

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

GUILHERME LIMA COSTA
LETÍCIA QUEIROGA DE FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DE PACIENTES COM
SÍNDROME DE MÓRQUIO SOB ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS**

CAMPINA GRANDE – PB
2019

GUILHERME LIMA COSTA
LETÍCIA QUEIROGA DE FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DE PACIENTES COM
SÍNDROME DE MÓRQUIO SOB ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito à obtenção do grau de médico pela
Universidade Federal de Campina Grande.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Frassinetti
Vasconcelos de Medeiros

CAMPINA GRANDE – PB

2019

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

C837a

Costa, Guilherme Lima.

Avaliação das manifestações neurológicas de pacientes com Síndrome de Mórquio sob aspectos clínicos e radiológicos / Guilherme Lima Costa, Leticia Queiroga de Figueiredo – Campina Grande, 2019.

60f.; qd.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Medicina, Curso de Medicina, Campina Grande, 2019.

Orientadora: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, Dra.

1.Mucopolissacaridose IVA (MPS IVA). 2.Compressão medular. 3.Ressonância magnética. I.Figueiredo, Leticia Queiroga de. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616-056.7(043.3)

Responsabilidade técnica de catalogação:

Heloisa Cristina da Silva Leandro, Bibliotecária documentalista, CRB 15/506



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

As 8h10 horas do dia 12, 11, 19, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Análises das Manifestações Neurológicas de pacientes com síndrome de Morgagni sob aspectos Clínicos e radiológicos

de autoria do(s) aluno(s):

Leticia Guedes de Figueiredo

Guilherme Lima Port

sendo orientados por:

Paula Frassonetti U. de Medeiros

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Mônica Cavalcanti Siqueira

Mauro dos Santos Laureiro dos Chagas Campêlo

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Guilherme

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 35 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 10. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 12, 11, 2019

Orientador

Paula F U Medeiros

Titular 1

Mônica Cavalcanti Siqueira

Titular 2

Mauro dos Santos Laureiro dos Chagas Campêlo

Suplente

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos à Professora Doutora Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, pelo incentivo à pesquisa e ao ensino, compartilhando conhecimentos e sendo exemplo de cuidado com os pacientes acompanhados; à toda equipe de Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro, no auxílio aos pacientes e na disponibilização de todo suporte para nos auxiliar na realização dos exames e da pesquisa; à Professora Doutora Maria das Graças Loureiro e a Lincoln da Silva, pela disponibilidade e doação do tempo para construção desse trabalho; aos pacientes participantes e seus familiares, pela disposição, cuidado e participação; aos nossos pais, familiares e amigos, que deram uma base forte para que aspiremos sempre novos objetivos.

RESUMO

Mucopolissacaridose IVA (MPS IVA) é uma condição genética rara causada por mutação no gene codificador da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase. Com o objetivo de analisar a frequência dos achados neurológicos clínicos e de ressonância magnética nuclear (RM) e a possível correlação entre ambos em pacientes com MPS IVA, realizou-se estudo descritivo, observacional e transversal, através de dados obtidos de dez pacientes, na faixa etária de 11 a 48 anos (média de $32,6 \pm 10,28$ anos), sendo seis do sexo feminino e quatro do sexo masculino. Clinicamente, 10/10 (100%) dos pacientes apresentavam hipotonia de membros superiores (MMSS), além de alteração em força muscular e em resposta reflexa tendinosa; 9/10 (90%) dos pacientes relataram dor; apenas 1/10 (10%) apresentou ataxia axial e 3/10 (30%) apresentaram alterações sensitivas, em propriocepção ou em tato vibratório. Na RM, observou-se em 10/10 (100%) dos pacientes: compressão medular e estenose de canal medular a nível cervical, abaulamento discal e mielomalácia. Já o espessamento ligamentar foi observado em 7/10 (70%) dos pacientes, enquanto a estenose de canal medular torácica em 8/10 (80%) destes. A compressão medular e estenose do canal cervical foram achados universais em uma amostra de pacientes com um amplo espectro de idade, reforçando a importância de exame de imagem (ressonância magnética) na avaliação periódica de pacientes com MPSIVA, já que as manifestações neurológicas são frequentes e representam importante morbimortalidade entre tais indivíduos. No entanto, a etiologia multifatorial das manifestações neurológicas, seja no comprometimento difuso ou em mais de uma topografia de medula, parece não permitir correlação direta entre achados de imagem e de exame clínico neurológico.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose IVA (MPS IVA). Compressão medular. Ressonância magnética.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis IVA (MPS IVA) is a genetic condition caused by a mutation on the gene that codifies the enzyme N-acetyl-galactosamine-6-sulfatase. The neurologic evaluation through clinical examination and magnetic resonance imaging (MRI) in patients with MPS IVA, analyzing possible correlation between such parameters, was the goal of this study. It was performed a descriptive, observational and transversal study through data obtained from ten patients, in the age range of 11 to 48 years old (average $32,6 \pm 10,28$ years), being six of them females and four of them male, with diagnosis confirmed by enzymatic dosage. Clinically, all patients presented hypotony on upper limbs and also alterations of muscle strength and on tendinous reflexes. Pain was also referred as a predominant complaint, being absent in only 1/10 (10%) patient. 1/10 (10%) presented axial ataxia and only 3/10 (30%) had sensitive disturbance, in proprioception or vibratory touch. On MRI, was observed spinal compression and spinal canal stenosis at cervical level, bulging disc and myelomalacia in all ten patients. Ligament thickening and thoracic spinal cord stenosis were described in 7/10 (70%) and 8/10 (80%) patients, respectively. The correlation between symptoms severity and MRI findings was not identified. Thus, the importance of the management with clinical and image associated, in the patients with MPS IVA, is emphasized, to identify evidences of severity on the neurological manifestations and the necessity of intervention, since the disease's morbimortality is strongly related to neurological complications and its multifactorial etiology did not allow us to relate symptoms severity and MRI findings.

Keywords: Mucopolysaccharidosis IVA (MPS IVA). Spinal cord compression. Magnetic resonance imaging.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. JUSTIFICATIVA.....	9
3. OBJETIVOS.....	10
3.1. OBJETIVO GERAL.....	10
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
5.1. TIPO DE ESTUDO.....	13
5.2. LOCAL E TEMPO DE ESTUDO.....	14
5.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	14
5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	14
5.4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	14
5.4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	14
5.5. VARIÁVEIS.....	14
5.5.1 VARIÁVEIS DESCRITIVAS DE CONTROLE.....	14
5.5.2 VARIÁVEL INDEPENDENTE.....	15
5.5.3 VARIÁVEIS DEPENDENTES.....	15
5.6. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	15
5.7. PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS.....	15
5.8. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	16
5.9. ASPECTOS ÉTICOS.....	19
6. RESULTADOS.....	19
7. DISCUSSÃO.....	28
8. CONCLUSÕES.....	34
9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
APÊNDICE A: FICHA DE AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA.....	38
APÊNDICE B: FICHA DE AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA.....	42
APÊNDICE C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)	45
APÊNDICE D: ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO.....	49
ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	58

1. INTRODUÇÃO

Mucopolissacaridose IVA (Síndrome de Mórquio, MPS IVA), doença autossômica recessiva rara, inclui-se dentre um grupo heterogêneo de desordens do armazenamento lisossomal, causada pela deficiência de enzima responsável pela degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). A incidência estimada varia entre 1 em 76.000 a 1 em 640.000 nascidos vivos (WHITE K et al. 2009; BORLOT et al. 2014). Neste subtipo, a N-acetilgalactosamina-6-sulfatase é a enzima envolvida, devido mutação no gene GALNS, responsável por sua codificação (MUENZER J. 2001). A deficiência total ou relativa dessa enzima causa o acúmulo de seus substratos, os glicosaminoglicanos (GAGs) condroitina-6-sulfato (C6S) e queratan-sulfato (KS) nos tecidos (SOLANKI et al. 2012).

Os GAGS são componentes significativos dos proteoglicanos constituintes do tecido conjuntivo, sendo este o local principal das consequências de sua deposição e das manifestações da MPS IVA, que inclui cartilagens, ligamentos e ossos (CHARROW et al. 2015; SOLANKI et al. 2012), justificando a displasia óssea, a hiper mobilidade articular e a frouxidão ligamentar como alguns dos achados clínicos mais evidentes (EBARA et al. 2003; HUGHES et al. 1997; BARATELA et al. 2014; TOMATSU et al. 2011).

As alterações esqueléticas e do tecido conjuntivo nesses pacientes, além de terem sua importância nas manifestações osteolocomotoras, relacionam-se com alterações neurológicas secundárias, representadas principalmente pelo estreitamento do canal medular na junção craniocervical, com instabilidade e subluxação atlantoaxial devido à hipoplasia odontoide, à frouxidão ligamentar e ao espessamento do tecido extradural pela deposição de glicosaminoglicanos (HUGHES et al. 1997). Uma das manifestações mais comuns em todos os subtipos de MPS é a displasia óssea, conhecida como disostose multiplex, que tem em sua fisiopatologia não só a deposição e o acúmulo de GAGs, mas a disfunção da maturação óssea (ZAFEIRIOU, 2013). O estreitamento do canal medular geralmente causa compressão da medula e do tronco encefálico, sendo influenciador importante na morbimortalidade nos pacientes com MPS IVA, devido suas consequências clínicas que variam desde sintomas piramidais como parestia e

fraqueza muscular (WHITE K et al. 2009; BORLOT F et al. 2013) até afecções mais graves como tetraparalisia e morte súbita (TOMATSU et al.)

Não é raro o aparecimento, em exames de imagem, do comprometimento que precede o início de apresentação de sintomas, havendo evidências de compressão medular com sintomatologia leve ou ausente (HUGHES et al. 1997). Da mesma forma, a instabilidade medular pode ocorrer sem evidências radiológicas de compressão medular (CHARROW et al. 2015)

Atualmente, o acompanhamento de pacientes com MPS IVA inclui, além de todo o suporte e acompanhamento multiprofissional, a terapia de reposição enzimática (TRE) com elosulfase alfa (Vimizim[®]), que pode resultar em melhora clínica e laboratorial, em estabilidade da doença ou ainda em lentificação na progressão da doença. No entanto, é controversa sua influência na melhora do comprometimento medular, devido à displasia óssea e ao envolvimento da ossificação endocondral e intramembranosa, processo que começa ainda na vida intrauterina (TOMATSU et al. 2014; J. Do Cao et al. 2016). A cirurgia corretiva de descompressão da medula é uma alternativa importante no prognóstico, sendo sua recomendação de difícil consenso e com critérios ainda não bem definidos devido à heterogeneidade dos pacientes e à variedade de técnicas cirúrgicas, mas que tem como base a avaliação clínica, funcional e radiológica da compressão medular (ALDEN TD et al, 2017).

Destarte, esta pesquisa buscou analisar as manifestações neurológicas a partir de avaliação clínica e de achados radiológicos em pacientes com MPS IVA acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – PB.

2. JUSTIFICATIVA

As alterações neurológicas na MPS IVA, principalmente a mielopatia cervical e as alterações na junção craniocervical, constituem-se como uma das principais causas de morbidade e mortalidade da doença (CHARROW J et al. 2015; HUGHES D G et al. 1997). No entanto, como se trata de uma doença rara, os estudos relacionados ao comprometimento neurológico da síndrome são limitados.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Analisar as manifestações neurológicas a partir de avaliação clínica e achados radiológicos em pacientes com MPS IVA no Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – PB.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a frequência de alterações clínicas neurológicas através de realização de exame físico e anamnese neurológicos;
- Determinar a frequência e tipos de alterações radiológicas neurológicas, através de análise de Ressonância Magnética;
- Analisar a presença de relação causal, de gravidade entre alterações radiológicas e clínicas.

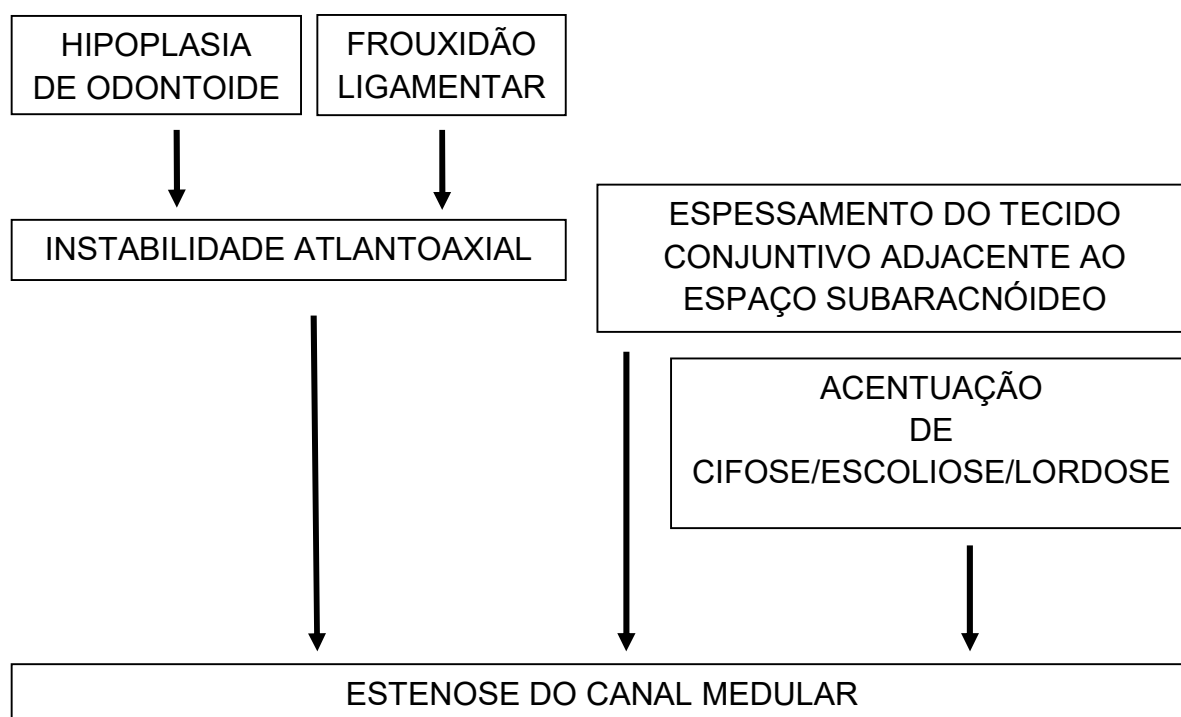
4. REVISÃO DE LITERATURA

Mucopolissacaridose tipo IVA (MPS IVA) é uma doença autossômica recessiva rara que cursa com acúmulo dos glicosaminoglicanos (GAGs) C6S e KS nos lisossomos, devido mutação no gene GALNS (16q24.3), que codifica a enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, catalisadora desses GAGS (MUENZER J. 2001). Por serem abundantes em tecidos conjuntivos, o acúmulo de C6S e KS nestes, além de induzir comprometimento de sistemas visual, auditivo, digestivo, cardiovascular e respiratório, tem repercussão significativa em cartilagens, ligamentos e ossos, desencadeando alteração e interrupção no funcionamento, desenvolvimento e maturação celular fisiológicas nessas estruturas (BORLOT et al. 2014; HUGHES et al. 1997; BARATELA et al. 2014; CHARROW J et al. 2015).

Transcendendo o comprometimento osteolocomotor, as alterações em tecido conjuntivo tem grande importância como causadoras de comprometimento neurológico, achado universal nesses pacientes (CHARROW et al. 2015). Apesar de alterações nas substâncias branca e cinza terem sido descritas na literatura em outros tipos de mucopolissacaridoses (ZAFEIRIOU, 2013), tipicamente o sistema nervoso central (SNC) não é diretamente afetado pelo acúmulo de GAGs na MPS

IVA (BORLOT et al. 2013). O acometimento neurológico é, portanto, de causa secundária a alterações contíguas ao SNC (TOMATSU et al. 2011), como a subluxação atlantoaxial (C1-C2) pela hipoplasia do odontoide e pela frouxidão dos ligamentos transversos e alares (SOLANKI G et al. 2013) e o espessamento do tecido conjuntivo adjacente ao espaço subaracnóideo (BARATELA W A R et al. 2014; SOLANKI G A. 2013). Além destas, alterações ósseas como a acentuação da cifose, lordose ou escoliose de coluna contribuem para compressão medular a nível cervical, torácico ou lombar (EBARA S et al. 2013; HUGHES D G et al. 1997; CHARROW J et al. 2015; SOLANKI G et al. 2016) e a nível de tronco encefálico (MOLLMANN C et al. 2013).

Quadro 1: Fisiopatologia do acometimento neurológico secundário



Clinicamente, a compressão medular pode ser assintomática, apenas com redução da tolerância ao exercício físico, ou apresentar-se em diferentes níveis de intensidade de sintomas (HUGHES D G et al. 1997). Sinais e sintomas mais leves, como diminuição da sensibilidade superficial ou profunda (quando há acometimento de tratos espinotalâmicos ou fascículo grácil e cuneiforme, respectivamente), sinais piramidais, leves alterações da força muscular e da marcha (BARATELA W A R et al. 2014; MOLLMANN C et al. 2013), até manifestações mais graves, como

tetraparesia, diminuição acentuada da força muscular, dor neuropática intensa e até mesmo acometimento bulbar, apneia e morte súbita são manifestações possíveis (HUGHES D G et al. 1997; MOLLMANN C et al. 2013). O acompanhamento dessas manifestações é realizado através de exame neurológico minucioso, sendo recomendado o acompanhamento clínico pelo menos mensal (SOLANKI G et al. 2013; WHITE K K. 2011). Como métodos complementares, pode ser realizada também a aplicação de questionários e testes para avaliação da dor e comprometimento neurológico, como a Escala Visual Analógica (EVA) de dor e o Questionário de McGill para dor neuropática.

A avaliação clínica associa-se ao acompanhamento através de exames de imagens complementares, como Ressonância Magnética Nuclear (RM) de junção craniocervical e de coluna total, e eventualmente de radiografia com extensão e flexão cervical, para avaliar instabilidade craniocervical. Recomenda-se requisição anual de tais exames (SOLANKI G et al. 2013; WHITE K K. 2011). As alterações mais encontradas são hipoplasia do processo odontoide, subluxação atlantoaxial, diminuição do espaço subaracnóideo, espessamento do tecido conjuntivo extradural (HUGHES D G et al, 1997), e cifoescoliose, causando compressão medular e mielopatia.

Não raro o acometimento radiológico precede o início de apresentação de sintomas, havendo evidências de compressão medular com sintomatologia leve ou ausente (HUGHES D G et al. 1997). Da mesma forma, instabilidade medular pode ocorrer sem evidências radiológicas de compressão medular (CHARROW J et al. 2015), sugerindo a possibilidade de uma dissociação clínico-radiológica dos achados neurológicos nesses pacientes.

O acompanhamento clínico dos pacientes com MPS IVA inclui, além de todo o suporte multiprofissional, a terapia de reposição enzimática (TRE) com elosulfase alfa (Vimizim[®]), relacionando com diminuição da excreção urinária de KS e melhora no padrão de crescimento (JONES A et al. 2015), da função pulmonar e da qualidade de vida (BURTON B K et al, 2015). No entanto, sua eficácia na displasia esquelética tem tido resultado controverso em estudos (BURTON B K et al. 2015; TOMATSU et al. 2014), provavelmente relacionando melhor prognóstico e resposta quando há precocidade no início do tratamento (TOMATSU et al. 2014; TOMATSU

et al. 2015). Uma hipótese para isso seria a baixa perfusão da enzima em tecidos pouco vascularizados como a cartilagem. Associado a isso, o comprometimento medular também poderia ser pouco influenciado devido à passagem através da barreira hematoencefálica comprometida (TOMATSU et al. 2015), assim como é evidenciado na TRE de outros tipos de mucopolissacaridoses (SOLANKI G A et al. 2012; HOROVITZ D D G et al. 2011). Portanto, o início do tratamento já em recém-nascidos, quando a cartilagem é mais vascularizada e a barreira hematoencefálica ainda não está completamente desenvolvida provavelmente estaria associada com melhor prognóstico e resposta terapêutica (TOMATSU et al. 2015).

No entanto, a compressão medular já estando estabelecida significativamente, o tratamento cirúrgico é recomendado previamente ao avanço dos danos neurológicos. Tal procedimento é realizado através de descompressão medular por via transoral (HUGHES DDG et al. 1997) ou via incisão cervical posterior, podendo ser realizada laminectomia do arco de C1 e ressecção de processos espinhosos, e até de ligamentos espessados, associado à expansão de forame magno, seguido ou não de estabilização cervical posterior (LAMPE C et al. 2012). Em casos mais leves, com instabilidade atlantoaxial, realiza-se a fusão occiptocervical posterior, evitando a progressão de danos medulares (EBARA S et al. 2003; BARATELA W A R et al. 2014).

A decisão do momento de realização da cirurgia considera, além de avaliação de viabilidade de submissão do paciente à anestesia e procedimento cirúrgico, as alterações neurofisiológicas e radiológicas do paciente, sendo criadas recomendações por especialistas, a exemplo da criada em Convenção na Flórida em 2012 (CHARROW J et al. 2015), evidenciando a importância do acompanhamento rotineiro desses parâmetros no prognóstico do quadro do paciente.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. TIPO DE ESTUDO

Constituiu-se de estudo observacional, transversal e descritivo.

5.2. LOCAL E TEMPO DE ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus Campina Grande – Paraíba, envolvendo pacientes com MPS IVA acompanhados no hospital. A realização de exame de imagens foi realizada em clínica de Radiologia e Diagnóstico por Imagem *Campimagem*®, situada em Campina Grande- PB. A coleta e análise de dados ocorreu no período abrangido entre outubro de 2017 e outubro de 2019.

5.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população alvo foi pacientes com MPS IVA, tendo como amostra aqueles acompanhados no HUAC, com diagnóstico comprovado através de dosagem enzimática, realizada no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, através da Rede MPS Brasil, da qual o HUAC é um participante. Totalizou-se uma amostra de 28 pacientes, incluindo-se na faixa etária de 3 a 48 anos, com média de 28,14 ($\pm 12,49$) anos, sendo 11 do sexo masculino (39,28%) e 17 do sexo feminino (60,71%).

5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

5.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Diagnóstico comprovado de Mucopolissacaridose IVA, através da dosagem enzimática.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido em participar da pesquisa pelo participante ou responsável.

5.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Não disponibilidade pessoal/familiar ou ausência de condições clínicas para o exame de ressonância magnética.

5.5. VARIÁVEIS

5.5.1. VARIÁVEIS DESCRITIVAS DE CONTROLE

- Idade do paciente;
- Sexo;
- Deambulação;
- Vigência de TRE;
- Realização prévia de neurocirurgia descompressiva;

5.5.2. VARIÁVEL INDEPENDENTE

Alteração em RM de coluna total, incluindo parâmetros como compressão de medula, mielopatia, hipoplasia de processo odontoide e estenose de canal medular.

5.5.3. VARIÁVEIS DEPENDENTES

Alteração em exame neurológico, alterações em equilíbrio, tônus, força e trofismo muscular, em reflexos tendíneos e superficiais, coordenação e atividade motora, sensibilidade e presença de sinais meníngeos.

5.6. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados clínicos realizou-se através de questionário neurológico padronizado, (Apêndice A) e preenchido por um único médico neurologista que realizou o exame clínico.

A coleta de dados de imagem realizou-se através de exame em aparelho de ressonância magnética de alto campo (1,5 Tesla), da marca Siemens e modelo ESPREE, com obtenção de imagens ponderadas e, Sagital T2 Turbo Spin-echo; Sagital T1 e Axial T1; Sagital STIR; Axial T2 Turbo Spin-echo. Os achados dos exames foram interpretados, descritos em laudos e listados através de questionário padronizado (Apêndice B), por um único médico especialista em Radiologia e Diagnóstico de Imagem.

5.7. PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

No exame clínico, foram incluídos parâmetros como avaliação de força muscular, sensibilidade superficial e profunda, coordenação, reflexos tendinosos e superficiais, presença de dor neuropática, sinais meníngeos, trofismo e tônus muscular. Para padronização da gradação da força muscular, utilizou-se escala da Medical Research Council (MRC), disponível em “Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries (War Memorandum No. 7)” (1943), que varia de 0 a 5, de menor força a força preservada (Tabela 1). Os locais utilizados para avaliação foram o deltoide, a flexão de braço (bíceps), extensão do cotovelo (tríceps), dorsiflexão do punho, extensão do joelho e dorsiflexão de hálux, correspondendo aos pares de nervos C5, C6, C7, C6, L2-L4 e L5, respectivamente.

Tabela 1: Score de Força Muscular (Medical Research Council)

SCORE DO MEDICAL RESEARCH COUNCIL	
Grau 0	Nenhuma contração
Grau 1	Traço de contração
Grau 2	Movimento ativo, se gravidade eliminada
Grau 3	Movimento ativo, contra gravidade
Grau 4	Movimento ativo, contra gravidade e resistência
Grau 5	Força preservada

Fonte: *Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries (War Memorandum No. 7)* (1943), adaptado para o português

Quanto à avaliação de dor, utilizou-se como ferramenta adjuvante a Escala Visual Analógica (EVA), sendo considerados como dor leve valores entre um e três, dor moderada de quatro a seis, e dor intensa em valores maiores ou iguais a sete (BURCKHARDT et al. 2003)

Para avaliação de função sensitiva, foi utilizado diapasão para vibração, teste do dedo e Romberg para propriocepção, algodão para o tato fino e objeto frio e quente para avaliação de sensibilidade térmica. Os sinais meníngeos avaliados incluíram Lasègue ipsi e contralateral, Kernig e Brudzinski.

A coleta de dados de imagem, através do questionário (Apêndice B), baseou-se em achados neurológicos e ósseos axiais relatados na literatura, assim como com uso de escores radiológicos sugeridos em estudos prévios (MOLLMANN et al. 2013; NELSON J et al. 1988; SELBY KA et al. 1991; Stevens JM et al. 1991), além de achados descritos e interpretados pelo especialista radiologista, incluindo parâmetros como compressão medular, mielopatia, alterações em vértebras a nível cervical, torácico e lombar.

Relativo à região cervical, avaliou-se subluxação atlantoaxial (C1-C2) através de dois critérios. Primeiramente quanto ao deslocamento de C2 em relação a C1, como sugerido em escore visando avaliar gravidade de compressão craniocervical de medula em pacientes com MPS IVA, por MOLLMANN C et al. (2013). O segundo critério baseou-se na distância entre C1 e C2, sendo um valor acima de 4-5mm considerado anormal (SELBY KA et al. 1991).

Compressão medular foi avaliada quanto à gravidade, conforme sugerido por STEVENS JM et al (1991), no qual a redução superior a 50% do diâmetro do canal medular seria considerado grave, entre 10 e 50% seria moderado e menor que 10% seria considerado de grau leve. O desenvolvimento de odontoide, baseou-se em critérios de escore desenvolvido por MOLLMANN et al (2013), e de NELSON J et al. (1988) na qual seria considerado *minor* se houvesse hipoplasia leve a moderada, e *major* se gravemente hipoplásica, ausente ou desassociada do corpo vertebral de C2.

A junção craniocervical foi avaliada quanto ao apagamento do líquido cefalorraquidiano (LCR) em volta da medula, variando de apagamento ausente ou presente em toda circunferência, induzindo a apresentação de mielomalácia, conforme desenvolvido por MOLLMANN C et al (2013).

Outros parâmetros analisados foram existência de alterações quanto a protrusão discal, hipoplasia de vértebras, espessamento do ligamento longitudinal anterior, estenose cervical, nos níveis cervical, torácico e lombar.

5.8. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos foram tabelados e analisados através de planilhas dos softwares Microsoft Office Excel 2010®, sendo então realizada comparação com a literatura.

5.9. ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado sob o número 3.541.382, pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro, conforme os princípios que regulamentam as pesquisas em seres humanos, preconizados pela “Declaração de Helsinki” e suas modificações (DECLARAÇÃO DE HELSINKI, 2000) e pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Os pacientes participantes foram esclarecidos e concordaram através de assinatura de Termo de Consentimento Livre Esclarecido (APÊNDICE C).

6. RESULTADOS

A amostra populacional deste estudo foi composta por 10 (dez) pacientes, diagnosticados com MPSIVA e acompanhados no HUAC, após a imposição dos critérios de inclusão e exclusão, sendo o principal fator a ausência de condições clínicas ao exame de imagem, como a longa permanência em decúbito dorsal e em posição neutra, bem como o risco de manipulação cervical e microtraumas medulares. Destes dez, 4/10 (40%) foram do sexo masculino e 6/10 (60%) do sexo feminino (60%), bem como todos (100%) estavam em vigência da TRE e nenhum havia sido submetido a alguma neurocirurgia descompressiva. As idades (em anos completos) aos exames clínicos e de imagem variaram de 11 a 48 anos, com média de 32,6 ($\pm 10,28$) anos, sendo a idade ao diagnóstico (em anos completos) entre um e 45 anos, com idade média de 26,7 ($\pm 12,75$) anos.

Quanto ao aparecimento dos sintomas, 6/10 (60%) dos pacientes conseguiram se localizar acerca destes, com idade média de 19,16 ($\pm 8,87$) anos. Em 5/6 (83,34%) dos pacientes, houve início dos sintomas com a queixa de paresia, principalmente tetraparesia, enquanto 1/6 (16,66%) relatou início com queixas articulares. Os demais pacientes e/ou responsáveis não conseguiram relacionar uma idade exata de início dos sintomas, localizando-os de forma vaga na infância dos mesmos (Tabela 2).

Tabela 2: Pacientes avaliados com MPS IVA

PACIENTE	SEXO	IDADE AOS EXAMES (ANOS COMPLETOS)	IDADE DO APARECIMENTO DOS PRIMEIROS SINTOMAS (ANOS COMPLETOS)	IDADE AO DIAGNÓSTICO ENZIMÁTICO (ANOS COMPLETOS)
Paciente 1	Masculino	11	N/A	1
Paciente 2	Masculino	32	4	25
Paciente 3	Masculino	37	15	32
Paciente 4	Masculino	39	17	34
Paciente 5	Feminino	18	N/A	6
Paciente 6	Feminino	31	N/A	27
Paciente 7	Feminino	33	23	29
Paciente 8	Feminino	34	23	32
Paciente 9	Feminino	42	N/A	36
Paciente 10	Feminino	48	33	45

Quanto aos achados do exame neurológico, constatou-se função cognitiva preservada em todos os pacientes, como esperado para pacientes com MPS IVA, não configurando um empecilho para inquérito acerca dos sintomas, apesar da subjetividade de tal componente.

A dor apresentava-se em forte intensidade (EVA 7-10) em 2/9 (22,22%) dos pacientes, 3/9 (33,33%) pacientes referiram como de moderada intensidade (EVA 4-6) e 4/9 (44,44%) dos pacientes referiram como de leve intensidade (EVA 1-3). Em

9/10 (90%) dos pacientes foi referida dor como manifestação clínica, sendo, em 3/9 (33,33%) dos pacientes localizada em toda a coluna, 4/9 (44,44%) apenas na coluna lombar, 3/9 (33,33%) em membros inferiores e 1/9 (11,11%) em membros superiores (Tabela 3).

Tabela 3: Sintomas clínicos neurológicos

PACIENTE	PARESTESIA (LOCAL)	PARESIA (LOCAL)	DOR	
			LOCAL	EVA
1	Não	Não	MMII	2
2	Sim (MMSS e MMII)	Não	Torácica	3
3	Não	Sim (MMSS e MMII)	Lombar	6
4	Não	Sim (MMSS e MMII)	Lombar	2
5	Não	Não	Coluna total	7
6	Sim (MMII)	Não	Coluna total e MMII	10
7	Sim (MMSS e MMII)	Sim (MMII e MSD)	Lombar	2
8	Sim (MMSS)	Sim (MMSS e MMII)	Lombar	4
9	Não	Sim (MMSS e MMII)	Não	N/A
10	Sim (MMSS e MMII)	Sim (MMSS e MMII)	Coluna total, MMSS e MMII	5

N/A: não aplica; MSD: membro superior direito; MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores.

A função sensitiva apresentou-se alterada em 3/10 (30%) dos pacientes, sendo a diminuição do tato vibratório vista nos pacientes 3 e 7, e o tato proprioceptivo prejudicado em membro inferior esquerdo na paciente 10. A paciente 10 também apresentou clônus em MMII, juntamente com o paciente 2 (Tabela 4), bilateralmente. O tato discriminativo e o térmico se apresentaram inalterados. Os reflexos superficiais abdominais estiveram universalmente preservados. Em 1/10

(10%) dos pacientes foi observado alteração em coordenação e atividade motora, com ataxia axial presente, no paciente 2.

Tabela 4: Sinais clínicos neurológicos

PACIENTE	DEAMBULAÇÃO	SENSIBILIDADE
1	Presente	Sem alteração
2	Ausente	Sem alteração
3	Ausente	Vibração diminuída
4	Ausente	Sem alteração
5	Presente	Sem alteração
6	Presente	Sem alteração
7	Ausente	Vibração diminuída
8	Presente (em tesoura)	Sem alteração
9	Presente (em tesoura)	Sem alteração
10	Ausente	Propriocepção diminuída

Alterações em tônus, força muscular, e reflexos tendinosos foram achados universais. Quanto ao tônus, a hipotonia de membros inferiores (MMII) foi identificada em 7/10 (70%) dos pacientes, predominantemente distal, e em membros superiores (MMSS) em todos eles (100%). A hipertonia foi presente em toda extensão dos MMII em 3/10 (30%) dos pacientes e apenas em região proximal de MMSS e MMII no paciente 4 apenas, sendo o acometimento concomitante de hipertonia proximal com hipotonia distal nestes pacientes indícios de afecção de primeiro e segundo neurônio motor. Além disso, a paciente 8 foi a única a apresentar hipertonia apenas de adutores da coxa.

Os demais achados encontram-se representados na Tabela 5 e 6.

Tabela 5: Achados de força e tônus muscular

PACIENTE	FORÇA MUSCULAR						TÔNUS MUSCULAR	
	C5	C6 (BÍCEPS)	C6 (EXTENSÃO DO PUNHO)	C7	L2-L4	L5	ACHADO	LOCAL
1	5	5	3	5	5	4	Hipotonia	MMSS e MMII
2	4	4	3	4	1	1	Hipotonia Hipertonia	MMSS MMII
3	3	3	2	2	2	2	Hipotonia Hipertonia	Distal (MMSS) MMII
4	3	3	3	2	2	2	Hipotonia Hipertonia	Distal (MMSS e MMII) Proximal (MMSS e MMII)
5	3	3	3	5	3	3	Hipotonia	MMSS e MMII
6	5	5	4	5	5	4	Hipotonia	MMSS e MMII
7	4 (MSE) 0 (MSD)	4 (MSE) 0 (MSD)	2 (MSE) 1 (MSD)	2 (MSE) 1 (MSD)	1 (MIE) 0 (MID)	1 (MIE) 0 (MID)	Hipotonia	Distal (MMSS e MMII)
8	4	4	4	4	4	4	Hipotonia Hipertonia	MMSS e MMII Adutores da coxa
9	4	4	3	3	3	3	Hipotonia	MMSS e MMII
10	0 (MSE) 3 (MSD)	0 (MSE) 3 (MSD)	0 (MSE) 2 (MSD)	3	0	0	Hipotonia Hipertonia	MMSS MMII

MSD: membro superior direito; MSE: membro superior esquerdo; MMSS: membros superiores; MID: membro inferior direito; MIE: membro inferior esquerdo; MMII: membros inferiores.

Tabela 6: Alterações em reflexos tendinosos, Babinski e Clônus

PACIENTE	REFLEXOS TENDINOSOS					BABINSKI	CLÔNUS EM PÉS
	BICIPTAL	TRICIPTAL	BRAQUIORRADIAL	PATELAR	AQUILEU		
1	Ausente	Diminuído	Ausente	Ausente	Aumentado	Presente	Ausente
2	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Aumentado	Aumentado	Presente	Bilateral
3	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Presente	Ausente
4	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Presente	Ausente
5	Diminuído	Normal	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Ausente	Ausente
6	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Presente	Ausente
7	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Ausente	Ausente
8	Normal	Ausente	Normal	Normal	Ausente	Ausente	Ausente
9	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Diminuído	Diminuído	Ausente	Ausente
10	Aumentado	Diminuído	Aumentado	Aumentado	Ausente	Presente	Bilateral

Quanto aos achados de imagem obtidos através de Ressonância Magnética de coluna total, alterações em junção craniocervical foram descritas em todos os pacientes, sendo, a principal delas a mielomalácia em 7/10 (70%) dos pacientes. Considerando a ocorrência em topografia cervical e/ou torácica, mielomalácia foi um achado universal (Tabela 7). A presença de deslocamento ventral de C1 em relação a C2, bem como estenose cervical também foram alterações presentes em todos os pacientes, já a estenose em nível torácico foi presente em 8/10 (80%) dos pacientes, enquanto em topografia lombar apenas 1/10 (10%) apresentou estenose de canal medular (Tabela 8). Hipoplasia de odontoide *major* foi identificada em 1/10 (10%) paciente e em 9/10 (90%) dos pacientes foram identificados hipoplasia *minor*.

O acometimento discal, marcado pelo seu abaulamento, também foi achado frequente, estando presente em 10/10 (100%) dos pacientes na coluna torácica, 4/10 (40%) deles em coluna lombar e em 2/10 (20%) em coluna cervical. Nas regiões torácica e lombar houve relação de topografia entre o achado de abaulamento discal e o acometimento de neuroforames, com concordância de 100%

na amostra estudada. A identificação de escoliose, acentuação da lordose cervical e lombar, acentuação da cifose torácica e platispondilia generalizada foram achados universais.

Achado não habitual na avaliação de imagem da coluna em pacientes com MPS IVA e, dessa forma, não incluído no questionário, foiiringomielia, identificado nos pacientes 2, 5, 7 e 9 (Tabela 9). Em 2/4 (50%) dos pacientes era de topografia apenas cervical, em 1/4 (25%) na região torácica e em 1/4 (25%) se estendia em região de coluna torácica e lombar. Outros achados em RM encontram-se retratados nas Tabelas 7 a 9. Aspectos importantes clínicos neurológicos e de imagem se encontram resumidos na Tabela 10.

Tabela 7: Achados da RM em topografia cervical

PACIENTE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DESLOCAMENTO VENTRAL DE C1 EM RELAÇÃO S C2	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
DISTÂNCIA ANORMAL C1/C2 (>4-5MM)	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
ESTENOSE CERVICAL	Sim	Sim (C3-C4)	Sim (C2-C3)	Sim (C2)	Sim (C2)	Sim (C2)	Sim (C2-C3)	Sim (C2)	Sim (C2-C3)	Sim (C2)
MIELOMALÁCIA^A	Sim (C2)	Sim (C3-C4)	Sim (C1)	Sim (C2)	Sim (C2)	Sim (C2)	Sim (C2-C3)	Sim (C2)	Sim (C2-C3)	Sim (C2)
HIPOPLASIA DE ODONTOIDE	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor	Minor	Major	Minor	Minor
DESENVOLVIMENTO DO ODONTOIDE	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
JCC	Apagamento de LCR em todas as direções em volta da medula	Mielo-malácia	Mielo-malácia	Mielo-malácia	Apagamento de LCR em todas as direções em volta da medula	Mielo-malácia	Mielo-malácia	Mielo-malácia	Sem apagamento de LCR em volta da medula	Mielo-malácia
COMPRESSÃO MEDULAR	Moderada	Moderada	Grave	Grave	Moderada	Grave	Grave	Grave	Leve	Grave
ABAULAMENTO DISCAL	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim (C6-C7)
ESPESSAMENTO DO LIGAMENTO LONGITUDINAL ANTERIOR	Sim	Sim (C3-C5)	Sim (C2)	Sim (C2-C3)	Sim (C2-C3)	Não	Sim (C2-C3)	Não	Não	Sim (C2-C3)

JCC = junção craniocervical. Mielomalácia^A: acometimento que não em JCC.

Tabela 8: Achados da RM em topografias torácica e lombar

PACIENTE		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TORÁCICA	ESTENOSE	Não	Não	Sim (T8-T12)	Sim (T7 e T10)	Sim (Difusa, princ. T3-T4)	Sim (difusa)	Sim (T3)	Sim (T1-T3)	Sim (difusa)	Sim (difusa)
	MIELOMALÁCIA	Não	Sim (T4-T6)	Sim (T6-T10)	Sim (T7 e T10)	Não	Não	Sim (T3)	Sim (T1-T2)	Sim (difusa)	Não
	ABAULAMENTO DE DISCOS	Sim (T3-T4)	Sim (T4-T6)	Sim (T8-T12)	Sim (T1-T11)	Sim (T4-T7)	Sim (T1-T6)	Sim (T4-T12)	Sim (T1-T3)	Sim (difusa)	Sim (T1-T2)
	ACOMETIMENTO NEUROFORAME	Sim	Sim (T4-T6)	Sim (T8-T12)	Sim (T8-T11)	Sim	Sim (T1-T6)	Sim (T4-T12)	Sim (T1-T3)	Sim (difusa)	Sim (T1-T2)
	COMPRESSÃO MEDULAR	Sim (T3-T4)	Sim (T1-T6)	Sim (T6-T10)	Sim (T7 e T10)	Sim (T4 e T7)	Sim (T1-T6)	Sim (T3)	Sim	Sim (T7 e T10)	Sim (T1-T2)
LOMBAR	ESTENOSE	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
	ABAULAMENTO DE DISCOS	Não	Não	Sim (L1-L2)	Não	Não	Não	Sim (L1-L2)	Não	Sim (L1-L2)	Sim (L1-L2)
	ACOMETIMENTO NEUROFORAME	Não	Não	Sim (L1-L2)	Não	Não	Não	Sim (L1-L2)	Não	Sim (L1-L2)	Sim (L1-L2)
	COMPRESSÃO MEDULAR	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim (L1-L2)	Não	Não	Sim

Tabela 9: Achados globais na RM

PACIENTE		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
HIDROSSIRINGO-MIELIA (NÍVEL)	Não	Sim (Torácica e lombar, difusa)	Não	Não	Sim (T4-T6)	Não	Sim (C3-C4)	Não	Sim (C2-C3)	Não	

Tabela 10: Achados Clínicos e de RM

PACIENTE	IDADE (EM ANOS)	SEXO	IDADE AO DIAGNÓSTICO ENZIMÁTICO (EM ANOS)	DEAMBULAÇÃO	SÍNDROME CLÍNICA	ACHADOS RM
1	11	Masculino	1	Presente	<ul style="list-style-type: none"> • Tetraparesia com predomínio distal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielopatia de JCC e coluna cervical ▪ Compressão medular cervical moderada ▪ Abaulamento discal torácico
2	32	Masculino	25	Ausente	<ul style="list-style-type: none"> • Tetraparesia com predomínio de MMII • Síndrome piramidal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielopatia de JCC, coluna cervical e torácica ▪ Compressão medular cervical moderada ▪ Abaulamento discal torácico ▪ Siringomielia difusa
3	37	Masculino	32	Ausente	<ul style="list-style-type: none"> • Tetraparesia com predomínio distal de MMII • Síndrome Piramidal • Diminuição de sensibilidade vibratória 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielopatia de JCC, coluna cervical e torácica ▪ Compressão medular cervical grave ▪ Estenose de canal medular torácica ▪ Abaulamento discal torácico e lombar
4	39	Masculino	34	Ausente	<ul style="list-style-type: none"> • Tetraparesia com predomínio distal de MMII • Síndrome Piramidal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielopatia de JCC, coluna cervical e torácica ▪ Compressão medular cervical grave ▪ Estenose de canal medular torácica ▪ Abaulamento discal torácico
5	18	Feminino	6	Presente	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Motora predominando hipotonia de MMII 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielopatia de JCC e coluna cervical ▪ Compressão medular cervical moderada ▪ Estenose de canal medular torácica ▪ Abaulamento discal torácico ▪ Siringomielia (T4-T6)
6	31	Feminino	27	Presente	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Motora com predomínio de hipotonia distal • Síndrome piramidal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielopatia de JCC e coluna cervical ▪ Compressão medular cervical grave ▪ Estenose de canal medular torácica ▪ Abaulamento discal torácico
7	33	Feminino	29	Ausente	<ul style="list-style-type: none"> • Tetraparesia • Diminuição sensibilidade vibratória 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielopatia de JCC, coluna cervical e torácica ▪ Compressão medular cervical grave ▪ Estenose de canal medular torácica ▪ Abaulamento discal torácico e lombar ▪ Compressão Medular Lombar ▪ Siringomielia (C3-C4)
8	34	Feminino	32	Presente (em tesoura)	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de compressão medular por protrusão discal lombar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielopatia de JCC, coluna cervical e torácica ▪ Compressão medular cervical grave ▪ Abaulamento discal cervical e torácico ▪ Estenose de canal medular torácica
9	42	Feminino	36	Presente (em tesoura)	<ul style="list-style-type: none"> • Tetraparesia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielopatia de JCC, coluna cervical e torácica ▪ Compressão medular cervical leve ▪ Estenose de canal medular torácica ▪ Abaulamento discal torácico e lombar ▪ Siringomielia (C2-C3)
10	48	Feminino	45	Ausente	<ul style="list-style-type: none"> • Tetraparesia • Síndrome Piramidal • Diminuição sensibilidade proprioceptiva 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mielopatia de JCC e coluna cervical ▪ Compressão medular cervical grave ▪ Abaulamento discal cervical, torácico e lombar ▪ Estenose de canal medular torácica e lombar

7. DISCUSSÃO

As complicações neurológicas em pacientes com MPS IVA representam componente de importante morbimortalidade, sendo achados frequentes em tais indivíduos (TOMATSU et al. 2011) e descritos em todos os dez pacientes analisados neste estudo.

Alterações em tônus muscular, reflexos tendinosos e força muscular foram achados universais, sendo compatíveis com o relatado por LIPSON J et al (1977) e WHITE (2011), nos quais predominava a diminuição da força na maioria dos pacientes, porém, diferindo dos achados por BROOMFIELD et al (2017) que encontrou a diminuição de força muscular em apenas 8/27 (29,62%) dos seus pacientes avaliados e que possuíam idade média de 6,1 anos, inferior à idade do paciente mais novo da nossa amostra, que é onze anos, mostrando que a idade é uma variável importante baseando-se na fisiopatologia da doença, que conta com progressão de estenose de canal medular e do espessamento ligamentar ao longo do tempo (HOROVITZ D D G et al. 2011). Ainda sobre força muscular, a apresentação clínica da doença, percebida pelos pacientes ou por seus familiares, foi através da paresia, predominantemente a tetraparesia, tendo sido percebida em 5/6 (83,34%) dos pacientes que recobram o marco em sua evolução cronológica, dado compatível com o encontrado por HUGHES et al. (1997), que identificam a tetraparesia progressiva, bem como os achados de espinalômicos e de tratos posteriores como os quadros mais comuns de início da doença.

Quanto ao tônus muscular, a hipotonia foi presente em MMSS em 10/10 (100%) dos pacientes, 7/10 (70%) a apresentaram em membros inferiores (MMII), predominantemente distal. Em amostra de HOLZGREVE et al (1981) hipotonia foi descrita em 5/11 (45,45%) dos pacientes. A hipotonia muscular tem relevância clínica já que sua presença leva a uma exacerbação da cifose já presente, bem como aumento do estresse discal intervertebral e uma maior predisposição à herniação nuclear anterior (LEONE et al. 2015).

A hiperreflexia em MMSS predominou em 6/10 (60%) dos pacientes, estando diminuídos ou ausentes nos demais. Já em MMII, 5/10 (50%) dos pacientes apresentaram hiperreflexia e 3/10 (30%) com hiporreflexia em patelar e aquileu. Nos

pacientes 1 e 10 houve discrepância em reflexos patelar e aquileu, estando um exacerbado e outro ausente. Clônus em pés foi identificado em 2/10 (20%) bilateralmente e 6/10 (60%) pacientes com sinal de Babinski presente. O predomínio de hiperreflexia, indicativo de acometimento de primeiro neurônio motor, corrobora com o relatado por BROOMFIELD et al (2017), no qual a hiperreflexia foi achado onipresente nos pacientes que apresentavam alguma manifestação clínica neurológica.

A presença de alteração sensitiva também foi menos frequente, estando presente em apenas 3/10 (30%) pacientes, do tipo proprioceptivo ou vibratório, sendo concordante com os tipos de alterações sensitivas mais frequentes na amostra de pacientes de BORLOT et al (2014). A paciente 10 apresentou alteração concomitante em tato proprioceptivo e clônus bilateral em membros inferiores. Esta paciente é a que apresenta tanto a idade cronológica mais avançada como a que teve mais tardiamente o diagnóstico enzimático, sendo essas idades de 48 e 45 anos, respectivamente. Tal achado pode ser explicado pela fisiopatologia da doença, já que com o avanço da idade há evolução progressiva de estenose de canal medular e do espessamento ligamentar (HOROVITZ D D G et al. 2011).

A dor na MPS IVA é um sintoma comum, com interferência direta na qualidade de vida destes pacientes (HENDRIKSZ, Christian J. et al. 2015). Quase a totalidade dos pacientes, 9/10 (90%), referiram dor como uma manifestação clínica, com topografias variadas, porém com predomínio em região axial em detrimento dos membros, tendo 4/9 (44,44%) referido de forma focal na coluna lombar, 3/9 (33,33%) dor difusa em toda a coluna, 3/9 (33,33%) em membros inferiores e 1/9 (11,11%) em membros superiores. HENDRIKSZ, CJ. et al. 2015 descreve como topografias mais comuns de queixas álgicas justamente as encontradas no nosso estudo, ainda incluindo cefaleia, que não foi uma queixa relatada por nenhum dos dez pacientes analisados, bem como relata ainda que as queixas álgicas seriam um dos motivos para início de uso de cadeira de rodas para locomoção. A dor cervical, ausente em nossa amostra, também é uma queixa frequentemente descrita na literatura, sendo associada por LIPSON J et al (1977) à presença de instabilidade atlantoaxial.

Percebe-se, na amostra estudada, um predomínio de achados de tetraparesia, com acometimento predominantemente de primeiro neurônio motor, achado mais frequente nos casos relatados por LIPSON J et al (1977). A presença da paresia tanto em MMII como em MMSS em nosso estudo indica acometimento principalmente em nível medular cervical. Tendo em vista que, o acometimento concomitante em topografia lombar e torácica apresentado em alguns pacientes, manifestar-se-ia com achados exclusivamente em MMII.

Quanto aos achados em ressonância magnética, a compressão medular em nível cervical de C1-C2 e em junção craniocervical (JCC) foram as principais alterações encontradas na amostra estudada e relacionadas à mielomalácia, sendo compatível ao relatado na literatura (BORLOT et al. 2014; HUGHES et al. 1997; BARATELA et al. 2014). Dentre os desencadeantes de tal afecção estão as anomalias ósseas em coluna, a hipoplasia de odontoide (WHITE, 2011; SOLANKI et al. 2012; REICHERT et al. 2016), a subluxação e instabilidade atlantoaxial, secundárias à hipoplasia de odontoide e à frouxidão ligamentar. Além desses, a hipertrofia reativa de fibrocartilagens e o espessamento dural por depósito de GAGs também contribuem para a exacerbação da compressão medular (WHITE K et al. 2009). Em nosso estudo, as alterações em topografia atlantoaxial supracitadas foram achados universais, no entanto a presença de espessamento ligamentar longitudinal anterior foi descrito em 7/10 (70%) dos pacientes, dado conflitante com o estudo de WHITE K et al. 2009, que aponta o ligamento longitudinal posterior como achado de imagem corroborante de estenose do canal medular cervical. Como os três pacientes sem acometimento ligamentar apresentaram mielomalácia em topografia cervical, o papel deste como fator desencadeante de mielomalácia seria prescindível.

O acometimento discal pode variar desde a espaços intervertebrais aumentados, como discos desidratados e protrusos (REICHERT et al. 2016), tendo sido, este último, encontrado em nosso estudo de forma universal na região torácica. Na topografia cervical foi identificado em duas pacientes, sendo difusa na paciente 8 e isolada em nível de C6-C7 na paciente 10, da mesma forma que em região lombar foi achado em quatro pacientes, todos com acometimento em L1-L2. A protrusão discal é mais um fator contribuinte para diminuição do diâmetro do canal

medular (SOLANKI et al. 2012), podendo apresentar contato anterior com a medula e/ou comprometer neuroforames e suas respectivas raízes nervosas, já que há concordância entre o acometimento dos neuroforames torácicos e lombares e a protrusão discal nos mesmos pacientes e nas mesmas topografias.

A estenose de canal medular, pode ser difusa ou focal, estando presente em todos os pacientes analisados, diferentemente do relatado por BORLOT et al (2014), que analisou nove pacientes diagnosticados com MPSIVA, com idade média de 16,4 ($\pm 5,7$) anos e verificou estenose do canal medular em 3/9 (33,3%) dos seus pacientes, os três de idade mais avançada (19, 19 e 26 anos). Tal diferença pode sugerir caráter progressivo da estenose do canal medular ao longo dos anos, já que, por ser uma doença de depósito lisossomal, há evolução progressiva da doença, concordando com nossos achados de estenose medular em todos os pacientes analisados, com idade média de 32,6 ($\pm 10,28$) anos, superior à encontrada por BORLOT et al (2014). Quando difusa, a estenose tende a ocorrer, além da região cervical, em regiões no qual a medula apresenta-se com maior diâmetro, como na expansão braquial (C5-T1) e no cone medular (T10-L1) (SOLANKI et al. 2012). O estreitamento do canal medular em topografia de plexo braquial, poderia justificar arreflexia e hiporreflexia tricipital nas pacientes 8 e 10, que associado a exacerbação ou ausência de alteração nos demais reflexos correspondentes a nervos cervicais sugeriria, então, acometimento isolado de segundo neurônio de C7, um dos constituintes do plexo braquial. Já o acometimento estenosante em nível de cone medular poderia justificar sintomas de paresia em membros inferiores presentes em 6/10 (60%) dos pacientes examinados. A referida estenose nas duas topografias de expansão medular pode ser observada concomitantemente na paciente 10, juntamente com abaulamento discal mais intenso em C6-C7 e em L1-L2, com compressão medular, causando inclusive acometimento de neuroforame em nível de L1-L2. Esta foi uma das pacientes com hiporreflexia tricipital (nível medular C7), e arreflexia em aquileu (nível medular S1), bem como a única com relato de estenose de canal medular em nível lombar (L1-L2),

Siringomielia foi achado em 4/10 (40%) dos pacientes, sendo encontrado em menor frequência em pacientes com MPS IV, com provável relação com microtraumas medulares devido à compressão, estenose e instabilidade de canal

medular (SOLANKI et al. 2013). Em caso relatado por EBARA et al (2003), siringomielia teria sido identificada em região toracolombar devido intensificação da cifoescoliose na mesma topografia. Já RASALKAR DD et al (2011) descreve achado de siringomielia em um paciente com MPS VI, sugerindo mesma fisiopatologia, porém em topografia cervical. Na amostra estudada, os pacientes 9 e 7 apresentavam siringomielia em nível cervical, a paciente 5 em nível torácico e a paciente 2 em torácica e lombar. Nos três pacientes que apresentaram a siringomielia em topografia cervical ou torácica, isoladamente, havia compressão ou estenose de canal medular na região correspondente, o que corrobora com a associação dos dois achados já verificada por SOLANKI et al (2013), EBARA et al (2003) e RASALKAR DD et al (2011). No entanto, no paciente 2 não havia alterações de estenose ou compressão em região lombar, em detrimento da presença de siringomielia também nessa região.

Alterações ósseas, como acentuação da lordose, cifose e escoliose foram evidenciadas em todos os pacientes, e também são fatores contribuintes da estenose do canal medular e da mielopatia compressiva (REICHERT et al. 2016). Esses achados quando associados à frouxidão ligamentar e à condrodisplasia epifiseal (TOMATSU et al. 2011) permitem diferenciar os pacientes de Síndromes de Mórquio das outras mucopolissacaridoses.

Resumo dos aspectos principais, relatados em tabela 10, evidenciam a ausência de relação direta entre achados de coluna em ressonância magnética e em manifestações clínicas, visto que, alguns pacientes apresentaram gravidade clínica neurológica bem mais exuberante ao esperado pelo exame de imagem, enquanto outros pacientes com alterações semelhantes nos exames de imagem, não apresentaram as mesmas alterações de sintomas e sinais clínicos neurológicos. De forma análoga, houve pacientes com pouca manifestação clínica, em detrimento de achados significativos ao exame de imagem. A dissociação entre clínica e imagem foi descrito por RASALKAR, D. D. et al. 2013, com as manifestações clínicas sendo bem menos graves que os achados de imagem.

O caráter progressivo da doença é bem representado pelo fato de na amostra estudada apenas deambularem os três pacientes de menor faixa etária. No entanto, os achados de imagem são semelhantes àqueles encontrados em pacientes com

comprometimento da marcha, com possível explicação no concomitante acometimento neuronal periférico, devido dismorfologias osteomusculares e ligamentares, também passíveis de causar sintomas de parestesia, parestesia e comprometimento de força muscular e da deambulação (EBARA et al. 2012; HARMATZ et al. 2013). O acometimento de nervos periféricos foi também relatado em estudo de BOOR R et al (2000), no qual alterações em estudo de potencial evocado somato-sensitivo em nervo de um paciente não correspondia aos seus achados medulares em RM. A presença de discrepância da força muscular entre membros superiores na paciente 10 desse estudo poderia ser exemplo disso, representando algum possível comprometimento de nervo periférico em detrimento de acometimento medular.

A existência de mais de uma topografia medular comprometida, como apresentado em ressonância magnética de todas as pacientes analisadas, e em estudo de BORLOT et al (2014), poderia ser outro fator contribuinte para a ausência de correlação direta entre achados de imagem e de clínico. Essa combinação de mielopatia em diversos níveis nervosos, podendo acometer trato piramidal, associado à neuropatia periférica, pode ser também justificativa da divergência de intensidade de reflexos em algumas das pacientes do estudo.

Por fim, um fator limitante à relação dos achados de RM e de clínica seria a ocorrência de compressão medular apenas em certas posições do paciente, como flexão do pescoço, não realizada durante RM, principalmente pelo risco de danos em medula espinhal possível em pacientes com instabilidade atlantoaxial.

Além disso, a amostra limitada, a subjetividade dos pacientes ao referirem seus sintomas, como do profissional ao laudar os exames de imagem ou examinar os pacientes, também poderia influir na ausência de relação significativa entre achados clínicos e de imagem.

Tendo em vista a multiplicidade de achados neurológicos e radiológicos entre pacientes, bem como a progressão de tais manifestações, a abordagem multimodal tem sido utilizada na tentativa de criar *scores* e *guidelines* para avaliar gravidade e necessidade intervencionista (MOLLMANN et al. 2012; SOLANKI et al. 2012; LACHMAN, 2010). Em 28 pacientes analisados por MOLLMANN et al (2013), sob

aspectos de RM, de clínica e de estudo eletrofisiológico, foi sugerido que a associação entre o método de imagem e o clínico é o de maior valia para tal finalidade. Dessa forma, corroboramos a importância de associar tais modalidades ao avaliar pacientes com MPS IVA, tornando possível identificação de manifestações neurológicas em maior número de casos e propondo intervenção precoce nos casos necessários.

8. CONCLUSÕES

Em nossa amostra, achados de estenose cervical, mielomalácia e hipoplasia de odontoide foram achados universais em topografia cervical. Ademais, alterações envolvendo medula e canal medular em níveis torácico e lombar foram frequentes, observando-se predomínio de manifestação sindrômica de primeiro neurônio motor, presente em todos os pacientes, variando de intensidade, desde a diminuição discreta de força em MMII até a tetraparesia e paralisia de MMII.

A etiologia multifatorial das manifestações neurológicas na MPS IVA, seja no comprometimento difuso ou em mais de uma topografia de medula, parece não permitir correlação direta entre achados de ressonância magnética e de exame clínico neurológico.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alden TD et al. **Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders.** Molecular Genetics and Metabolism (2017)

Baratela W A R et al. **Cervicothoracic Myelopathy in Children With Morquio Syndrome A: A Report of 4 Cases.** J Pediatr Orthop (2014) Volume 34, Number 2. 223-228;

Boor R et al. **Abnormal Somatosensory Evoked Potentials Indicate Compressive Cervical Myelopathy in Mucopolysaccharidoses.** Neuropediatrics 2000; 131: 122-127;

Borlot F et al. **Mucopolysaccharidosis Type IVA: Evidence of Primary and Secondary Central Nervous System Involvement.** Am J Med Genet Part A (2014) 164A:1162-1169;

Broomfield A et al. **Outcomes from 18 years of cervical spine surgery in MPS IVA: a single centre's experience.** Child's Nervous System. Published online: 26 June 2018;

Burton B K et al. **Safety and Physiological Effects of Two Different Doses of Elosulfase Alfa in Patients With Morquio Syndrome : A Randomized, Double-blind, Pilot Study.** American Journal of Medical Genetics Part A (2015)

Charrow J et al. **Diagnostic evaluation, monitoring and perioperative management of spinal cord compression in patients with Morquio syndrome.** Molecular Genetics and Metabolism 114 (2015) 11-18;

Ebara S et al. **A case of mucopolysaccharidosis IV with lower leg paresis due to thoraco-lumbar kyphoscoliosis.** Journal of Clinical Neuroscience (2003); **10**(3); 358-361;

Harmatz P et al. **The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects.** Molecular Genetics and Metabolism 109 (2013) 54-61.

HENDRIKSZ, Christian J. et al. **International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome.** American Journal of Medical Genetics Part A, v. 167, n. 1, p. 11-25, 2015.

Holzgreve, W., et al. **Morquio syndrome: clinical findings in 11 patients with MPS IVA and 2 patients with MPS IVB.** Human genetics 57.4 (1981): 360-365.

Horovitz D D G et al. **Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis.** Molecular Genetics and Metabolism (2011) 104:295-300;

Hughes D G et al. **MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease.** Neuroradiology (1997) 39: 381-385;

J. Do Cao et al. **30 months follow-up of an early enzyme replacement therapy in a severe Morquio A patient: about one case.** Molecular Genetics and Metabolism Reports 9 (2016) 42-45

Jones A et al. **Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5y.** Official journal of the International Pediatric Research Foundation (Dec 2015), Inc. Volume 78. Number 6.

Lachman et al. **Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses.** Journ of Pediatric Rehabilitation Medicine: An interdisciplinary Approach 3 (2010) 109-118;

Lampe C et al. **Craniocervical decompression in patients with mucopolysaccharidosis VI: development of a scoring system to determine indication and outcome of surgery.** J Inherit Metab Dis (2013) 36:1005-1013;

Leone, Antonio et al. **Spinal involvement in mucopolysaccharidoses: a review.** Child's Nervous System, v. 31, n. 2, p. 203-212, 2015.

Lipson J et al. **Dysplasia of the Odontoid Process in Morquio's Syndrome Causing Quadriplegia.** The Journal of Bone and Joint Surgery. Vol 59-A. No. 3, April 1977

Medical Research Council. **Aids to the examination of the peripheral nervous system.** Memorandum No. 45 (superseding War Memorandum No. 7). 1976;

Mollmann C 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 Reports (2013). Published online: 12 April 2013.

Muenzer J. **The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations.** J Pediatr (2004); 144:S27-S34

Muenzer J. **Overview of the mucopolysaccharidoses.** Rheumatology 2011;50:v4-v12;

Nelson et al. **Clinical findings in 12 patients with MPS IVA (Morquio's disease).** Clinical Genetics 1988; 33: 126-130;

Rasalkar, D. D. et al. **Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine.** The British journal of radiology, v. 84, n. 1001, p. 469-477, 2011.

Reichert et al. **Neuroimaging findings in patients with mucopolysaccharidosis: what you really need to know.** Radiographs (2016) Volume 6; Number 5;

Selby K A et al. **Clinical predictors and radiological reliability in atlantoaxial subluxation in Down's syndrome.** Archives of Disease in Childhood (1991);66;:876-878.

Solanki GA 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). 107:15-24;

Solanki G A et al. **Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management.** J Inherit Metab Dis (2013). 36:339-355

Solanki G A et al. **MRI morphometric characterisation of the paediatric cervical spine and spinal cord in children with MPS IVA (Morquio-Brailsford syndrome).** J Inherit Metab Dis (2013) 36:329-337

Stevens JM et al. **The odontoid process in Morquio-Brailsford's disease: the effects of occipitocervical fusion.** J Bone Joint Surg [Br] 1991; 73-B: 851-8;

Tomatsu S et al. **Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Disease): Clinical Review and Current Treatment: A special review.** Current Pharmaceutical Biotechnology, 2011, 12, 931-945;

Tomatsu et al. **Morquio A Syndrome: Diagnosis and Current and Futures Therapies.** *Pediatr Endocrinol Rev.* (September 2014); 12(0 1): 141-151;

White K et al. **Cervical Stenosis and Spastic Quadriplegia in Morquio Disease (MPS IV). A case report with twenty six year follow up.** *J Bone Joint Surg Am.* (2009);91:438-42

White K K. **Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses.** *Rheumatology* (2011); 50:v26-v33;

Zafeiriou, D. I., and S. P. Batziou. **Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review.** *American Journal of Neuroradiology* 34.1 (2013): 5-13.

APÊNDICE A
FICHA DE AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Prontuário: _____ Data ____/____/____

Idade: _____

Idade do início dos sintomas: _____

Data de Início da Terapia de Reposição Enzimática: ____/____/____

Sintomas Referidos e Duração:

1) **Parestesia:** NÃO SIM

Locais acometidos: MSD MSE MID MIE

Duração: _____

2) **Paresia:** NÃO SIM

Duração: _____

Locais acometidos: MSD MSE MID MIE

3) **Dor:** NÃO SIM

Duração: _____

Locais acometidos: REGIÃO CERVICAL REGIÃO TORÁCICA

REGIÃO LOMBOSACRA

OUTRAS _____

EVA: 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

EXAME FÍSICO

Função cognitiva

1. Nível de consciência: Alerta Confuso Sonolento

2. Orientação no tempo: Normal Alterada

3. Orientação no espaço: Normal Alterada MSE

4. Mini Exame do Estado Mental (MEEM): _____

Marcha e Deambulação

Deambulação (metros/6min): _____

Equilíbrio

- Sem alteração
- Alterado (descrever se Romberg positivo): _____

Tônus muscular

- Sem alteração Hipotonia: _____ Hipertonia
- Sinal do canivete Sim Não

Trofismo muscular

- Sem alteração Hipotrofia Hipertrofia Atrofia
- MSD MSE MID MIE
- Outra (descrever): _____

Força muscular (movimento contra resistência, seja gravidade apenas ou gravidade associada à resistência imposta pelo examinador):

SCORE DO MEDICAL RESEARCH COUNCIL

Grau 0	Nenhuma contração
Grau 1	Traço de contração
Grau 2	Movimento ativo, se gravidade eliminada
Grau 3	Movimento ativo, contra gravidade
Grau 4	Movimento ativo, contra gravidade e resistência
Grau 5	Força preservada

Fonte: *Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries (War Memorandum No. 7)* (1943), adaptado para o português

Deltóide (C5): _____

Bíceps (C6): _____

Extensão do cotovelo (Triceps) (C7): _____

Dorsiflexão do punho (C6): _____

Extensão do Joelho (L2-L4): _____

Dorsiflexão do Primeiro Pododáctilo (L5): _____

Reflexos Tendíneos

5. MSD Biceps: Normal Diminuído Aumentado Arreflexia
6. MSE Biceps: Normal Diminuído Aumentado Arreflexia
7. MSD Tríceps: Normal Diminuído Aumentado Arreflexia
8. MSE Tríceps: Normal Diminuído Aumentado Arreflexia
9. MSD Braquioradial: Normal Diminuído Aumentado Arreflexia
10. MSE Braquiradial: Normal Diminuído Aumentado Arreflexia
11. MID Patelar: Normal Diminuído Aumentado Arreflexia
12. MIE Patelar: Normal Diminuído Aumentado arreflexia
13. MID Aquileu: Normal Diminuído Aumentado Arreflexia
14. MIE Aquileu: Normal Diminuído Aumentado Arreflexia

Reflexos Superficiais

1. **Reflexo cutâneo plantar (S1):** Babinski presente Babinski ausente
2. **Reflexos superficiais abdominais (T8, T9, T11, T12):**
 Presentes Ausentes

Coordenação e atividade motora (fenômeno de rebote, teste index-nariz, tremor de intenção, ataxia):

- Sem alterações ataxia apendicular ataxia axial
- Dismetria: MMSS MMII

Sensitivo

- 1) Vibração (diapasão em epicôndilo, côneilos): Normal Diminuída
 Abolida
- 2) Propriocepção (teste do dedo, Teste de Romberg): Normal Abolida
S. Romberg Sim Não
- 3) Tato fino (algodão): Normal Diminuída Abolida
- 4) Temperatura: Normal Diminuída Abolida

Sinais Meníngeos

- Ausente (todos os 3 negativos)

- Lasègue ipsilateral positivo em (graus): _____
- Lasègue contralateral positivo em (graus): _____
- Kernig: _____
- Brudzinski: _____

Conclusão:

Sem alterações

Síndrome Motora

Localização _____

Síndrome Sensitiva

Localização _____

Síndrome Sensitivo/Motora

Localização _____

APÊNDICE B
FICHA DE AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

Paciente: _____ Código do paciente: _____ Data do Exame: __/__/__

CERVICAL

1. Subluxação atlantoaxial (C1-C2)

- Posição normal de C1
- Deslocamento de C1 em relação a C2
 - Ventral
 - Posterior
- Deslocamento grave de C1 em relação a C2, tornando posição regular da medula improvável
 - Ventral
 - Posterior

Distância C1-C2

- Anormal (>4-5mm)
- Normal

2. Estenose Cervical

- Sim, nível medular: _____
- Não

3. Compressão Medular

- Não
- Sem alteração de sinal, nível medular: _____
- Com alteração de sinal/Mielomalácia, nível medular: _____

- Grave (Redução >50% do diâmetro)
- Moderado (10-50% do diâmetro)
- Leve (<10% do diâmetro)

4. Desenvolvimento de Odontóide

- 0 (Possibly) hypoplastic bony part of dens axis extends completely into the atlas
- 1 Bony part of dens axis extends partially into the atlas
- 2 Bony part of dens axis does not extend into the atlas

- Minor** (Mild to moderate hypoplasia of the odontoid peg)
- Major** (Peg grossly hypoplastic, absent or detached from the body of C2)

5. **Junção Craniocervical (em corte sagital)**

- Sem apagamento do LCR em volta da medula
- Apagamento de LCR em pelo menos um lado da medula
- Apagamento de LCR em todas as direções em volta da medular
- Mielomalácia em JCC

6. **Espessamento do ligamento longitudinal anterior**

- Sim, nível medular: _____
- Não

7. **Hipoplasia vertebral**

- Sim, vértebras acometidas: _____
- Não

8. **Protrusão discal**

- Sim, topografias acometidas: _____
- Não

Outros:

TORÁCICA

1. **Estenose**

- Sim
 - Difusa
 - Focal, topografia acometida: _____
- Não

2. **Compressão Medular**

- Não
- Sem alteração de sinal, nível medular: _____
- Com alteração de sinal/Mielomalácia, nível medular: _____

3. **Espessamento do ligamento longitudinal anterior**

- Sim, nível medular: _____
- Não

4. **Hipoplasia vertebral**

- Sim, vértebras acometidas: _____
- Não

5. Abaulamento discal

- Sim, topografias acometidas: _____
- Não

6. Acometimento de Neuroforames

- Sim, topografias acometidas: _____
- Não

Outros:

LOMBAR

1. Estenose

- Sim
 - Difusa
 - Focal, topografia acometida: _____
- Não

2. Compressão Medular

- Não
- Sem alteração de sinal, nível medular: _____
- Com alteração de sinal/Mielomalácia, nível medular: _____

3. Hipoplasia vertebral

- Sim, vértebras acometidas: _____
- Não

4. Abaulamento discal

- Sim, topografias acometidas: _____
- Não

5. Acometimento de Neuroforames

- Sim, topografias acometidas: _____
- Não

Outros:

APÊNDICE C
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE CURSO DE
GRADUAÇÃO EM MEDICINA HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

(De acordo com os critérios da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde)

Essa pesquisa consiste na AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE MÓRQUIO SOB ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS e tem como objetivo central analisar as manifestações neurológicas a partir de avaliação clínica e achados radiológicos em pacientes com MPS IVA acompanhados na sala da Terapia de Reposição Hormonal no Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – PB.

Os pacientes que atenderem aos critérios de inclusão da população do estudo tem sua participação foi convocada. A participação é voluntária, estando no direito do indivíduo a decisão acerca de sua participação, ou da desistência de participação a qualquer momento. Não há nenhuma penalização caso decida não consentir em participar.

**GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E
GARANTIA DE SIGILO**

O participante é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A recusa em

participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. Os pesquisadores irão tratar a identidade do participante com padrões profissionais de sigilo, não havendo divulgação de nome ou material que indique a participação do mesmo.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS

A participação no estudo não acarretará custos para o participante. Caso ocorra qualquer situação na qual o mesmo se sinta lesado, poderá receber ressarcimento ou indenização, segundo as normas legais.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE OU RESPONSÁVEL

Eu,.....,
residente e domiciliado na,
portador do RG....., e inscrito no CPF,
nascido(a) em ____ / ____ / ____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo “AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE MÓRQUIO SOB ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS”. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

OU

Eu,.....,
residente e Domiciliado na,
portador do RG....., e inscrito no CPF,
abaixo assinado(a) e responsável legal por
....., portador do RG
....., concordo de livre e espontânea vontade a sua participação, como voluntário(a), do estudo “AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE MÓRQUIO SOB ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS”.

Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

- I. O estudo se faz necessário para que se possa analisar as manifestações neurológicas a partir de avaliação clínica e achados radiológicos em pacientes com MPS IVA acompanhados na sala da Terapia de Reposição Hormonal no Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – PB
- II. Aceito a realização do exame neurológico, como teste de força muscular, de sensibilidade, pesquisa de reflexos tendinosos;
- III. Serei submetido a exame físico e de imagem, com finalidade médica e de estudo apenas, sendo mantido o sigilo, e o cuidado durante a realização dos mesmos, minimizando ao máximo possível os danos morais e físicos passíveis de ocorrência em qualquer processo de exame. Os procedimentos aos quais serei submetido não provocarão danos financeiros ou religiosos;
- IV. O estudo beneficiará o participante no sentido de contribuir no conhecimento acerca dos achados neurológicos e compreender-se mais acerca da eficácia da TRE nesses achados neurológicos.
- V. Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- VI. A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- VII. Meu nome será mantido em sigilo, assegurado assim a minha privacidade, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;
- VIII. Caso deseje, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa. Estou ciente que receberei uma via deste termo de consentimento;
 Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
 Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

- IX. Caso me sinta prejudicado(a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos – CEP, do Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC, situado a Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, CEP: 58401 – 490, Campina Grande-PB, Tel: 2101 – 5545, E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br; ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba e à Delegacia Regional de Campina Grande.

Campina Grande, ____ de ____ de _____

Assinatura do Participante da Pesquisa ou Responsável Legal

Dra. Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Pesquisadora Responsável

Endereço Profissional: Rua Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, CEP: 58401 –
490, Campina Grande-PB

Letícia Queiroga de Figueiredo OU Guilherme Lima Costa

Pesquisadores Participantes

Assinatura da Testemunha

APÊNDICE D

ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE MÓRQUIO SOB ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS

PAULA FRASSINETTI VASCONCELOS DE MEDEIROS¹
LETÍCIA QUEIROGA DE FIGUEIREDO²
GUILHERME LIMA COSTA²

RESUMO: Mucopolissacaridose IVA (MPS IVA) é uma condição genética rara causada por mutação no gene codificador da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase. As manifestações neurológicas são frequentes e representam importante morbimortalidade entre tais indivíduos. Com o objetivo de analisar a frequência dos achados neurológicos clínicos e de ressonância magnética nuclear (RM) e a possível correlação entre ambos em pacientes com MPS IVA, realizou-se estudo descritivo, observacional e transversal, através de dados obtidos de dez pacientes, com uma única rara mutação comum à maioria deles, na faixa etária de 11 a 48 anos (média de 32,6 ±10,28 anos), sendo seis do sexo feminino e quatro do sexo masculino. Clinicamente, 10/10 (100%) pacientes apresentavam hipotonia de membros superiores (MMSS) além de alteração em força muscular e em resposta reflexa tendinosa; 9/10 pacientes relataram dor; apenas 1/10 paciente apresentava ataxia axial e 3/10 pacientes tinham alterações sensitivas, em propriocepção ou tato vibratório. Na RM, observou-se em 10/10 (100%) pacientes: compressão medular e estenose de canal medular a nível cervical, abaulamento discal e mielomalácia. A compressão medular e estenose do canal cervical foram achados universais em uma amostra de pacientes com um amplo espectro de idade. Ademais, o exame neurológico clínico, como avaliação longitudinal, pode evidenciar sinais de possíveis complicações neuro-anatômicas da doença, que deverão ser definidas pelo exame de imagem e dessa forma possibilitar a intervenção mais precoce.

DESCRIPTORIOS: Mucopolissacaridose IVA (MPS IVA). Compressão medular. Ressonância magnética.

ABSTRACT: Mucopolysaccharidosis IVA (MPS IVA) is a genetic condition caused by a mutation on the gene that codifies the enzyme N-acetyl-galactosamine-6-sulfatase. Neurologic manifestations are frequent and represent significant morbimortality in such patients. The neurologic evaluation through clinical examination and magnetic resonance imaging (MRI) in patients with MPS IVA, analyzing possible correlation between such parameters, was the goal of this study. It was performed a descriptive, observational and transversal study through data obtained from ten patients, in the age range of 11 to 48 years old (average 32,6 ±10,28 years), being six of them females and four of them male, with diagnosis confirmed by enzymatic dosage. Clinically, all patients presented hypotony on upper limbs and also alterations of muscle strength and on tendinous reflexes. Pain was also referred as a predominant complaint, being absent in only one patient. One patient presented axial ataxia and only three had sensitive disturbance, in proprioception or vibratory touch. On MRI was observed spinal compression and spinal canal stenosis at cervical level, bulging disc and myelomalacia in all ten patients. Ligament thickening and thoracic spinal cord stenosis were described in seven and eight patients, respectively. Thus, the importance of the management with clinical and image associated, in the patients with MPS IVA, is emphasized, to identify evidences of severity on the neurological manifestations and the necessity of intervention, since the disease's morbimortality is strongly related to neurological complications.

DESCRIPTORS: Mucopolysaccharidosis IVA (MPS IVA). Spinal cord compression. Magnetic resonance imaging.

1. Doutora, professora associada do curso de Medicina em Universidade Federal de Campina Grande.

2. Médicos graduados pela Universidade Federal de Campina Grande.

Mucopolissacaridose IVA (Síndrome de Mórquio, MPS IVA) doença autossômica recessiva rara, inclui-se dentre um grupo heterogêneo de desordens do armazenamento lisossomal, causada pela deficiência de enzima responsável pela degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). A incidência estimada varia entre 1 em 76.000 a 1 em 640.000 nascidos vivos (WHITE K et al. 2009; BORLOT et al. 2014). Neste subtipo, a N-acetilgalactosamina-6-sulfatase é a enzima envolvida, devido mutação no gene GALNS, responsável por sua codificação (MUENZER J. 2001). A deficiência total ou relativa dessa enzima causa o acúmulo de seus substratos, os glicosaminoglicanos (GAGs) condroitina-6-sulfato (C6S) e queratan-sulfato (KS) nos tecidos (SOLANKI et al. 2012).

Os GAGS são componentes significativos dos proteoglicanos constituintes do tecido conjuntivo, sendo este o local principal das consequências de sua deposição e das manifestações da MPS IVA, que inclui cartilagens, ligamentos e ossos (CHARROW et al. 2015; SOLANKI et al. 2012), justificando a displasias óssea, a hiper mobilidade articular e afrouxidão ligamentar como alguns dos achados clínicos mais evidentes (EBARA et al. 2003; HUGHES et al. 1997; BARATELA et al. 2014; TOMATSU et al. 2011).

As alterações esqueléticas e do tecido conjuntivo nesses pacientes, além de terem sua importância nas manifestações osteolocomotoras, relacionam-se com alterações neurológicas secundárias, representadas principalmente pelo estreitamento do canal medular na junção craniocervical, com instabilidade e subluxação atlantoaxial devido à hipoplasia odontoide, à frouxidão ligamentar e ao espessamento do tecido extradural pela deposição de glicosaminoglicanos (HUGHES et al. 1997). Uma das manifestações mais comuns em todos os subtipos de MPS é a displasia óssea, conhecida como dysostosis multiplex, que

tem em sua fisiopatologia não só a deposição e o acúmulo de GAGs, mas disfunção de maturação óssea (ZAFEIRIOU, 2013). O estreitamento do canal medular geralmente causa compressão da medula e do tronco encefálico, sendo influenciador importante na morbimortalidade nos pacientes com MPS IVA, devido suas consequências clínicas que variam desde sintomas piramidais como paresia, fraqueza muscular (WHITE K et al. 2009; BORLOT F et al. 2013) até afecções mais graves como tetraparalisia e morte súbita (TOMATSU et al.)

Não é raro o aparecimento, em exames de imagem, do comprometimento que precede o início de apresentação de sintomas, havendo evidências de compressão medular com sintomatologia leve ou ausente (HUGHES et al. 1997). Da mesma forma, a instabilidade medular pode ocorrer sem evidências radiológicas de compressão medular (CHARROW et al. 2015)

Atualmente, o acompanhamento de pacientes com MPS IVA inclui, além de todo o suporte e acompanhamento multiprofissional, a terapia de reposição enzimática (TRE) com elosulfase alfa (Vimizim[®]), que pode resultar em melhora clínica e laboratorial, em estabilidade da doença ou ainda em lentificação na progressão da doença. No entanto, é controversa sua influência na melhora do comprometimento medular, devido à displasia óssea e ao envolvimento da ossificação endocondral e intramembranosa, processo que começa ainda na vida intrauterina (TOMATSU et al. 2014; J. Do Cao et al. 2016). A cirurgia corretiva de decompressão da medula é uma alternativa importante no prognóstico, sendo sua recomendação de difícil consenso e com critérios ainda não bem definidos devido à heterogeneidade dos pacientes e à variedade de técnicas cirúrgicas, mas que tem como base a avaliação clínica, funcional e radiológica da compressão medular (ALDEN TD et al, 2017).

Destarte, esta pesquisa buscou analisar as manifestações neurológicas a partir de avaliação clínica e de achados

radiológicos em pacientes com MPS IVA acompanhados pela Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – PB.

METODOLOGIA

Constituiu-se de estudo observacional, transversal e descritivo. O estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus Campina Grande – Paraíba, envolvendo pacientes com MPS IVA acompanhados pela Genética Médica do hospital. A realização de exame de imagens foi realizada em clínica de Radiologia e Diagnóstico por Imagem *Campimagem*®, situada em Campina Grande- PB. A coleta e análise de dados ocorreu no período abrangido entre outubro de 2017 e outubro de 2019.

A população alvo foi pacientes com MPS IVA, tendo como amostra pacientes acompanhados pela Genética Médica do HUAC, com diagnóstico comprovado através de dosagem enzimática, realizada no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, através da Rede MPS Brasil, da qual o HUAC é um participante. Totalizou-se uma amostra de 28 pacientes, incluindo-se na faixa etária de 3 a 48 anos, com média de 28,14 ($\pm 12,49$) anos, sendo 11 do sexo masculino (39,28%) e 17 do sexo feminino (60,71%).

Os critérios de inclusão foram o diagnóstico comprovado de Mucopolissacaridose IVA, através da dosagem enzimática e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido em participar da pesquisa pelo participante ou responsável. Já os de exclusão, foram a falta disponibilidade pessoal/familiar ou condições clínicas para o exame de ressonância magnética.

A coleta de dados clínicos realizou-se através de questionário neurológico padronizado e preenchido por médico neurologista que realizou o exame clínico. A coleta de dados de imagem realizou-se através de exame em aparelho de ressonância magnética de alto campo (1,5T) com obtenção de

imagens ponderadas e, Sagital T2 Turbo Spin-echo; Sagital T1 e Axial T1; Sagital STIR; Axial T2 Turbo Spin-echo. Os achados dos exames foram interpretados, descritos em laudos e listados através de questionário padronizado, por um único médico especialista em Radiologia e Diagnóstico de Imagem.

RESULTADOS

Da amostra de 28 pacientes com MPSIVA acompanhados no HUAC dez tiveram ambos os dados clínicos e de RM coletados, sendo quatro do sexo masculino (40%) e seis do sexo feminino (60%) e estando todos em uso da TRE. As idades variaram de 11 a 48 anos, com média de 32,6 ($\pm 10,28$) anos, sendo a idade ao diagnóstico entre um e 45 anos, com idade média de 26,7 ($\pm 12,75$) anos.

Tabela 1: Pacientes avaliados com MPS IVA

PACIENTE	IDADE (ANOS)	SEXO	IDADE AO DIAGNÓSTICO (ANOS)
Paciente 1	11	Masculino	1
Paciente 2	32	Masculino	25
Paciente 3	37	Masculino	32
Paciente 4	39	Masculino	34
Paciente 5	18	Feminino	6
Paciente 6	31	Feminino	27
Paciente 7	33	Feminino	29
Paciente 8	34	Feminino	32
Paciente 9	42	Feminino	36
Paciente 10	48	Feminino	45

Quanto aos achados do exame neurológico, constatou-se função cognitiva preservada em todos os pacientes, como esperado para pacientes com MPS IVA, não configurando um empecilho para inquérito acerca dos sintomas, apesar da subjetividade de tal componente.

Em 1/10 (10%) dos pacientes foi observado alteração em coordenação e atividade motora, com ataxia axial

presente. Em 9/10 (90%) dos pacientes foi referida dor como manifestação clínica. Em 3/9 (33,33%) dos pacientes a dor era localizada em toda a coluna, 4/9 (44,44%) apenas na coluna lombar, 3/9 (33,33%) em membros inferiores e 1/9 (11,11%) em membros superiores.

A dor apresentava-se em forte intensidade (EVA 7-10) em 2/9 (22,22%) dos pacientes, 3/9 (33,33%) pacientes referiram como de moderada intensidade (EVA 4-6) e 4/9 (44,44%) pacientes referiram como de leve intensidade (EVA 1-3). Os reflexos superficiais abdominais estiveram universalmente preservados.

A função sensitiva apresentou-se alterada em 3/10 (30%) dos pacientes, sendo a diminuição do tato vibratório vista nos pacientes 3 e 7, e o tato proprioceptivo prejudicado em membro inferior esquerdo na paciente 10 (Tabela 3). A paciente 10 também apresentou clônus em MMII, juntamente com o paciente 2, bilateralmente. O tato discriminativo e o térmico se apresentaram inalterados.

Alterações em tônus, força muscular, e reflexos tendinosos foram achados universais. Quanto ao tônus, a hipotonia de membros inferiores (MMII) foi identificada em 9/10 (90%) pacientes, predominantemente distal, e em membros superiores (MMSS) em todos os pacientes (100%). A hipertonia foi presente em toda extensão dos MMII em 3/10 (30%) dos pacientes e apenas em região proximal de MMSS e MMII no paciente 4 apenas, sendo o acometimento concomitante de hipertonia proximal com hipotonia distal nestes pacientes indícios de afecção de primeiro e segundo neurônio motor. primeiro e segundo neurônio motor.

Quanto aos achados de imagem obtidos através de Ressonância Magnética de coluna total, alterações em junção craniocervical foram descritas em todos os pacientes, sendo, a principal delas a mielomalácia, vista em 7/10 (70%) dos pacientes. Considerando a ocorrência em topografia cervical e/ou torácica, mielomalácia foi um achado universal. A presença de deslocamento ventral de C1 em relação a C2, bem como estenose cervical também foram alterações

presentes em todos os pacientes. Hipoplasia de odontoide *major* foi identificado em 1/10 (10%) paciente e em 9/10 (90%) pacientes apresentavam hipoplasia *minor*.

A identificação de escoliose, acentuação da lordose cervical e lombar, acentuação da cifose torácica e platisspondilia generalizada foram achados universais.

Achado não habitual na avaliação de imagem da coluna em pacientes com MPS IVA e, dessa forma, não incluído no questionário, foi siringomielia, identificado nos pacientes 2, 3, 5 e 9. Em 2/4 (50%) dos pacientes era de topografia apenas cervical, em 1/4 (25%) na região torácica e em 1/4 (25%) se estendia em região de coluna torácica e lombar.

DISCUSSÃO

As complicações neurológicas em pacientes com MPS IVA representam componente de importante morbimortalidade, sendo achados frequentes em tais indivíduos (TOMATSU et al. 2011) e descritos em todos os pacientes analisados neste estudo.

Alterações em tônus muscular, reflexos tendinosos e força muscular foram achados universais, sendo as desta última compatíveis com o relatado por LIPSON J et al (1977) e WHITE (2011), nos quais predominava a diminuição da força na maioria dos pacientes. No entanto, diferindo dos achados por BROOMFIELD et al (2017) no qual a diminuição de força muscular era presente em apenas oito dos 27 pacientes avaliados.

Quanto ao tônus muscular, a hipotonia foi presente em MMSS em 10/10 (100%) dos pacientes, e 9/10 (90%) a apresentaram em membros inferiores (MMII), predominantemente distal e com prevalência maior à encontrada na literatura, como o achado de hipotonia em 5/11 (45,45%) dos pacientes relatados por HOLZGREVE et al (1981). A hipotonia muscular tem relevância clínica já que sua presença leva a uma exacerbação da cifose já presente, bem como aumento do estresse discal intervertebral e uma maior predisposição à herniação nuclear anterior (LEONE et al. 2015).

A hiperreflexia em MMSS predominou em 60% dos pacientes, estando diminuídos ou ausentes nos demais. Já em MMII 60% houve predomínio de hiperreflexia, com hiporreflexia nos demais (40%). Dois pacientes apresentaram clônus em pés bilateralmente e seis pacientes (60%) com Babinski presente. O predomínio de hiperreflexia, indicativos de acometimento de primeiro neurônio motor, corroboram com o relatado por BROOMFIELD et al (2017), no qual a hiperreflexia foi achado onipresente nos pacientes que apresentavam alguma manifestação clínica neurológica.

A presença de alteração sensitiva também foi menos frequente, estando presente em apenas 3/10 (30%) pacientes, do tipo proprioceptivo ou vibratório, sendo concordante com os tipos de alterações sensitivas mais frequentes na amostra de pacientes de BORLOT et al (2014). 1/10 (10%) paciente, o caso 3, apresentou alteração concomitante em tato proprioceptivo e clônus bilateral em membros inferiores, sendo esta a que apresenta tanto a idade cronológica mais avançada como a que teve mais tardiamente o diagnóstico enzimático, sendo essas idades de 48 e 45 anos, respectivamente. Tal achado pode ser explicado pela fisiopatologia da doença, já que com o avanço da idade há evolução progressiva de estenose de canal medular e do espessamento ligamentar (HOROVITZ D D G et al. 2011).

A dor na MPS IVA é um sintoma comum, com interferência direta na qualidade de vida destes pacientes (HENDRIKSZ, Christian J. et al. 2015). Quase a totalidade dos pacientes, 9/10 (90%), referiram dor como uma manifestação clínica, com topografias variadas, porém com predomínio em região axial em detrimento dos membros, tendo 4/9 (44,44%) referido de forma focal na coluna lombar, 3/9 (33,33%) dor difusa em toda a coluna, 3/9 (33,33%) em membros inferiores e 1/9 (11,11%) em membros superiores. HENDRIKSZ, CJ. et al. 2015 descreve como topografias mais comuns de queixas algícas justamente as encontradas no nosso estudo, ainda

incluindo cefaleia, que não foi uma queixa relatada por nenhum dos dez pacientes analisados. Descreveu ainda que as queixas algícas seriam um dos motivos para início de uso de cadeira de rodas para locomoção. A dor cervical, não relatada pelos pacientes do nosso estudo, também é uma queixa frequentemente descrita na literatura, sendo associada por LIPSON J et al (1977) à presença de instabilidade atlantoaxial.

Percebe-se um predomínio de achados de tetraparesia, com acometimento predominantemente de primeiro neurônio motor, achado mais frequente nos casos relatados por LIPSON J et al (1977). A presença da paresia tanto em MMII como em MMSS em nosso estudo indica acometimento principalmente em nível medular cervical. Tendo em vista que, o acometimento concomitante em topografia lombar e torácica apresentado em alguns pacientes, manifestar-se-ia com achados exclusivamente em MMII.

Quanto aos achados em ressonância magnética, a compressão medular em nível cervical de C1-C2 e em junção craniocervical (JCC) foram as principais representantes, sendo causadoras de mielomalácia, compatível ao relatado na literatura (BORLOT et al. 2014; HUGHES et al. 1997; BARATELA et al. 2014).

Dentre os desencadeantes de tal afecção estão as anomalias ósseas em coluna, a hipoplasia de odontoide (WHITE, 2011; SOLANKI et al. 2012; REICHERT et al. 2016), a subluxação e instabilidade atlantoaxial, secundárias à hipoplasia de odontoide à frouxidão ligamentar. Além desses, a hipertrofia reativa de fibrocartilagens, o espessamento dural por depósito de GAGs e a hipertrofia ligamentar perivertebral por acúmulo de GAGs e por processo fibrótico periodontoide devido traumas repetidos, por instabilidade local, também contribuem para a exacerbação da compressão medular (WHITE K et al. 2009). Em nosso estudo, as alterações em topografia atlantoaxial supracitadas foram achados universais, no entanto a presença de espessamento ligamentar longitudinal anterior foi descrito em sete

pacientes (70%), dado conflitante com o estudo de WHITE K et al. 2009, que aponta o ligamento longitudinal posterior como achado de imagem corroborante de estenose do canal medular cervical. Como os três pacientes sem acometimento ligamentar apresentaram mielomalácia em topografia cervical, o papel deste como fator desencadeante de mielomalácia seria prescindível.

O acometimento discal pode variar desde a espaços intervertebrais aumentados, como discos desidratados e protrusos (REICHERT et al. 2016), tendo sido, este último, encontrado em nosso estudo de forma universal na região torácica. Na topografia cervical foi identificado em duas pacientes, sendo difusa na paciente 1 e isolada em nível de C6-C7 na paciente 3, da mesma forma que em região lombar foi achado em quatro pacientes, todos com acometimento em L1-L2. A protrusão discal é mais um fator contribuinte para diminuição do diâmetro do canal medular (SOLANKI et al. 2012), podendo apresentar contato anterior com a medula e/ou comprometer neuroforames e suas respectivas raízes nervosas, já que há concordância entre o acometimento dos neuroforames torácicos e lombares e a protrusão discal nos mesmos pacientes e nas mesmas topografias.

A estenose de canal medular, pode ser difusa ou focal, estando presente em todos os pacientes analisados, diferentemente do relatado por BORLOT et al (2014), que analisou nove pacientes diagnosticados com MPSIVA, com idade média de 16,4 ($\pm 5,7$) anos e verificou estenose do canal medular em 3/9 (33,3%) dos seus pacientes, os três de idade mais avançada (19, 19 e 26 anos). Tal diferença pode sugerir aparecimento e piora, quando já presente, da estenose do canal medular ao longo dos anos, já que, por ser uma doença de depósito lisossomal, há evolução progressiva da doença, concordando com nossos achados de estenose medular em todos os pacientes analisados, com idade média de 20,8 ($\pm 13,09$) anos, superior à encontrada por BORLOT et al (2014). Quando difusa, tende a ocorrer, além da

região cervical, em regiões no qual a medula apresenta-se com maior diâmetro, como na expansão braquial (C5-T1) e no cone medular (T10-L1) (SOLANKI et al. 2012). O estreitamento do canal medular em topografia de plexo braquial, poderia justificar arreflexia e hiporreflexia tricipital nas pacientes 8 e 10, que associado a exacerbação ou ausência de alteração nos demais reflexos correspondentes a nervos cervicais sugeriria, então, acometimento isolado de segundo neurônio de C7, um dos constituintes do plexo braquial. Já o acometimento estenosante em nível de cone medular poderia justificar sintomas de paresia em membros inferiores presentes em 6/10 (60%) dos pacientes examinados. A referida estenose nas duas topografias de expansão medular pode ser observada concomitantemente na paciente 10, juntamente com abaulamento discal mais intenso em C6-C7 e em L1-L2, com compressão medular, causando inclusive acometimento de neuroforame em nível de L1-L2. Esta foi uma das pacientes com arreflexia tricipital (nível medular C7), e arreflexia em aquileu (nível medular S1), bem como a única com relato de estenose de canal medular em nível lombar (L1-L2), como também de hipertonia em adutores da coxa isoladamente (inervados pelo nervo obturatório em sua porção adutora), sendo este último compatível com a marcha em tesoura da mesma. Portanto havendo provável correspondência entre segmento de coluna vertebral e de medula comprometidos.

Siringomielia foi achado em 4/10 (40%) dos pacientes, sendo encontrado em menor frequência em pacientes com MPS IV, com provável relação com microtraumas medulares devido à compressão, estenose e instabilidade de canal medular (SOLANKI et al. 2013). Em caso relatado por EBARA et al (2003), siringomielia teria sido identificada em região toracolombar devido intensificação da cifoescoliose na mesma topografia. Já RASALKAR DD et al (2011) descreve achado de siringomielia em um paciente com MPS VI, sugerindo mesmo fisiopatologia, porém em topografia cervical.

Alterações ósseas, como acentuação da lordose, cifose e escoliose foram evidenciadas em todos os pacientes, e também são fatores contribuintes da estenose do canal medular e da mielopatia compressiva (REICHERT et al. 2016). Esses achados quando associados à frouxidão ligamentar e à condrodysplasia epifiseal (TOMATSU et al. 2011) permitem diferenciar os pacientes de Síndromes de Mórquio das outras MPSs.

A relação direta entre achados de coluna em ressonância magnética e em manifestações clínicas não foi estabelecida, tendo em vista que alguns pacientes apresentavam gravidade clínica bem mais proeminente, como achados de hiperreflexia, ausência de deambulação, presença de Babinski, contudo com mesmos achados em RM que pacientes sem estas alterações de sintomas e sinais. De forma análoga, pacientes com pouca manifestação clínica, em detrimento de achados significativos em RM. A dissociação entre clínica e imagem foi descrito por RASALKAR, D. D. et al. 2013, com as manifestações clínicas sendo bem menos graves que os achados de imagem.

A ausência de relação direta entre a clínica e a RM poderia ter como fator contribuinte o caráter progressivo da condição genética, sugerido na nossa amostra pela preservação da deambulação apenas nos três pacientes de menor idade, mesmo que com achados em imagem semelhantes àqueles com comprometimento da marcha. Outro fator seria a concomitância de acometimento neuronal periférico, devido dismorfologias osteomusculares e ligamentares, também passíveis de causar sintomas de parestesia, parestesia e comprometimento de força muscular e da deambulação (EBARA et al. 2012; HARMATZ et al. 2013). O acometimento de nervos periféricos foi também relatado em estudo de BOOR R et al (2000), no qual alterações em estudo de potencial evocado somato-sensitivo em nervo de um paciente não correspondia aos seus achados medulares em RM. A presença de discrepância da força muscular entre membros superiores na paciente 3 desse

estudo poderia ser exemplo disso, representando algum possível comprometimento de nervo periférico em detrimento de acometimento medular.

A existência de mais de uma topografia medular comprometida, como apresentado em ressonância magnética de todas as pacientes analisadas, e em estudo de BORLOT et al (2014), poderia ser outro fator contribuinte para a ausência de correlação direta entre achados de imagem e de clínico. Essa combinação de mielopatia em diversos níveis nervosos, podendo acometer trato piramidal, associado à neuropatia periférica, pode ser também justificativa da divergência de intensidade de reflexos em algumas das pacientes do estudo.

Por fim, um fator limitante à relação dos achados de RM e de clínica seria a ocorrência de compressão medular apenas em certas posições do paciente, como flexão do pescoço, não realizada durante RM, principalmente pelo risco de danos em medula espinhal possível em pacientes com instabilidade atlantoaxial.

Além disso, a amostra limitada, a subjetividade dos pacientes ao referirem seus sintomas, como do profissional ao laudar os exames de imagem ou examinar os pacientes, também poderia influir na ausência de relação significativa entre achados clínicos e de imagem. Tendo em vista que as informações não referidas como ausentes ou presentes em laudos de RM poderiam representar um achado positivo subdiagnosticado.

Tendo em vista as divergências de achados neurológicos entre pacientes, assim como na progressão de tais manifestações, a abordagem multimodal tem sido utilizada na tentativa de criar *scores* e *guidelines* para avaliar gravidade e necessidade intervencionista (MOLLMANN et al. 2012; SOLANKI et al. 2012; LACHMAN, 2010). MOLLMANN et al (2013) incluíram 28 pacientes analisados sob aspectos de RM, clínica e estudo eletrofisiológico, sugerindo a associação entre o método de imagem e clínico como o de maior valia para tal finalidade.

Dessa forma, corroboramos a importância de associar tais modalidades

ao avaliar pacientes com MPS IVA, tornando possível identificação de manifestações neurológicas em maior número de casos e propondo intervenção precoce nos casos necessários.

CONCLUSÕES

Em nossa amostra, achados de estenose cervical, mielomalácia e hipoplasia de odontoide foram achados universais em topografia cervical. Ademais, alterações envolvendo medula e canal medular em níveis torácico e lombar foram frequentes, observando-se predomínio de manifestação sindrômica de primeiro neurônio motor, presente em todos os pacientes, variando de intensidade, desde a diminuição discreta de força em MMII até a tetraparesia e paralisia de MMII.

A etiologia multifatorial das manifestações neurológicas na MPS IVA, seja no comprometimento difuso ou em mais de uma topografia de medula, parece não permitir correlação direta entre achados de ressonância magnética e de exame clínico neurológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alden TD et al. **Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders.** *Molecular Genetics and Metabolism* (2017)
2. Baratela W A R et al. **Cervicothoracic Myelopathy in Children With Morquio Syndrome A: A Report of 4 Cases.** *J Pediatr Orthop* (2014) Volume 34, Number 2. 223-228;
3. Boor R et al. **Abnormal Somatosensory Evoked Potentials Indicate Compressive Cervical Myelopathy in Mucopolysaccharidoses.** *Neuropediatrics* 2000; 131: 122-127;
4. Borlot F et al. **Mucopolysaccharidosis Type IVA: Evidence of Primary and Secondary Central Nervous System Involvement.** *Am J Med Genet Part A* (2014) 164A:1162-1169;
5. Broomfield A et al. **Outcomes from 18 years of cervical spine surgery in MPS IVA: a single centre's experience.** *Child's Nervous System.* Published online: 26 June 2018;
6. Burton B K et al. **Safety and Physiological Effects of Two Different Doses of Elosulfase Alfa in Patients With Morquio Syndrome : A Randomized, Double-blind, Pilot Study.** *American Journal of Medical Genetics Part A* (2015)
7. Charrow J et al. **Diagnostic evaluation, monitoring and perioperative management of spinal cord compression in patients with Morquio syndrome.** *Molecular Genetics and Metabolism* 114 (2015) 11-18;
8. Ebara S et al. **A case of mucopolysaccharidosis IV with lower leg paresis due to thoraco-lumbar kyphoscoliosis.** *Journal of Clinical Neuroscience* (2003); **10**(3); 358-361;
9. Harmatz P et al. **The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects.** *Molecular Genetics and Metabolism* 109 (2013) 54-61.
10. HENDRIKSZ, Christian J. et al. **International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome.** *American Journal of Medical Genetics Part A*, v. 167, n. 1, p. 11-25, 2015.
11. Holzgreve, W., et al. **Morquio syndrome: clinical findings in 11 patients with MPS IVA and 2 patients with MPS IVB.** *Human genetics* 57.4 (1981): 360-365.
12. Horovitz D D G et al. **Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis.** *Molecular Genetics and Metabolism* (2011) 104:295-300;
13. Hughes D G et al. **MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease.** *Neuroradiology* (1997) 39: 381-385;
14. J. Do Cao et al. **30 months follow-up of an early enzyme replacement therapy in a severe Morquio A patient: about one case.** *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 9 (2016) 42-45
15. Jones A et al. **Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5y.** *Official journal of the International Pediatric Research Foundation* (Dec 2015), Inc. Volume 78. Number 6.
16. Lachman et al. **Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses.** *Journ of Pediatric Rehabilitation Medicine: An interdisciplinary Approach* 3 (2010) 109-118;
17. Lampe C et al. **Craniocervical decompression in patients with mucopolysaccharidosis VI: development of a scoring system to**

- determine indication and outcome of surgery.** *J Inherit Metab Dis* (2013) 36:1005-1013;
18. Leone, Antonio et al. **Spinal involvement in mucopolysaccharidoses: a review.** *Child's Nervous System*, v. 31, n. 2, p. 203-212, 2015.
 19. Lipson J et al. **Dysplasia of the Odontoid Process in Morquio's Syndrome Causing Quadripareisis.** *The Journal of Bone and Joint Surgery*. Vol 59-A. No. 3, April 1977
 20. Medical Research Council. **Aids to the examination of the peripheral nervous system.** *Memorandum No. 45 (superseding War Memorandum No. 7)*. 1976;
 21. Mollmann C 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 Reports* (2013). Published online: 12 April 2013.
 22. Muenzer J. **The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations.** *J Pediatr* (2004); 144:S27-S34
 23. Muenzer J. **Overview of the mucopolysaccharidoses.** *Rheumatology* 2011;50:v4-v12;
 24. Nelson et al. **Clinical findings in 12 patients with MPS IVA (Morquio's disease).** *Clinical Genetics* 1988; 33: 126-130;
 25. Rasalkar, D. D. et al. **Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine.** *The British journal of radiology*, v. 84, n. 1001, p. 469-477, 2011.
 26. Reichert et al. **Neuroimaging findings in patients with mucopolysaccharidosis: what you really need to know.** *Radiographs* (2016) Volume 6; Number 5;
 27. Selby K A et al. **Clinical predictors and radiological reliability in atlantoaxial subluxation in Down's syndrome.** *Archives of Disease in Childhood* (1991);66;:876-878.
 28. Solanki GA 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). 107:15-24;
 29. Solanki G A et al. **Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management.** *J Inherit Metab Dis* (2013). 36:339-355
 30. Solanki G A et al. **MRI morphometric characterisation of the paediatric cervical spine and spinal cord in children with MPS IVA (Morquio-Brailsford syndrome).** *J Inherit Metab Dis* (2013) 36:329-337
 31. Stevens JM et al. **The odontoid process in Morquio-Brailsford's disease: the effects of occipitocervical fusion.** *J Bone Joint Surg [Br]* 1991; 73-B: 851-8;
 32. Tomatsu S et al. **Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Disease): Clinical Review and Current Treatment: A special review.** *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011, 12, 931-945;
 33. Tomatsu et al. **Morquio A Syndrome: Diagnosis and Current and Futures Therapies.** *Pediatr Endocrinol Rev.* (September 2014); 12(0 1): 141-151;
 34. White K et al. **Cervical Stenosis and Spastic Quadripareisis in Morquio Disease (MPS IV). A case report with twenty six year follow up.** *J Bone Joint Surg Am.* (2009);91:438-42
 35. White K K. **Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses.** *Rheumatology* (2011); 50:v26-v33;
 36. Zafeiriou, D. I., and S. P. Batzios. **Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review.** *American Journal of Neuroradiology* 34.1 (2013): 5-13.

ANEXO A

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFCG - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE CAMPINA
GRANDE / HUAC - UFCG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação das Manifestações Neurológicas de Pacientes com Síndrome de Morquio sob Aspectos Clínicos e Radiológicos

Pesquisador: Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 68724817.7.0000.5182

Instituição Proponente: Hospital Universitário Alcides Carneiro - Campina Grande/PB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.541.382

Apresentação do Projeto:

Avalia-se Emenda do Projeto intitulado "AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE MÓRQUIO SOB ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS", aprovado em Agosto de 2018, CAAE 68724817.7.0000.5182, Parecer Nº 2.824.160. Solicita-se prorrogação de cronograma de execução para Julho de 2020, apresentando as seguintes justificativas:

- Como se trata de um estudo observacional descritivo em que são avaliados aspectos clínicos e imaginológicos de pacientes com uma síndrome cujo espectro é amplo, um tempo mais prolongado de observação dos pacientes irá gerar maior quantidade de dados.
- Além do acompanhamento clínico e genético, os pacientes passam por acompanhamento neurológico e cardiológico, demandando maior tempo para avaliação completa dos aspectos estudados na pesquisa.
- A pesquisa envolve a utilização de tecnologia de difícil acesso frente às limitações do Sistema Único de Saúde, o que demanda hora para sua realização, a citar, a Ressonância Magnética. Portanto, torna-se de grande valia a extensão da pesquisa para permitir conclusão da realização do exame, abrangendo maior quantidade de pacientes.

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n
Bairro: São José **CEP:** 58.107-670
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br