenuated Form of Hunter Syndrome (MPS II). *JIMD Rep*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012;4(Chapter 90):125–8.

Sawaf S, Mayatepek E, Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: Pathology and possible therapeutic effects reviewed. *J Inherit Metab Dis*. 2008 Jul 13;31(4):473–80.

Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II [Internet]. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/>

Sewell AC, Gehler J, Mittermaier G, Meyer E. Mucopolysaccharidosis type VII (beta-glucuronidase deficiency): a report of a new case and a survey of those in the literature. *Clinical Genetics*. 1982 Jun;21(6):366–73.

Shipley JM, Klinkenberg M, Wu BM, Bachinsky DR, Grubb JH, Sly WS. Mutational analysis of a patient with mucopolysaccharidosis type VII, and identification of pseudogenes. *Am J Hum Genet*. 1993 Mar;52(3):517–26.

Sly WS, Quinton BA, McAlister WH, Rimoin DL. Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr*. 1973 Feb;82(2):249–57.

Solanki GA, Alden TD, Burton BK, Giugliani R, Horovitz DDG, Jones SA, et al. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012 Sep;107(1-2):15–24.

Spranger JW, Koch F, McKusick VA, Natzschka J, Wiedemann HR, Zellweger H. Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy's disease). *Helv Paediatr Acta*. 1970 Oct;25(4):337–62.

Stevens JM, Kendall BE, Crockard HA, Ransford A. The odontoid process in Morquio-Brailsford's disease. The effects of occipitocervical fusion. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Sep;73(5):851–8.

- Taccone A, Tortori Donati P, Marzoli A, Dell'Acqua A, Gatti R, Leone D. Mucopolysaccharidosis: thickening of dura mater at the craniocervical junction and other CT/MRI findings. *Pediatr Radiol*. 1993;23(5):349–52.
- Tamaki N, Kojima N, Tanimoto M, Suyama T, Matsumoto S. Myelopathy due to diffuse thickening of the cervical dura mater in Maroteaux-Lamy syndrome: report of a case. *Neurosurgery*. 1987 Sep;21(3):416–9.
- Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013 Sep;110(1-2):42–53.
- Tomatsu S, Montaña AM, Ohashi A, Gutierrez MA, Oikawa H, Oguma T, et al. Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome. *Hum Mol Genet*. 2008 Mar 15;17(6):815–24.
- Tomatsu S, Montaña AM, Oikawa H, Smith M, Barrera L, Chinen Y, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Jun;12(6):931–45.
- Tong CKW, Chen JCH, Cochrane DD. Spinal cord infarction remote from maximal compression in a patient with Morquio syndrome. *J Neurosurg Pediatr*. 2012 Jun;9(6):608–12.
- Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(1):5.
- Valstar MJ, Neijls S, Bruggenwirth HT, Olmer R, Ruijter GJG, Wevers RA, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2010 Dec;68(6):876–87.

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*. Elsevier; 1998 Mar;23(2):236–43.

Vedolin L, Schwartz IVD, Komlos M, Schuch A, Azevedo AC, Vieira T, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):917–24.

Vicencio JM, Lavandero S, Szabadkai G. Ca²⁺, autophagy and protein degradation: thrown off balance in neurodegenerative disease. *Cell Calcium*. 2010 Feb;47(2):112–21.

Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2008 Jul 1;146A(13):1741–7.

Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatrica*. 2005 Jul;94(7):872–7.

Vitner EB, Platt FM, Futerman AH. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. *J Biol Chem*. 2010 Jul 2;285(27):20423–7.

Walter-Nicolet E, Rakza T, Storme L, Vaillant C, Magnenant E, Cremer R, et al. A new case of mucopolysaccharidosis VII presenting as non immune hydrops fetalis. *Eur J Pediatr*. 2003 Jul;162(7-8):520–1.

Whitley CB, Belani KG, Chang PN, Summers CG, Blazar BR, Tsai MY, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet.* 1993 Apr 15;46(2):209–18.

Wilson S, Hashamiyan S, Clarke L, Saftig P, Mort J, Dejica VM, et al. Glycosaminoglycan-mediated loss of cathepsin K collagenolytic activity in MPS I contributes to osteoclast and growth plate abnormalities. *Am J Pathol.* 2009 Nov;175(5):2053–62.

Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child.* 1995 Mar;72(3):263–7.

Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, 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.* 2007 Nov 23;167(3):267–77.

Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child.* 1982 Nov;57(11):828–36.

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 Aug;25(4):481–9.

Yuen A, Dowling G, Johnstone B, Kornberg A, Coombs C. Carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidoses. *J Child Neurol.* 2007 Mar;22(3):260–3.

Zafeiriou DI, Batzios SP. Brain and Spinal MR Imaging Findings in Mucopolysaccharidoses: A Review. *American Journal of Neuroradiology.* 2013 Jan 11;34(1):5–13.

APÊNDICES

Apêndices

Os artigos originais produzidos a partir desta dissertação foram:

Apêndice A

- ✓ **Mucopolysaccharidosis type IVA: evidence of primary and secondary central nervous system involvement.**

Borlot F, Arantes PR, Quaio CR, Franco JF, Lourenço CM, Gomy I, Bertola DR, Kim CA.

Am J Med Genet A. 2014 May;164A(5):1162-9.

Mucopolysaccharidosis Type IVA: Evidence of Primary and Secondary Central Nervous System Involvement

Felippe Borlot,^{1*} Paula Ricci Arantes,² Caio Robledo Quaio,¹ José Francisco da Silva Franco,¹ Charles Marques Lourenço,³ Israel Gomy,¹ Debora Romeo Bertola,¹ and Chong Ae Kim¹

¹Genetics Unit, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Sao Paulo, Brazil

²LIM 44, Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da USP, Sao Paulo, Brazil

³Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Sao Paulo, Brazil

Manuscript Received: 21 July 2013; Manuscript Accepted: 7 December 2013

Mucopolysaccharidosis type IVA is a rare lysosomal storage disease caused by a deficiency of *N*-acetylgalactosamine 6-sulfatase. Studies usually focus on skeletal abnormalities and their consequences. This study explores the neurological manifestations in a cohort of mucopolysaccharidosis type IVA patients, with a detailed focus on brain and spinal magnetic resonance imaging (MRI) findings. We performed a cross-sectional study involving nine patients with a biochemical confirmation of mucopolysaccharidosis type IVA. The protocol consists of a comprehensive clinical examination and brain and spinal cord MRI analysis for all subjects. The mean age was 16.4 years (± 5.7) and the mean onset of symptoms was 11.5 months (± 6.3). Overall, cognition was spared in all but one patient and motor weakness was a constant finding in all patients. Deep sensation impairment was found in six patients. The brain MRIs showed non-specific white matter changes in two patients. Other abnormalities such as clival hypoplasia, basilar invagination, and arachnoid cysts appeared in seven of the nine patients. Eight patients presented spinal cord compression, and in three of them, two spinal levels were compromised. Odontoid hypoplasia and degenerative features in the neuroaxis were present in all patients. Our experience with mucopolysaccharidosis type IVA patients supports the evidence of central nervous system involvement. We emphasize the importance of regular clinical assessments with complete MRI studies, as an attempt to detect the early signs of spinal cord compression. This evaluation may be especially important before surgical interventions, as occult lesions may become symptomatic and promote postoperative unfavorable outcomes. © 2014 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: mucopolysaccharidosis type IVA; central nervous system; brain white matter; cervical; atlantoaxial subluxation

INTRODUCTION

Mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA, MIM #253000) or Morquio A syndrome is a lysosomal storage disease characterized by skeletal dysplasia and short stature. This disorder is caused by a

How to Cite this Article:

Borlot F, Arantes PR, Quaio CR, Franco JFS, Lourenço CM, Gomy I, Bertola DR, Kim CA. 2013. Mucopolysaccharidosis type IVA: Evidence of primary and secondary central nervous system involvement.

Am J Med Genet Part A 9999:1–8.

deficiency of *N*-acetylgalactosamine 6-sulfatase encoded by the *GALNS* gene at 16q24.3 [Baker et al., 1993; Davison et al., 2013]. Heterogeneity in clinical manifestations has been described [Nelson and Thomas, 1988], but some degree of spondylo-epiphyso-metaphyseal involvement was often observed. The incidence of MPS IVA is about 1 in 640,000 live births in Western Australia [Nelson et al., 2003], to 1 in 300,000 in British Columbia [Lowry et al., 1990] and 1 in 76,000 in Northern Ireland [Nelson, 1997].

Due to the rarity of this syndrome, researches analyzing patients with MPS IVA usually had a small number of subjects, and the studies focused exclusively on the atlanto-axial involvement leading to neurological impairments. As this involvement has life-threatening potential, it raised recommendations for surveillance yearly [Solanki et al., 2013] or in alternate years [Giugliani et al., 2007] with magnetic resonance imaging (MRI). However, MRI is not easily performed on MPS IVA patients because of the difficulties in sedation and orotracheal intubation [Sam et al., 2011]. Detection of early neurological signs in follow up appointments is extremely

Conflict of interest: none.

*Correspondence to:

Felippe Borlot, Av.Dr.Eneas Carvalho de Aguiar, 647 Unidade de Genética Médica do Instituto da Criança—HC FMUSP, 7^o Andar São Paulo, SP 05403-000, Brazil.

E-mail: felippe.borlot@gmail.com

Article first published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com): 00 Month 2013

DOI 10.1002/ajmg.a.36424

important to prioritize patients who may need urgent complementary investigation and surgical approaches.

Earlier researches showed that cognitive functions were usually spared in MPS IVA, and in other types of mucopolysaccharidosis cognitive functions were compromised. However, more recent studies have shown intellectual involvement in MPS IVA patients raising the hypothesis that intelligence may not be entirely preserved [Davison et al., 2013].

The purpose of this study is to describe the neurological manifestations in a cohort of MPS IVA patients, with a detailed focused on brain and spinal MRI findings. We also intend to evaluate whether neurological signs and image abnormalities are helpful in planning the strategies for follow up management of MPS IVA patients.

METHODS

A cross-sectional study was conducted between May 2011 and October 2012 in two genetic services of Universidade de São Paulo, Brazil. Inclusion criteria comprised biochemical confirmation of MPS IVA (low levels of the *N*-acetylgalactosamine-6-sulfatase enzyme and an increase in the urinary excretion of keratan sulphate) and willingness of patients and/or their guardians to participate in the study. Exclusion criteria included any contraindication to perform MRI studies. A total of nine patients were selected.

Written consent was obtained from all patients or guardians before enrolment. The study was approved by the Institution's Ethics Committee (CAPPesq 0556/09).

Neurologic Assessment

An experienced pediatric neurologist completed full neurological examinations adapted to the age of the patient. Occipital frontal head circumference (OFC) was measured in all patients, and the Denver Developmental Scale was applied for patients under 6 years old [Frankenburg and Dodds, 1967]. The neurologist observed attitude, behavior and speech. The Medical Research Council (MRC) scale was used as follows to evaluate muscle strength and power: grade 5-normal contraction against full resistance placed by examiner; grade 4-reduced muscle strength and power with some ability to move joints against resistance; grade 3-reduced muscle strength and power and joints mobility only against gravity; grade 2-muscles mobility only without resistance of gravity; grade 1-trace of movements or fasciculations seen or felt; and grade 0-absence of any muscle contraction. Deep tendon reflexes were graded as absent, diminished, normal, brisk, or hyperactive. Sensory examinations consisted on evaluation of both superficial and deep sensations. Superficial sensations were tested through reports of skin pain and temperature variation (spinothalamic tract neurons integrity or damage); and skin touch and pressure (medial lemniscus pathway integrity or damage). The deep sensations examinations consisted of vibration tests using a tuning fork and joint position assessments (both tests were essential for the evaluation of the spinal cord posterior columns). Other parameters of neurological examinations focusing on cranial nerves, coordination, balance and gait, muscles tone, involuntary movements were tested using

the guide "De Jong's-The Neurologic Examination" [Campbell, 2005].

MRI Assessment

The protocol included brain and spine images for all subjects, from a 1.5T MR scanner. The brain MRIs included axial AC-PC bicomissural axis oriented T1-weighted, T2-weighted and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images. Coronal and sagittal T1-weighted images (WI) were reformatted from the volumetric fast acquisition. Cervical and thoracic spinal MRI studies comprised sagittal T1 WI and T2 WI and axial T2 WI. Three patients (2, 3, and 5) had lumbar studies also included. One patient (5) had a volumetric CT scan study of the spine, reformatted in the sagittal axis.

RESULTS

Clinical Findings

We analyzed nine patients with MPS VIA; there was a male predominance (seven ♂: two ♀). The mean age was 16.4 years (± 5.7 , ranging from 5 to 26 years) with mean of symptoms' onset at 11.5 months (± 6.3 , ranging from 3 to 24 months). Seven patients (7/9) reported the first symptoms related to MPS IVA between 6 to 18 months. The majority of patients (7/9) had parental consanguinity, as expected for autosomal recessive inheritance (see Table I).

One patient (Patient 5) had undergone a C1–C2 vertebrae fixation 1 month prior to the MRI assessment. His neurological examination performed before surgery showed no cognition impairment, MRC scale grade 3 in the upper limbs and grade 2 in the lower limbs, global hyperactive deep tendon reflexes, and no involvement of sensorial systems. Unfortunately, Patient 5 had an acute spinal ischemia in the immediate postoperative period. The spinal ischemia occurred at T2 level and the neurological examination described in Table I refers to a later stage as he was being assessed throughout the clinical study protocol.

Cognition, attitude, and speech corresponded to the patients' ages for all but the youngest participant patient (Patient 1, who was 5 years old). The Denver Scale was applied to this patient. His social contact, language, fine, and gross motor skills were delayed.

Other findings resulted from neurological examinations. Motor weakness was present in all patients. Pyramidal signs such as hyperactive deep tendon reflexes were found in four patients (4/9). Abnormalities in superficial sensitivity were seen in two patients (2/9), while deep sensation impairment was found in six patients (6/9). Hearing loss was observed in five patients; however, the physical examination with the tuning fork revealed a conductive mechanism responsible for the loss of hearing. Therefore, this finding was not considered a primary neurological manifestation.

Neuroimaging Findings

Brain MRI. The most common brain MRI finding was the "J"-shaped sella in seven patients (7/9). The ventricular system and perivascular spaces were spared in all patients, while nonspecific white matter changes (Fig. 1A and B) were seen in two patients

TABLE I. Demographic Data and Neurological Findings in Mucopolysaccharidosis Type IVA Patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Age (y/o)	5	12	15	17	17	18	19	19	26
Gender	Male	Male	Female	Male	Male	Male	Male	Male	Female
Parental consanguinity	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Age of first symptoms (months)	24	7	3	12	18	12	11	6	11
OFC (cm)	49 (normal)	55.5 (normal)	55 (normal)	55.5 (normal)	56 (normal)	56 (normal)	58 (normal)	56 (normal)	54 (normal)
Denver scale L/M/PS/FM (y/o)	3/2/3.5/3.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cognitive evaluation	Delayed	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
MRC upper limbs	4	4	3	3	3	3	3	4	4
MRC lower limbs	4	4	3	3	0 ^a	2	4	3	4
Deep tendon reflexes	Normal and symmetric	Globally diminished	Globally hyperactive	Globally hyperactive	Hyperactive in upper limbs and absent in lower limbs ^a	Globally hyperactive	Normal and symmetric	Globally diminished	Globally diminished
Superficial sensibility	Normal	Normal	Hypoesthesia under C3 level	Normal	Normal	Hypoesthesia under C3 level	Normal	Normal	Normal
Deep sensibility	Normal	Distal impairment	Distal impairment	Normal	Distal impairment	Distal impairment	Normal	Distal impairment	Distal impairment
Other findings	Convergent non paralytic strabismus	Conductive hearing loss	None	Conductive hearing loss	Conductive hearing loss	Conductive hearing loss	None	None	Conductive hearing loss

OFC, Occipital frontal circumference; L, language; M, motor; PS, personal-social; FM, fine motor; MRC, Medical Research Council; C, cervical vertebra.

^aNeurological examination after acute spinal ischemia at immediate postoperative.

FIG. 1. Patient 5—Axial FLAIR with mild nonspecific periventricular [A] and focal subcortical [B] hyperintensities. Patient 6—Coronal T2 WI with bilateral temporal pole arachnoid cysts [C].

(2/9). In addition, there were other findings such as clival abnormalities (4/9), basilar invagination (1/9), enlargement of subarachnoid spaces (2/9), and arachnoid cysts (1/9) in our sample (Fig. 1C; Table II).

Spinal MRI. Eight patients (8/9) had spinal cord compression, and in 7 of them (7/8) the compression was localized in the cervical levels (Fig. 2). Spinal cord T2 WI hyperintensities indicated myelopathy in six of seven patients with cervical compression (Fig. 3). All patients with myelopathy had atlantoaxial subluxation (6/6), while two patients also had constitutional cervical spinal stenosis in association with atlantoaxial subluxation (2/6). Four patients had compression in the thoracic levels. In three of them (3/4) the thoracic compression was associated with cervical compression, while in one patient we found a normal atlantoaxial joint and thoracic stenosis causing spinal compression (see Table III).

We found different degrees of odontoid hypoplasia with soft tissue mass around it in all patients (Fig. 2). The mean mass size had $\pm 13.2 (\pm 4.3) \times 14.1 (\pm 4.7)$ mm, in craniocaudal $\times$ anteroposterior diameters respectively. The tissue had a homogeneous (5/9) or heterogeneous (4/9) appearance, with T2 WI hypo-intensity, and T1 WI iso or hypointensity signal. Three patients with severe odontoid hypoplasia had normal atlantoaxial joints with no signs of subluxation; for this reason, we cannot say that odontoid hypoplasia was associated with atlantoaxial subluxation in all patients. Epidural lipomatosis was responsible for thoracic spinal compression in two patients (2/9). Discal protrusions, particularly in the thoracic levels, were seen in all but one patient. All nine patients presented at least one degenerative feature like as anterior or posterior vertebrae indentations, vertebrae body flatness, and/or spondylolisthesis.

DISCUSSION

We evaluated nine Brazilian patients with MPS IVA and we demonstrated that the central nervous system was not completely

spared. One patient demonstrated cognitive delay, two asymptomatic patients presented nonspecific white matter MRI changes, and in two others we found enlargements of subarachnoid spaces without clinical correlation. Although these are minor findings, we propose the question about whether their incidence is higher than it is in a healthy population. Unfortunately, only larger examinations of samples or methanalysis studies would reveal a clearer picture. The evidence of central nervous system involvement was also supported by another recent study showing scores below average in 3/8 children, a number of behavioural problems highlighted, and subtle neuroimaging abnormalities in over half of the patients studied [Davison et al., 2013].

Some hypotheses have reasoned the biochemical mechanisms of central nervous system involvement in MPS IVA. Keratan sulphate accumulation might activate secondary cascades and interfere with other biochemical pathways; for instance, evidence of calcium signaling abnormalities and mitochondrial dysfunction in other lysosomal storage disorders and neurodegenerative diseases have been described [Vicencio et al., 2010; Vitner et al., 2010; Davison et al., 2013].

Two other neuropathological studies showed abnormalities with swollen neurons containing PAS-positive globular inclusions in the cerebral cortex, Ammon's horn, basal ganglia and thalamic nuclei in MPS IV patients [Gilles and Deuel, 1971; Koto et al., 1978].

Although brain involvement in MPS IVA seems to be present, there can be no doubt that the spinal cord lesions secondary to atlantoaxial subluxation are a major cause of morbidity and mortality among these patients. All patients of the present study presented tetraparesis, six of them showed posterior column signs and two had spinothalamic signs. The usual course of the disease begins with slow progressive spastic tetraparesis, with mild posterior column signs (identified through deep sensation tests), and spinothalamic findings (pain and temperature tests) [Hughes et al., 1997]. Our results which showed signs of spinal cord compression in all patients are contrasted with another case series

TABLE II. Brain MRI Findings in Mucopolysaccharidosis Type IVA Patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Sella turcica shape	"J"	Normal	"J"	"J"	Normal	"J"	"J"	"J"	"J"
Ventricular system	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Brain white matter	Normal	Normal	Normal	Mild right semi-oval center T2WI/FLAIR hyperintensity	Mild nonspecific periventricular and focal subcortical T2WI/FLAIR hyperintensities	Normal	Normal	Normal	Normal
Perivascular spaces	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Other findings	None	Heterogeneous clivus	Mild enlargement of subarachnoid spaces	Clival hypoplasia	Heterogeneous clivus	Basilar invagination and bilateral temporal pole arachnoid cysts	Mild enlargement of subarachnoid spaces	None	Clival hypoplasia

FIG. 2. Sagittal T2 WI from patients 7 (A) and 6 (B) show different degrees of: spine curve abnormalities, "J" shaped sella (black *), spine stenosis with spinal cord compression hyperintensity, due to anterior displacement of C1 posterior arch/atlandoaxial subluxation (white arrow), hypoplasia of odontoid process with soft tissue mass (white *), vertebral bodies flatness with diffuse anterior and posterior indentations.

from United Kingdom, in which five from 11 patients were totally asymptomatic [Hughes et al., 1997].

Subluxation is by no means the sole cause of spinal cord compression, as several neuroaxis abnormalities may contribute to the neurological deficits in MPS IVA patients. In the past, the degree of odontoid dysplasia was thought to be well correlated with the clinical severity of patients [Nelson and Thomas, 1988]. Not only odontoid dysplasias, but also anterior extradural soft tissues were reported responsible for the severity of spinal cord compression [Stevens et al., 1991]. Indeed, we observed odontoid dysplasia in all patients from our sample; however the thickening of the connective tissues surrounding the bony spinal canal, epidural lipomatosis, and degenerative features in vertebral bodies also contributed to compression. Therefore, we believe that a combination of abnormalities leads to spinal cord compression.

MRIs are currently the gold-standard method for evaluating MPS IVA patients. No other method provides better information regarding soft tissues and spinal cords [Solanki et al., 2013]. However, the risks resulting from anesthesia are significantly higher in this population [Sam et al., 2011]. Health care providers, patients and their families should be alerted to possible complications associated with sedation for MPS IVA patients.

Spinal cord compressions in the thoracolumbar and cervico-thoracic regions are usually seen due to kyphosis, scoliosis, and spinal canal stenosis. The common areas of compression appear in the thickest spinal segments located at C4–C7 (brachial expansion) and at T10–L1 (conus medullaris expansion). Additionally, we

FIG. 3. Patient 5: A—Non enhance sagittal CT soft tissue window, B—Sagittal CT bone window; C—Sagittal T2 WI MRI; D—Sagittal post gadolinium T1 WI; E—Axial T2 WI MRI at C2 level. Findings: C1–C2 spine stenosis; focal myelomalacia secondary to ischemic changes of the compressed cord (C,E); anterior displacement of C1 posterior arch/atlandoaxial subluxation, odontoid hypoplasia with soft tissue mass, *os odontoideum*, vertebral bodies flatness with anterior and posterior indentations.

TABLE III. Spinal Cord MRI Abnormalities in Mucopolysaccharidosis Type IVA Patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5 ^a	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Level of spine stenosis/degree ^b	C7–T3/mild	Absent	Craniocervical junction-C2/moderate	Craniocervical junction-C2/severe	C2–C3/severe	Craniocervical junction-C2/severe	C2–C4/Mild	T3–T4/moderate	C2/mild
Second level of spine stenosis/degree	Absent	Absent	T1–T2/moderate	T2–T3/mild	T2–T6/mild	Absent	Absent	Absent	Absent
Spinal cord appearance	Normal	Normal	Craniocervical, C2 posterior myelopathy	Craniocervical, C2 posterior myelopathy	C1–C2 central myelopathy	Craniocervical, C2 posterior myelopathy	C2 mild myelopathy	Normal	Craniocervical transition - C2 posterior myelopathy
Atlantoaxial joint	Normal	Normal	Subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis	Subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis	Subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis	Subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis	Subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis	Normal	Subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis
Spinal canal stenosis	No	No	No	No	No	No	Cervical stenosis	Thoracic stenosis	Cervical and superior thoracic level stenosis
Intervertebral discs	Protrusion in thoracic levels	Protrusion in lumbar levels	Protrusion in cervical and thoracic levels	Protrusion in thoracic levels	Normal	Protrusion in thoracic levels	Protrusion in thoracic levels	Protrusion in thoracic levels	Protrusion in cervical and thoracic levels
Degenerative features	Cervical vertebral bodies flatness; cervical anterior and posterior vertebral bodies indentation	Cervical, thoracic and lumbar vertebral bodies flatness; cervical anterior and posterior vertebral bodies indentation; L1–L2	Cervical, thoracic and lumbar vertebral bodies flatness; diffuse anterior and posterior vertebral bodies indentation; T1–T2	Multiple levels of anterior and posterior vertebral bodies indentation	Cervical vertebral bodies flatness	Cervical anterior spondylosis	Cervical and thoracic vertebral bodies flatness	Cervical and thoracic vertebral bodies flatness; T6–T8 left lateral listhesis	Multiple levels of anterior and posterior vertebral bodies indentation; C2–C3 spondylolisthesis.

TABLE III. (Continued)

	Patient 1	Patient 2 spondylo- listhesis	Patient 3 spondylo- listhesis	Patient 4	Patient 5 ^a	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Odontoid process	Severe hypoplasia	Severe hypoplasia	Severe hypoplasia	Mild hypoplasia	Moderate hypoplasia	Mild hypoplasia	Moderate hypoplasia	Severe hypoplasia	Moderate hypoplasia
C1–C2 soft-tissue mass characteristics	Heterogeneous with T1WI and T2WI hypointensity	Homogeneous with T1WI and T2WI hypointensity	Heterogeneous with T1WI and T2WI hypointensity	Homogeneous with T1WI and T2WI hypointensity	Heterogeneous with T1WI and T2WI hypointensity	Heterogeneous with T1WI and T2WI hypointensity	Homogeneous with T1WI and T2WI hypointensity	Homogeneous with T1WI isointensity and T2WI hypointensity	Homogeneous with T1WI and T2WI hypointensity
Soft-tissue mass (height × width)	19 mm × 17 mm	15 mm × 13 mm	17 mm × 8 mm	9 mm × 12 mm	14 mm × 25 mm	11 mm × 15 mm	18 mm × 13 mm	8 mm × 13 mm	8 mm × 11 mm
C2 ossification centers	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Incomplete fusion
Other relevant findings	Posterior arch defect of C1 and C2 bifid apophysis	None	Thoracic epidural lipomatosis	Os odontoidum	Epidural lipomatosis T2–T5; os odontoidum	Os odontoidum	None	None	Os odontoidum

AP, anteroposterior; R, right; L, left; C, cervical vertebra; T, thoracic vertebra; L, lumbar vertebra followed by the number of localization level in vertebral column.

^aPre-surgery MRI evaluated.

^bCanal stenosis classified according to the proportion of canal reduction (mild $\leq 1/3$, mild = $1/3$ to $2/3$, and severe $\geq 2/3$).

found mild to moderate compressions involving the upper thoracic level in four patients. Also we found three patients with dual spinal compression. One of these had a spinal cord infarct at T2 after general anesthesia in the prone position, probably due to impaired cardiac output [Tong et al., 2012] or arterial compression in the narrow canal. These findings reinforce the importance of a detailed MRI evaluation encompassing all spinal levels before therapeutic interventions.

Surgical techniques such as posterior occipitocervical fusion, combined anterior transoral decompression with posterior fusion, and decompressive cervical laminectomy without posterior occipitocervical fixation/fusion have been described with variable success rates [Ashraf et al., 1991; Stevens et al., 1991; Möllmann et al., 2013]. Prospective long-term follow up studies comparing these techniques are not available yet, and the intervention decision is subjective and determined by the neurosurgeon. Recently an interesting study has proposed scoring systems for absolute and relative neurosurgical intervention indications at the craniocervical junction [Möllmann et al., 2013]. The scores developed by Möllmann and colleagues are objective and reasonable enough to indicate surgical cervical decompression. We strongly recommend the implementation of standard protocols prior to interventions in centers where MPS IVA patients are assisted.

CONCLUSIONS

Our experience with MPS IV patients supports the evidence of central nervous system involvement. In order to detect early signs of spinal cord compression, we strongly recommend routine full neurological assessments and complete MRI studies whenever patients are evaluated. This inclusive evaluation is particularly important before surgical interventions, as occult lesions may

become symptomatic and promote postoperative unexpected outcomes.

REFERENCES

- Ashraf J, Crockard HA, Ransford AO, Stevens JM. 1991. Transoral decompression and posterior stabilisation in Morquio's disease. *Arch Dis Child* 66:1318–1321.
- Baker E, Guo XH, Orsborn AM, Sutherland GR, Callen DF, Hopwood JJ, Morris CP. 1993. The morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) gene maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet* 52:96–98.
- Campbell WW. 2005. De Jong's the neurologic examination. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 671 p.
- Davison JE, Kearney S, Horton J, Foster K, Peet AC, Hendriks CJ. 2013. Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome (MPS IVA). *J Inher Metab Dis* 36:323–328.
- Frankenburg WK, Dodds JB. 1967. The Denver developmental screening test. *J Pediatr* 71:181–191.
- Gilles FH, Deuel RK. 1971. Neuronal cytoplasmic globules in the brain in Morquio's syndrome. *Arch Neurol* 25:393–403.
- Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. 2007. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 120:405–418.
- Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, Wraith JE, Jenkins JP. 1997. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. *Neuroradiology* 39:381–385.
- Koto A, Horwitz AL, Suzuki K, Tiffany CW. 1978. The Morquio syndrome: Neuropathology and biochemistry. *Ann Neurol* 4:26–36.
- Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. 1990. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet* 85:389–390.
- Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, Scarpa M, Harmatz P, Schwarz M, Beck M, Lampe C. 2013. Development of a Scoring System to Evaluate

- the Severity of Craniocervical Spinal Cord Compression in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). *JIMD Rep* 11:65–72.
- Nelson J. 1997. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 101:355–358.
- Nelson J, Thomas PS. 1988. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease). Further evidence for heterogeneity. Part III: Odontoid dysplasia. *Clin Genet* 33:126–130.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. 2003. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A* 123A:310–313.
- Sam JA, Baluch AR, Niaz RS, Lonadier L, Kaye AD. 2011. Mucopolysaccharidoses: Anesthetic considerations and clinical manifestations. *Middle East J Anesthesiol* 21:243–250.
- Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, Lampe CG, Beck M, Mackenzie WG, Hendriksz CJ, Harmatz PR. 2013. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): Presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 36:339–355.
- Stevens JM, Kendall BE, Crockard HA, Ransford A. 1991. The odontoid process in Morquio-Brailsford's disease. The effects of occipitocervical fusion. *J Bone Joint Surg Br* 73:851–858.
- Tong CK, Chen JC, Cochrane DD. 2012. Spinal cord infarction remote from maximal compression in a patient with Morquio syndrome. *J Neurosurg Pediatr* 9:608–612.
- Vicencio JM, Lavandero S, Szabadkai G. 2010. Ca^{2+} , autophagy and protein degradation: Thrown off balance in neurodegenerative disease. *Cell Calcium* 47:112–121.
- Vitner EB, Platt FM, Futerman AH. 2010. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. *J Biol Chem* 285: 20423–20427.

Apêndice B

- ✓ **New insights in mucopolysaccharidosis type VI: Neurological perspective.**

Borlot F, Arantes PR, Quaio CR, da Silva Franco JF, Lourenço CM, Bertola DR, Kim CA.

Brain Dev. 2014 Aug;36(7):585-92.

ELSEVIER

Brain & Development 36 (2014) 585–592

BRAIN & DEVELOPMENT

Official Journal of
the Japanese Society
of Child Neurology

www.elsevier.com/locate/braindev

Original article

New insights in mucopolysaccharidosis type VI: Neurological perspective

Felippe Borlot^{a,*}, Paula Ricci Arantes^b, Caio Robledo Quaio^a,
José Francisco da Silva Franco^a, Charles Marques Lourenço^c, Debora
Romeo Bertola^a, Chong Ae Kim^a

^a Genetics Unit, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Brazil

^b LIM 44–Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da USP, Brazil

^c Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Brazil

Received 12 June 2013; accepted 17 July 2013

Abstract

Objective: Mucopolysaccharidosis type VI is a rare autosomal recessive storage disorder, caused by deficiency of arylsulfatase B. Data on neurological involvement in mucopolysaccharidosis type VI patients under enzyme-replacement therapy are limited. This study explores the neurological and magnetic resonance imaging findings in a sample of mucopolysaccharidosis type VI patients receiving enzyme-replacement therapy. **Methods:** We performed a cross-sectional study including six patients with biochemical confirmation of mucopolysaccharidosis type VI and at least 105 consecutive weeks (two years) receiving intravenous enzyme-replacement therapy. The protocol included a comprehensive clinical examination, brain and spinal cord magnetic resonance imaging for all subjects. **Results:** Overall, cognition was spared, while we found presence of hearing impairment, increasing in deep tendon reflexes and deep sensation reduction in three patients. In addition to the classical abnormalities related to other types of mucopolysaccharidosis, imaging studies demonstrated morphological changes in anatomy of middle cranial fossa and sella shape. Even in asymptomatic or mild compromised patients, spinal cord compression was found. In four patients we noticed atlantoaxial joint subluxation and three had cervical spinal stenosis. Degenerative processes involving vertebral column, including discal protrusion and axis abnormalities, were present in all patients. **Conclusions:** Neuroaxis involvement was a universal finding and neurological examination might not predict the severity of the disease in course. Image studies should not be performed according exclusively clinical parameters for these patients, once we have demonstrated that neurological involvement may be silent in these patients.

© 2013 The Japanese Society of Child Neurology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Mucopolysaccharidosis type VI; Enzyme-replacement; Middle cranial fossa; Atlantoaxial; Subluxation

1. Introduction

Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) or Maroteaux–Lamy syndrome (OMIM # 253200) was first described by Drs. Pierre Maroteaux and Maurice Lamy in 1963 [1]. It is a rare autosomal recessive storage disorder, caused by a deficiency of the enzyme N-acetylgalactosamine 4-sulfatase, also called arylsulfatase B (ARSB). Worldwide prevalence of MPS VI is generally based on clinical identification of patients and regional birth

* Corresponding author. Address: Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 647, Unidade de Genética Médica do Instituto da Criança – HC FMUSP, 7^o Andar, São Paulo, SP 05403-000, Brazil. Tel.: +55 11 996176866; fax: +55 11 32598577.

E-mail addresses: felippe.borlot@gmail.com, felippe@dfvneuro.com.br (F. Borlot).

rates. A recent review has provided data from different ethnicities, with prevalences ranging from 1:43,262 in Turkish immigrants living in Germany to 1:1,505,160 in Sweden [2–4].

The pathophysiological mechanisms underlying MPS VI are the progressive systemic lysosomal deposits of dermatan sulfate, a glycosaminoglycan, secondary to deficiency or impairment in ARSB enzyme activity caused by germline mutations in both alleles of the *ARSB* gene. The clinical presentation in MPS VI varies with time of onset, rate of progression and disease severity [5]. The large number of mutations already described hampers a strict genotype-phenotype correlation [6]. The rapidly advanced clinical form presents signs in the first year of life. The typical clinical scenario is progressive deceleration of growth, skeletal and joint deformities, dysmorphic facial features, upper airway obstruction and recurrent ear infections. Cognition seems to be preserved, but cardiopulmonary disease, physical limitation due joint restrictions and spinal cord compression usually bring on death up to their third decade of life [6]. The slowly advancing clinical form progresses over many decades and patients may survive until their forties or fifties.

The clinical approach was limited to palliative care in the past; however, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and enzyme-replacement therapy (ERT) with recombinant human ARSB (galsufatase, Naglazyme®) have changed this scenario and are available options in an attempt to change the natural course of the disease [6].

Neurological involvement usually develops as the disease progresses, and it is often reported sporadically in small studies [7]. The most common neurological manifestations in MPS VI are carpal tunnel syndrome, spinal cord and nerve root compression, optic nerve injury, and communicating hydrocephalus. Neurological impairment is also seen in other types of MPS [8], however a standard neurological assessment is still not available in the literature.

The purpose of this study is to describe the neurological involvement in a sample of patients with MPS VI under ERT through a full neurological examination and magnetic resonance imaging (MRI) studies.

2. Methods

A cross-sectional study was conducted between May 2011 and October 2012 in two genetic services of Universidade de São Paulo, Brazil. Inclusion criteria comprised biochemical confirmation of MPS VI (low levels of ARSB activity either in leukocytes or fibroblasts, high levels of urinary dermatan sulfate and normal activity of other sulfatases to exclude multiple sulfatase deficiency) and at least 105 weeks (two years) receiving intravenous ERT. Exclusion criteria included previous HSCT, neu-

rosurgical intervention in brain, spine or peripheral nerves or any contraindication to perform image studies. A total of six patients fulfilled the criteria and were selected.

Written consent was obtained from all parents or guardians before enrolment, for patients under the age of 18. The study was approved by the institution's ethics committee (CAPPesq 0556/09).

2.1. Neurologic assessment

The clinical evaluation was performed by an experienced pediatric neurologist through a full neurological examination adapted according the patient's age. Occipital frontal head circumference (OFC) was measured in all patients and Denver developmental scale was applied for patients under six years old [9]. Attitude, behavior and speech were warily observed. Regarding muscle strength and power, the Medical Research Council (MRC) scale was the parameter used as follows: grade 5 refers to normal contraction against full resistance placed by examiner; grade 4 if muscle strength is reduced but it is possible to move joints against resistance; grade 3 whether muscle strength is reduced and joints can move only against gravity; grade 2 if muscle can move only without resistance of gravity; grade 1 in the case that a trace of movement or fasciculation is seen or felt and zero refers to absence of any muscle contraction. As this classification is not linear, after defining the patient's limbs MRC status, we classified them in three groups: totally dependent (grades zero, 1 or 2), relatively dependents (grade 3) or independents (grades 4 or 5).

Other parameters of neurological examination such as cranial nerves, superficial and deep sensitivity, coordination, balance and gait, superficial and deep tendon reflexes, tonus evaluation, presence or not of involuntary movements were performed using the guide "De Jong's-The Neurologic Examination" [10].

2.2. MRI assessment

The protocol included brain and spine images for all subjects. Brain MRI was obtained in a 1.5T MR scanner. All exams included axial AC-PC bicomissural plane oriented T1-weighted, T2-weighted and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences. Coronal and sagittal T1 images were obtained after reformatting from Spoiled Gradient Recalled. All but one patient received gadolinium intravenous contrast, so T1-weighted fat suppression post contrast sequence was performed in five patients.

Cervical and thoracic spinal MRI studies were performed in a 1.5T MR scanner. Three patients had the lumbar study also included. The exams comprised sagittal T1 and T2-weighted sequences and axial T2-weighted images.

All studies were analyzed overall by an experienced neuro radiologist jointly with the same pediatric neurologist responsible for clinical evaluation.

2.3. Results

The main neurological findings of the patients with MPS VI are summarized in Table 1. Our sample is composed by five patients with rapidly progressing MPS VI and one patient slowly progressing MPS VI (Patient 6); we observed a female predominance (four ♀: two ♂), while the mean age was 9.83 years old (SD: ± 4.16 , ranging from four to 16 years old). Four patients started first symptoms before 12 months of age. One patient presented symptoms before 24 months of age, and only one patient had symptoms onset after the first decade of life. The mean of symptoms onset related to MPS VI was 31.33 months old (± 55.40 , ranging from five to 144 months of age).

Cognition, attitude and speech were in accordance with patients' age for all participants. Denver scale was applied only for Patient 3 (four years-old), and social contact, language, fine and gross motor skills were compatible with his age. Motor strength power was consistently normal in all patients, including pronator drift test in arms. The altered clinical signs upon neurological examination were the presence of abnormal deep tendon reflexes (2/6), diminished deep sensation (1/6), and hearing impairment (1/6).

Brain and spinal MRI description data are exposed in table 2. Diploe thickening was found in 5/6 patients (see Fig. 1). Morphological changes in anatomy of middle cranial fossa were seen in all patients: middle fossa anatomy was distorted with its content migrating toward mesial structures, bilaterally or not (Fig. 2A). Ventricular system enlargement, white matter changes and enlarged perivascular spaces, which have been described as characteristic findings of MPS, were not seen as a

constant feature. Additionally, if those abnormalities were present, they were not striking (Fig. 1A and B). Some venous sinuses were enlarged, with *sinus pericranii*, an abnormal communication between intracranial (diploic veins) and extracranial (dural sinus) vascular systems (Fig. 1C).

All patients presented abnormalities in spinal MRI (see Fig. 2A and Fig. 3), with some degree of spinal cord compression. Four patients presented with atlantoaxial subluxation and three with cervical spinal stenosis. Degenerative processes involving vertebral column, including discal protrusion and axis abnormalities, were present in all patients.

3. Discussion

We have presented a comprehensive neurological assessment to the date of patients with MPS VI under ERT. Despite cognition preserved, we have shown significant involvement of neuroaxis in our MPS VI sample.

Clinical studies of MPS VI in literature are generally limited on evaluation of spinal cord compression, sometimes including the neurological findings herewith systemic manifestations and biochemical profile [8,11]. Furthermore, only one study provides neurological assessment in the ERT era [12], in which five patients with different exposure time to galsulfatase were included. One of those patients was the first MPS VI patient who had received intrathecal ERT as an experimental treatment. The four remaining patients reported by Horovitz and colleagues apparently were under ERT for at least 2 consecutive years like our patients were.

Another study including 28 MPS VI patients with no ERT and mean age at evaluation 97.01 months (± 35 , ranging from 48–186 months old) has demonstrated some interesting neurological findings: one patient presented poor school performance (this was attributed to

Table 1
Clinical findings of patients with MPS VI.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age (years)	12	9	4	11	7	16
Gender	Female	Male	Female	Female	Male	Female
Parental consanguinity	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No
Age of first symptoms (months)	6	6	5	9	18	144
Weeks of enzyme replacement therapy	176	140	173	212	267	252
Occipital frontal circumference	53 cm (normal)	53.5 cm (normal)	53 cm (normal)	54 cm (normal)	53.5 cm (normal)	56 cm (normal)
Cognitive evaluation	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
MRC/functionality for upper and lower limbs	5/independent	5/independent	5/independent	5/independent	5/independent	5/independent
Deep tendon reflexes	Global hyperreflexia	Brisks	Normal	Global hyperreflexia	Normal	Normal
Deep sensibility	Distal impairment	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Other findings	–	Hearing loss	–	–	–	–

Table 2
Magnetic resonance imaging of patients with MPS VI.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
<i>Brain MRI findings</i>						
Skull shape	Dolicocephaly	Mild increase in AP diameter	Mild increase in AP diameter	Dolicocephaly	Dolicocephaly	Mild increase in AP diameter
Diploe Thickness over SSS	+	+	+	+	+	–
Medial middle cranial fossa projection toward cavernous sinus ^a	Bilateral	Right > Left	Bilateral	Right	Left	Right
Arachnoid cysts	Right temporal	Right temporal	–	–	–	Bilateral anterior temporal
Sella turcica shape	“ω”	“ω”	“J”	“ω”	“J”	Normal
Venous system	Enlargement of sphenoparietal, superior and inferior petrosal and occipital sinuses	Enlargement of transverse and right sigmoid sinuses and sinus pericranii*	Enlargement of SSS and sinus pericranii*	Enlargement of sphenoparietal sinus and sinus pericranii*	Sinus pericranii*	Normal
Ventricular system	Normal	Asymmetrical (R > L) enlargement of lateral ventricles	Normal	Symmetrical enlargement of lateral ventricles	Normal	Symmetrical enlargement of posterior portions of lateral ventricles (colpocephaly)
Brain white matter	Normal	Mild periventricular T2/FLAIR hyperintensity	Normal	Mild periventricular T2/FLAIR hyperintensity, nonspecific focal subcortical lesions	Nonspecific focal subcortical lesions	Moderate periventricular T2/FLAIR hyperintensity
Perivascular spaces	Mild enlargement in R internal capsule and R putamen	Mild enlargement in L putamen, white matter and corpus callosum	Normal	Mild enlargement bilaterally in putamen and globus pallidus	Normal	Normal
Optic nerve	Asymmetry R > L	CSF nerve sheath ectasia and bilateral inversion of optic disk	CSF nerve sheath ectasia	Normal	Sinuosity path	Normal
Other		Bilateral incomplete rotation of hippocampal formation				
<i>Spinal cord MRI findings</i>						
Level of spinal compression/degree	C1-C2/Severe	Craniocervical junction/Moderate	Craniocervical junction-C3/Mild	Craniocervical junction-C3/Moderate	Craniocervical junction/Moderate	Craniocervical junction-C5/Moderate
Spinal cord appearance	C1 central mild myelopathy	Normal	Normal	C1 to C4 posterior myelopathy	C1 central mild myelopathy	C2 to C6 posterior myelopathy

Table 2 (Continued)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Atlantoaxial joint	Subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis leading to spinal compression	Subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis leading to spinal compression	Subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis leading to spinal compression	Normal	Subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis leading to spinal compression	Normal
Spinal canal stenosis	–	–	Cervical stenosis	Cervical stenosis	–	Cervical stenosis
Vertebral column curvatures	Cervical rectification	Cervical rectification and inversion of superior thoracic curvature	Cervical and thoracic rectification	Cervical rectification and accentuated lumbar lordosis	Cervical, thoracic and lumbar rectification	Cervical rectification
Degeneration features	Cervical anterior and posterior vertebral bodies indentation; T4–T5 disk-osteophyte complex	Cervical anterior and posterior vertebral bodies indentation; Schmorl's nodes (C2 to T1 vertebrae)	Cervical posterior vertebral bodies indentation, T12L1 spondylolisthesis grade I; L1 anterior body vertebra irregular surface	Multiple levels of anterior and posterior vertebral bodies indentation	Cervical anterior and posterior vertebral bodies indentation	Cervical anterior and posterior vertebral bodies indentation
Odontoid process	Normal	Mild hypoplasia	Moderate hypoplasia	Mild hypoplasia	Moderate hypoplasia	Normal
Soft-tissue mass/CC x AP (mm)	Thickness of posterior ligamentous complex ^b /craniocaudal junction up to C4	Present/17 x 10	Present/20 x 10	Present/15 x 7	Present/23 x 11	Present/19 x 5
C2 ossification centers	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Incomplete fusion	Complete fusion
Intervertebral disks	Normal	Normal	Slightly protrusion in cervical, thoracic and lumbar levels	Normal	Slightly protrusion in cervical, thoracic and lumbar levels	Slightly protrusion in cervical level

AP = anteroposterior; SSS = superior sagittal sinus; R = right; L = left; C = cervical vertebra, T = thoracic vertebra and L = lumbar vertebra, followed by the number of localization level in vertebral column.

^a Well seen in coronal plane.

^b Patient does not present the typical soft tissue mass seen in other cases, however a significant thickening of posterior ligamentous complex in the same localization of soft tissue mass was present.

a poor family economic conditions); OFC was normal in 18/28; carpal tunnel syndrome symptoms were found in 5/28 and hearing impairment in 15/28. The main limitation of that study was the method for recalling neurological symptoms: through an interview with patients and relatives, and no neurological examination [8].

A recent review of spinal cord compression in MPS VI [13] has provided clinical details about patients previously described in literature: spastic tetraparesis (7/28), hyperreflexia (7/28), sensory disturbance (3/28), decreasing tolerance for exercise (2/28), low limb pain (2/28), paraparesis (1/28), episodes of sudden collapse (1/28), hypotonia (1/28), and seizures (1/28) were found reviewing 28 patients reported by several authors. Interestingly, 10 of 28 patients have had no neurological symptoms [7,12–22].

Three of our patients have an absolutely normal examination and three present only mild abnormalities,

with no impact in their quality of life. OFC, cognitive assessment and muscle strength and power were constantly normal. Patients' clinical findings have not predicted severity of their underlying condition. Therefore, clinical evaluation per se is not a reliable method for the evaluation of neuroaxis involvement in MPS VI. These patients tend to present preserved neurological functions despite advanced dermatan sulfate deposits in CNS. We believe that image evaluation is mandatory. We remind, though, the risks of image evaluation under anesthesia in patients with MPS.

Brain MRI findings in MPS patients have been described for more than 20 years. However, some positive correlation attempts between imaging abnormalities and clinical symptoms have been failed. White matter lesions, dilated perivascular spaces and hydrocephalus are classically reported, while arachnoid cysts caused by meningeal GAG deposition are occasionally seen

Fig. 1. Brain MRI – Axial FLAIR (A), T1WI (B), and post contrast (Gd) T1 WI (C) shows mild white matter nonspecific periventricular and subcortical hyperintensities (empty arrows); mild perivascular spaces enlargement in the right internal capsule/putamen and periventricular white matter (black arrows); diploic thickness over superior sagittal sinus (arrow heads), dolicocephaly (increase of anteroposterior skull diameter); and *sinus pericranii* (unusual venous communication of external pericranial veins with an underlying intracranial dural sinus) in the posterior portion of superior sagittal sinus (empty arrow).

Fig. 2. Brain MRI – coronal (A) and sagittal (B) T2 WI show sphenoid wing remodeling with medial osseous tapering and middle cranial fossa inferior and medial projection, toward cavernous sinus (arrow heads), right more prominent than left; “ ω ” shaped sella (empty arrow); moderate spinal stenosis at craniocervical junction; Schmorl's nodes (linear arrows), characterized by protrusions of the cartilage of the intervertebral disk through the vertebral body endplate into the adjacent vertebra.

[23–25]. We also have noticed a questionable concept in the literature that MPS VI patients have no brain involvement or their lesions might not become apparent until adulthood [25]. In our small sample however, we have shown even in normal MPS VI patients, abnormalities in ventricular system (3/6), white matter (3/6) and perivascular spaces (3/6) were seen.

One of the most interesting features we have found in our patients was the distortion of middle cranial fossa anatomy. Bilateral or unilateral medial projection toward cavernous sinus was well seen in coronal plane of brain MRI. This could be secondarily to a chronic elevation of intracranial pressure, remodeling the skull. As far as we know, this finding has never been reported before.

In the largest series of brain MRI in MPS patients [26], 17 MPS VI patients were studied. The authors tried

to establish a correlation among neuroimaging, spectroscopy and biochemical findings. They concluded that white matter lesions were more extensive in older patients independently of ERT, and urinary level of GAGs and enzymatic levels had no positive correlation with MRI findings or spectroscopy. Additionally, extensive white matter lesion and ventricular enlargement were seen in some of the 17 MPS VI patients [26]. These findings were not found in our study.

MRI findings in patients with MPS VI also include pituitary sella abnormalities, dilatation of venous sinuses and thickening of the diploe, optic canal stenosis and optic nerve atrophy [18,25,27].

In our sample, three patients had the omega (ω)-shaped, and two had the “J”-shaped sella (Fig. 2B and Fig. 3). Pituitary sella shape abnormalities certainly are useful for radiologists as a clue for MPS diagnosis

Fig. 3. Cervical spine MRI-sagittal T1 (A) and T2 (B) WI show “J” shaped sella (empty arrows); moderate odontoid process hypoplasia (*), with incomplete fusion of the ossification centers (linear arrows) and posterior soft-tissue mass (white arrows); moderate stenosis and spinal cord compression at craniocervical junction; anterior and posterior vertebral bodies indentations (empty arrow heads); disk-osteophyte complex (white arrow heads).

suspicion though imaging. This finding may be or not associated with hormonal deficiency [28]. Dilatation of venous system was present in 5 of our 6 patients. Venous sinuses dilatation may occur due to impairment in overflow through bone dysostosis of the skull base. This overflow impairment in association with meningeal deposit of GAG may lead to ventricular enlargement and communicant hydrocephalus [26].

Spinal MRI features associated to MPS are canal stenosis with or without compressive myelopathy, odontoid hypoplasia, atlantoaxial instability, dural thickening, vertebral bodies degenerative signs and Smchörl's nodes (intrasomatic disks abnormalities) [25]. As spinal cord compression onset is unknown for most patients and this abnormality has potentially risk of sudden death, physiopathology and treatment of this condition have been broadly discussed in literature [5]. Atlantoaxial instability or subluxation due to odontoid process hypoplasia is one possible mechanism. It is rarely present in young patients and more frequently found in MPS IV (Morquio syndrome). In all MPS VI patients previous reported some degree of cervical abnormality is present. Usually the compression is at foramen magnum level or upper cervical levels [13], but multilevel myelopathy may also occur. Spinal compression in MPS VI is consequence of GAGs deposition, resulting in a narrow vertebral canal due to thickening of dura mater, posterior elements and ligaments. In the pre ERT era, cervical canal stenosis associated with kyphoscoliosis were thought to be the main cause of myelopathy in MPS VI. Nonetheless, in 2011 Horovitz and colleagues reported six children in whom they spec-

ulated an increasing of joint mobility at craniocervical junction as responsible for worsening in neurological spinal cord compression symptoms. The authors had thought that ERT might had expanded neck mobility and, in the context of an unstable vertebrae, this could be enough to displace atlantoaxial joint [12]. In our sample, 4/6 patients after three consecutively years of galsulfatase therapy presented atlantoaxial joint subluxation due to anterior displacement of atlas over the axis, leading to spinal compression. Unfortunately, their study and our study were not proper designed to compare patients under ERT with those who were not receiving ERT. Therefore, we cannot establish some straight relationship between ERT and atlantoaxial joint displacement.

Multiple degenerative processes, such as vertebrae indentations, spondylolisthesis, disk-osteophyte complex and Schmorl's nodes were found in all patients from our study. This is in agreement with current concepts that ERT is not effective reaching poor vascularised and connective tissues. Also, all the six patients had MRI abnormalities and spinal cord compression, even though this could not be predicted by clinical assessment.

The main limitation of our study is its observational, static character: the study design prevents us from predicting the whether ERT prevents the neurological involvement in MPS VI from progressing. Other limitations include the small number of patients and the selection of individuals referred to our tertiary care units, usually presenting more severe involvement.

4. Conclusions

We have presented a comprehensive neurological evaluation of 6 patients with MPS VI under ERT for two consecutive years. Neuroaxis involvement was a universal finding, even though no important abnormalities in physical examination were noticed. MRI has an extremely relevant role in MPS VI patients' diagnosis and follows up. Structural abnormalities in middle brain fossa and in sella shape may be helpful for diagnosis especially in patients with mild clinical signs of MPS VI. We believe that image studies should not be performed according exclusively clinical parameters for these patients, once we have demonstrated that neuroaxis involvement may be silent.

Disclosure

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

References

- [1] Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. *Presse Med* 1963;71:1849–52.
- [2] Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:1011–7.
- [3] Malm G, Lund AM, Månsson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr* 2008;97:1577–81.
- [4] Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:5.
- [5] Solanki GA, Alden TD, Burton BK, Giugliani R, Horovitz DD, Jones SA, et al. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab* 2012 Sep;107(1–2):15–24.
- [6] Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405–18.
- [7] Thorne JA, Javadpour M, Hughes DG, Wraith E, Cowie RA. Craniovertebral abnormalities in Type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux–Lamy syndrome). *Neurosurgery* 2001;48:849–52 Discussion:52–3.
- [8] Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66:208–13.
- [9] Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. *J Pediatr* 1967;71:181–91.
- [10] Campbell De Jong's WW. The neurologic examination. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- [11] Thümler A, Miebach E, Lampe C, Pitz S, Kamin W, Kampmann C, et al. Clinical characteristics of adults with slowly progressing mucopolysaccharidosis VI: a case series. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:1071–9.
- [12] Horovitz DD, Magalhães TeS, Pena e Costa A, Carelli LE, Souza e Silva D, de Linhares e Riello AP, et al. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab* 2011;104:295–300.
- [13] Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Jurkiewicz E, Marucha J, Tylicki-Szymańska A. Spinal cord compression in Maroteaux–Lamy syndrome: case report and review of the literature with effects of enzyme replacement therapy. *Pediatr Neurosurg* 2012;48:191–8.
- [14] Peterson DI, Bacchus H, Seach L, Kelly TE. Myelopathy associated with Maroteaux–Lamy syndrome. *Arch Neurol* 1975;32:127–9.
- [15] Pilz H, von Figura K, Goebel HH. Deficiency of arylsulfatase B in 2 brothers aged 40 and 38 years (Maroteaux–Lamy syndrome, type B). *Ann Neurol* 1979;6:315–25.
- [16] Young R, Kleinman G, Ojemann RG, Kolodny E, Davis K, Halperin J, et al. Compressive myelopathy in Maroteaux–Lamy syndrome: clinical and pathological findings. *Ann Neurol* 1980;8:336–40.
- [17] Tamaki N, Kojima N, Tanimoto M, Suyama T, Matsumoto S. Myelopathy due to diffuse thickening of the cervical dura mater in Maroteaux–Lamy syndrome: report of a case. *Neurosurgery* 1987;21:416–9.
- [18] Taccone A, Tortori Donati P, Marzoli A, Dell'Acqua A, Gatti R, Leone D. Mucopolysaccharidosis: thickening of dura mater at the craniocervical junction and other CT/MRI findings. *Pediatr Radiol* 1993;23:349–52.
- [19] Linstedt U, Maier C, Joehnk H, Stephani U. Threatening spinal cord compression during anesthesia in a child with mucopolysaccharidosis VI. *Anesthesiology* 1994;80:227–9.
- [20] Mut M, Cila A, Varli K, Akalan N. Multilevel myelopathy in Maroteaux–Lamy syndrome and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:230–5.
- [21] Muñoz-Rojas MV, Horovitz DD, Jardim LB, Raymundo M, Llerena JC, De Magalhães TeS, et al. Intrathecal administration of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase to a MPS VI patient with pachymeningitis cervicalis. *Mol Genet Metab* 2010;99:346–50.
- [22] Modi M, Singla V, Khandelwal N, Prabhakar S, Duberkar D. Maroteaux–Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI) presenting as familial myelopathy. *Int J Neurosci* 2011;121:337–40.
- [23] Rasalkar DD, Chu WC, Hui J, Chu CM, Paunipagar BK, Li CK. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *Br J Radiol* 2011;84:469–77.
- [24] Calleja Gero ML, González Gutiérrez-Solana L, López Marín L, López Pino MA, Fournier Del Castillo C, Duat Rodríguez A. Neuroimaging findings in patient series with mucopolysaccharidosis. *Neuroimaging* 2012;27:407–13.
- [25] Zafeiriou DI, Batzios SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:5–13.
- [26] 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.
- [27] Vougioukas VI, Berlis A, Kopp MV, Korinthenberg R, Spreer J, van Velthoven V. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux–Lamy syndrome. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 2001;35:35–8.
- [28] Büyükgözü B, Eroğlu Y, Kovanlıkaya I, Sen A, Büyükgözü A. Maroteaux–Lamy syndrome associated with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:305–7.

Apêndice C

- ✓ **Remote spinal cord injury in mucopolysaccharidosis type IVA after cervical decompression.**

Borlot F, Arantes PR, Capel Cardoso AC, Kim CA.

Neurology. 2014 Apr 15;82(15):1382-3.

Neurology[®]

Remote spinal cord injury in mucopolysaccharidosis type IVA after cervical decompression

Felippe Borlot, Paula Ricci Arantes, Alberto Carlos Capel Cardoso, et al.

Neurology 2014;82;1382-1383

DOI 10.1212/WNL.0000000000000341

This information is current as of April 14, 2014

The online version of this article, along with updated information and services, is
located on the World Wide Web at:

<http://www.neurology.org/content/82/15/1382.full.html>

Neurology® is the official journal of the American Academy of Neurology. Published continuously since 1951, it is now a weekly with 48 issues per year. Copyright © 2014 American Academy of Neurology. All rights reserved. Print ISSN: 0028-3878. Online ISSN: 1526-632X.

Remote spinal cord injury in mucopolysaccharidosis type IVA after cervical decompression

Figure 1 Preoperative spinal cord MRI

Sagittal T2-weighted image shows abnormal hyperintensity signal at C1 to C2 levels. The 2 upper axial images show the “snake eyes” myelomalacia appearance, secondary to ischemic lesion due to atlantoaxial subluxation; the lowest axial cut shows the maximum degree of spinal cord compression in this patient.

Morquio A syndrome (Online Mendelian Inheritance in Man #253000) is a lysosomal storage disease caused by deficiency of N-acetylgalactosamine-6-sulfatase encoded by the *GALNS* gene. Key clinical features are skeletal dysplasia and short stature.

A 17-year-old boy with Morquio A syndrome had slowly progressive signs of spinal cord compression at C1 to C3. His examination showed Medical Research Council grade 3 in the upper and 2 in the lower limbs, hyperactive reflexes without clonus or Babinski sign, and no sensorial impairment. After occipitocervical fixation in the prone position, he developed acute paraplegia, sensory losses below T3, and striking MRI abnormalities (figures 1 and 2).

Patients with mucopolysaccharidosis may develop remote spinal cord injuries from compression sites after general anesthesia in the prone position due to impaired cardiac output.¹ This outcome is unusual,^{1,2} but providers and patients should be alert to this possible complication.

Felippe Borlot, MD, Paula Ricci Arantes, MD, PhD, Alberto Carlos Capel Cardoso, MD, PhD, Chong Ae Kim, MD, PhD

From the Instituto da Criança (F.B., C.A.K.), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP) (F.B., C.A.K., P.R.A., A.C.C.C.), Brazil.

Sagittal and axial T2-weighted images. Persistent abnormal hyperintensity signal at C1 to C2 is seen in the sagittal and upper axial cuts; marked narrowing of cord with epidural lipomatosis and an extensive myelomalacia area from T2 to T6 is seen.

Author contributions: Dr. Borlot: study concept and design, drafting the manuscript, accepts responsibility for conduct of research, and acquisition of data. Dr. Arantes: drafting the manuscript, analysis or interpretation of data, accepts responsibility for conduct of research, and acquisition of data. Dr. Cardoso: analysis or interpretation of data, accepts responsibility for conduct of research, revising the manuscript, and final approval. Dr. Kim: interpretation of data, accepts responsibility for conduct of research, study supervision, and final approval.

Study funding: No targeted funding reported.

Disclosure: F. Borlot has received institutional research funding from the Neurology Division of the University of Toronto and received a travel grant for an expert testimony from BioMarin. P. Arantes, A. Cardoso, and C. Kim report no disclosures relevant to the manuscript. Go to Neurology.org for full disclosures.

Correspondence to Dr. Borlot: felippe.borlot@gmail.com

1. Tong CK, Chen JC, Cochrane DD. Spinal cord infarction remote from maximal compression in a patient with Morquio syndrome. *J Neurosurg Pediatr* 2012;9:608–612.
2. Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, et al. Development of a scoring system to evaluate the severity of craniocervical spinal cord compression in patients with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio a syndrome). *JIMD Rep* 2013;11:65–72.

Remote spinal cord injury in mucopolysaccharidosis type IVA after cervical decompression

Felippe Borlot, Paula Ricci Arantes, Alberto Carlos Capel Cardoso, et al.

Neurology 2014;82;1382-1383

DOI 10.1212/WNL.0000000000000341

This information is current as of April 14, 2014

Updated Information & Services	including high resolution figures, can be found at: http://www.neurology.org/content/82/15/1382.full.html
References	This article cites 2 articles, 0 of which you can access for free at: http://www.neurology.org/content/82/15/1382.full.html#ref-list-1
Subspecialty Collections	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): Metabolic disease (inherited) http://www.neurology.org/cgi/collection/metabolic_disease_inherited MRI http://www.neurology.org/cgi/collection/mri Spinal cord infarction http://www.neurology.org/cgi/collection/spinal_cord_infarction
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: http://www.neurology.org/misc/about.xhtml#permissions
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://www.neurology.org/misc/addir.xhtml#reprintsus