

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FATORES ASSOCIADOS À HIDROCEFALIA  
EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE

AMAURI DALLA CORTE

Orientador: Prof. Dr. Roberto Giugliani

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Doutor

Porto Alegre, outubro de 2017

### CIP - Catalogação na Publicação

Dalla-Corte, Amauri  
Fatores Associados à Hidrocefalia em Pacientes com  
Mucopolissacaridose / Amauri Dalla-Corte. -- 2017.  
140 f.  
Orientador: Roberto Giugliani.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2017.

1. Mucopolissacaridoses. 2. Hidrocefalia. 3.  
Ventriculomegalia. 4. Ressonância magnética cerebral.  
5. Líquor. I. Giugliani, Roberto, orient. II. Título.

## **Dedicatória**

Aos meus pais, Maurino e Nelly.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador Prof. Dr. Roberto Giugliani pela confiança depositada em meu projeto, por disponibilizar simplesmente tudo que foi necessário para que se tornasse viável, e também pela incrível disponibilidade para orientar.

À Dra. Carolina Fischinger Moura de Souza que foi determinante para a seleção e participação dos pacientes, além de me guiar no universo da genética e, principalmente, das mucopolissacaridoses.

Ao Dr. Leonardo Modesti Vedolin que me auxiliou a idealizar a pergunta da pesquisa e que me apresentou ao Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos médicos geneticistas contratados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo acolhimento e valiosa contribuição na avaliação dos pacientes com mucopolissacaridose.

À Dra. Monica Moraes Ferreira pela competência profissional e prestatividade na anestesia dos pacientes com mucopolissacaridose.

Ao físico Maurício Anés que além de definir e acompanhar os parâmetros de aquisição das imagens, atuou inúmeras horas no pós-processamento e execução das medidas.

Ao físico Fabio Kunihiro Maeda que disponibilizou seu tempo para segmentação e análise volumétrica das imagens.

À psicóloga Solanger Graciana Paulão Perrone pela valiosa testagem neuropsicológica dos pacientes.

A Dra. Maria Gabriela Longo pela contribuição na análise conjunta das imagens de ressonância magnética do crânio e da coluna cervical.

Ao Dr. Oliver Balédent e sua orientanda Armelle Lokossou (Universidade de Picardie Jules Verne, Amiens, França) pela obtenção das velocidades de fluxo liquórico.

À Andressa Federhen por solucionar inúmeras questões relacionadas a aprovação da pesquisa e do financiamento dos exames de neuroimagem.

À Fernanda Bender que armazenou, aliquotou e viabilizou o transporte de todas as amostras de líquido para a análise no exterior.

Ao Fernando Machado da Costa que cuidou atenciosamente do apoio aos pacientes e familiares que se deslocaram de outras cidades para as avaliações.

Aos enfermeiros, técnicos de enfermagem e tecnólogos do Setor de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que contribuíram efetivamente para o fluxo adequado dos exames de ressonância magnética e das punções lombares.

À companhia farmacêutica Shire que patrocinou os exames de ressonância magnética e a análise dos glicosaminoglicanos nas amostras de líquido.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS representado pela secretária Véra Susana Ribeiro pela diligência objetiva no cumprimento de todos os requisitos.

À Roberta, meu exemplo de praticidade e resiliência, e a quem devoto especial amor e admiração por me ensinar muito sobre mim.

Ao Pedro, que tornou minha vida muito mais feliz e cheia de significado.

Aos meus pais Maurino e Nelly, e aos meus irmãos Jonas e Tages, pilares da minha formação, pelo eterno apoio, incentivo, carinho e exemplos de determinação.

Aos pacientes e seus familiares que me ensinaram muito sobre amor.

A Deus, que nos permite desafios e oportunidades para que na busca do equilíbrio que nos faz bem, consigamos evoluir incessantemente.

*Se uma criança não pode aprender da maneira que é ensinada, é melhor ensiná-la da maneira que ela pode aprender (Marion Welchmann, 1995).*

*“Venho nesta forma física meio “assustadora”, meio diferente, pois me foi pedido e concedido que eu seja um “desafio vivo” a todos os meus entes queridos, aos médicos e à comunidade próxima... Sou um ser de luz e de paz. Diga a eles que não temam pela minha vida, pois estou aqui em missão e sou consciente de que esta tem que ser assim e que tem um começo, meio e fim. Não importa quanto tempo eu fique aqui. Só preciso ser amado e aceito por todos com muito amor, que é a força natural que vai me salvar e permitir respirar mais e melhor... Posso captar tudo o que sentem e tudo o que levam na mente e no coração... Fiquem calmos, mantenham a fé, o coração aberto e puro e me olhem como um ser semelhante. Vejam-me como um ser de luz que veio ajudar na evolução de todos da minha família e de toda a família humana. Lembrem-se disso, pois assim poderão me ajudar a estar aqui, agora e por mais tempo.” (Miguel, 2009; Livro Crianças Cristal, pág. 32)*

## Resumo

**Introdução:** As mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo de doenças lisossômicas caracterizadas pela deficiência de uma das enzimas responsáveis pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs). É difícil determinar a incidência precisa de hidrocefalia em pacientes com MPS, pois não possui uma definição formal por consenso. Além disso, é difícil distinguir a hidrocefalia comunicante da dilatação ventricular secundária à atrofia cerebral, porque ambas apresentam características clínicas e neuroradiológicas comuns. Embora várias técnicas sejam usadas para identificar pacientes com MPS com maior probabilidade de ter hidrocefalia e responder ao tratamento cirúrgico, não existe um método definitivo para provar o diagnóstico.

**Objetivos:** Avaliar a relação entre ventriculomegalia, volume cerebral e liquórico, fluxo de líquido aquedutal e cervical e pressão de abertura liquórica em pacientes com MPS, e detectar potenciais biomarcadores para as alterações da circulação liquórica.

**Métodos:** Quarenta e três pacientes com MPS (12 MPS I, 15 MPS II, 5 MPS III, 9 MPS IV A e 2 MPS VI) realizaram testes clínicos e de desenvolvimento neurológico, ressonância magnética (RM) nas sequências T1, T2, FLAIR e por contraste de fase, seguidas por punção lombar para avaliação da pressão de abertura liquórica. Para a análise das variáveis da RM, foram medidos: volume cerebral e liquórico, carga de lesões na substância branca (LSB), índice de Evans, largura do terceiro ventrículo, ângulo do corpo caloso, espaços perivasculares dilatados (EPVD), estenose da junção craniocervical, volume de *stroke* aquedutal e cervical, e concentração de GAGs no líquido.

**Resultados:** As formas graves e a macrocefalia estiveram significativamente associadas com a ventriculomegalia, principalmente com o índice de Evans ( $p = 0.004$  e  $p = 0.008$ , respectivamente). A carga de LSB apresentou uma forte correlação com as medidas ventriculares e o volume liquórico ventricular ( $r_s = 0.51$ ,  $p = 0.001$ ). A dilatação ventricular supratentorial e o volume de líquido ventricular apresentaram uma correlação moderada com o volume de *stroke* aquedutal (VSA) ( $r_s = 0.46$ ,  $p = 0.002$ ). A pressão de abertura liquórica não se correlacionou nem com as três medidas da ventriculomegalia, nem com a volumetria liquórica, nem com o VSA. O prejuízo

cognitivo e os EPVD mostraram uma associação significativa com a ventriculomegalia, especialmente com a largura do terceiro ventrículo ( $p = 0.019$  e  $p = 0.001$ , respectivamente). Os EPVD em quantidade aumentada também apresentaram uma significativa associação com o VSA elevado ( $p = 0.007$ ).

**Conclusões:** Nos pacientes com MPS, a ventriculomegalia está associada a um fenótipo grave da doença, maior declínio cognitivo e maior extensão das LSB e EPVD. Existem associações entre as medidas de fluxo liquórico e as medidas relacionadas à volumetria liquórica. Além disso, as medidas volumétricas estão associadas a quantidade de EPVD.

**PALAVRAS-CHAVE:** Mucopolissacaridoses, Hidrocefalia, Ventriculomegalia, Ressonância magnética cerebral, Líquor, Derivação ventricular.



## Abstract

**Background:** The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of lysosomal diseases characterized by a deficiency in one of the lysosomal enzymes responsible to degrade glycosaminoglycans (GAGs). The precise incidence of hydrocephalus in patients with MPS is hard to determine, because it lacks a formal, consensus-based definition. In addition, it is difficult to distinguish communicating hydrocephalus from ventricular dilatation secondary to brain atrophy, because both share common clinical and neuroradiological features. Although various techniques are used to identify MPS patients who are most likely to have hydrocephalus and respond to surgical treatment, no definitive method exists to prove diagnosis.

**Objectives:** To assess the relationship between ventriculomegaly, brain and cerebrospinal fluid (CSF) volumes, aqueductal and cervical CSF flows, and CSF opening pressure in MPS patients, and to provide potential biomarkers for abnormal CSF circulation.

**Methods:** Forty-three MPS patients (12 MPS I, 15 MPS II, 5 MPS III, 9 MPS IV A and 2 MPS VI) performed clinical and neurodevelopmental tests, and T1, T2, FLAIR and phase-contrast magnetic resonance imaging (MRI) followed by a lumbar puncture with the CSF opening pressure assessment. For the analysis of MRI variables, the following measures were performed: brain and CSF volumes, white matter (WM) lesion load, Evans' index, third ventricle width, callosal angle, dilated perivascular spaces (PVS), craniocervical junction stenosis, aqueductal and cervical CSF stroke volumes, and CSF GAGs concentration.

**Results:** The severe forms and the macrocephaly were significantly associated with the ventriculomegaly, mainly with the Evans' index ( $p = 0.004$  and  $p = 0.008$ , respectively). The WM lesion load presented a high correlation with the ventricular measurements and the ventricular CSF volume ( $r_s = 0.51$ ,  $p = 0.001$ ). The supratentorial ventricular dilation and the ventricular CSF volume presented a moderate correlation with the aqueductal CSF stroke volume (ACSV) ( $r_s = 0.46$ ,  $p = 0.002$ ). The CSF opening pressure did not correlate with either the three measures of

ventriculomegaly, either with the CSF volumetry or with the ACSV. The cognitive impairment and the dilated PVS showed a significant association with the ventriculomegaly, especially with the width of the third ventricle ( $p = 0.019$  and  $p = 0.001$ , respectively). Increased amount of dilated PVS also had a significant association with the elevated ACSV ( $p = 0.007$ ).

**Conclusions:** In MPS patients ventriculomegaly is associated with a severe phenotype, increased cognitive decline, WM lesion severity and enlarged PVS. There are associations between CSF flow measurements and measurements related to CSF volumetrics. Also, the volumetric measurements are associated with the degree of dilated PVS.

**KEYWORDS:** Mucopolysaccharidoses, Hydrocephalus, Ventriculomegaly, Brain magnetic resonance imaging, Cerebrospinal fluid, Shunt.

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Busca sistemática da informação .....	18
Tabela 2. Classificação das mucopolissacaridoses .....	21
Tabela 3. Revisão de estudos sobre hidrocefalia nas mucopolissacaridoses .....	42

## Lista de Figuras

Figura 1. Dendritogênese ectópica e distrofia neuroaxonal .....	28
Figura 2. Ressonância magnética cerebral demonstrando lesões na substância branca periventriculares .....	31
Figura 3. Ressonância magnética cerebral demonstrando espaços perivasculares dilatados .....	32
Figura 4. Ressonância magnética cerebral demonstrando atrofia cerebral cortical difusa .....	34
Figura 5. Ressonância magnética cerebral demonstrando dilatação ventricular .....	35
Figura 6. Ressonância magnética da transição craniocervical demonstrando compressão medular .....	37
Figura 7. Espessamento da membrana aracnóide na MPS associado à hidrocefalia comunicante .....	39
Figura 8. Esquema representando o movimento pulsátil do líquido .....	45
Figura 9. Etapas da medida do fluxo liquórico aquedutal .....	46
Figura 10. Expansão arterial e cerebral durante a sístole .....	48
Figura 11. Mapa conceitual da tese .....	49

## Lista de Abreviaturas

MPS	Mucopolissacaridoses
GAGs	Glicosaminoglicanos
SNC	Sistema nervoso central
RM	Ressonância magnética
PIC	Pressão intracraniana
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
TMO	Transplante de medula óssea
TRE	Terapia de reposição enzimática
LSB	Lesões na substância branca
EPVD	Espaços perivasculares dilatados
JCC	Junção craniocervical
DVP	Derivação ventriculoperitoneal
HPNI	Hidrocefalia de pressão normal idiopática

## Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
	<b>2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações</b> .....	<b>17</b>
	<b>2.2 Definição</b> .....	<b>18</b>
	<b>2.3 Epidemiologia</b> .....	<b>19</b>
	<b>2.4 Classificação</b> .....	<b>20</b>
	<b>2.5 Aspectos clínicos e neurológicos</b> .....	<b>21</b>
	2.5.1 MPS I .....	<b>21</b>
	2.5.2 MPS II .....	<b>22</b>
	2.5.3 MPS III .....	<b>23</b>
	2.5.4 MPS IV .....	<b>24</b>
	2.5.5 MPS VI .....	<b>25</b>
	2.5.6 MPS VII .....	<b>25</b>
	2.5.7 MPS IX .....	<b>26</b>
	<b>2.6 Neuropatologia</b> .....	<b>26</b>
	<b>2.7 Diagnóstico</b> .....	<b>28</b>
	<b>2.8 Neuroimagem</b> .....	<b>29</b>
	2.8.1 Lesões na substância branca .....	<b>30</b>
	2.8.2 Espaços perivasculares dilatados .....	<b>31</b>
	2.8.3 Atrofia cerebral .....	<b>33</b>
	2.8.4 Dilatação ventricular .....	<b>34</b>
	2.8.5 Estenose craniocervical .....	<b>35</b>
	<b>2.9 Tratamento</b> .....	<b>37</b>
	<b>2.10 Hidrocefalia</b> .....	<b>38</b>
	<b>2.11 Medida do fluxo liquórico aquedutal</b> .....	<b>44</b>
<b>3</b>	<b>MARCO CONCEITUAL</b> .....	<b>49</b>
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>51</b>
	<b>5.1 Objetivo geral</b> .....	<b>51</b>

5.2	Objetivos específicos.....	51
6	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO.....</b>	<b>52</b>
7	<b>ARTIGOS EM INGLÊS.....</b>	<b>67</b>
	7.1 Hydrocephalus and mucopolysaccharidoses: what do we know and what do we not know?.....	67
	7.2 Correlation of CSF flow using phase-contrast MRI with ventriculomegaly and CSF opening pressure in mucopolysaccharidoses.....	89
8	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>116</b>
9	<b>PERSPECTIVAS .....</b>	<b>118</b>
10	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>119</b>
	10.1 Aprovação da Comissão Científica do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre .....	119
	10.2 Termos de consentimento livre e esclarecido .....	120
	10.3 Questionário para exclusão de patologia neurológica .....	129
	10.4 Instrumento de coleta de dados .....	130
11	<b>ANEXOS .....</b>	<b>134</b>
	11.1 Outros artigos publicados sobre as manifestações neurológicas nas mucopolissacaridoses .....	134
	11.2 Abstracts publicados sobre as manifestações neurológicas nas mucopolissacaridoses.....	135
	11.3 Trabalhos apresentados na modalidade oral sobre as manifestações neurológicas nas mucopolissacaridoses.....	137
	11.4 Trabalhos apresentados na modalidade pôster sobre as manifestações neurológicas nas mucopolissacaridoses.....	138
	11.5 Prêmio de melhor pôster .....	140

## 1 INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo são doenças geneticamente determinadas que ocorrem em virtude de um defeito enzimático específico capaz de interromper uma via metabólica. Ocasionalmente, portanto, o acúmulo do substrato inicial, ou a deficiência do produto da reação, ou o desvio da rota metabólica com formação de outro produto final (1). Entre os distúrbios de síntese ou catabolismo de moléculas complexas estão as doenças lisossômicas ou doenças de depósito que levam ao acúmulo progressivo de substratos não degradados, geralmente polímeros que não podem ser hidrolisados. Neste grupo por sua vez, estão as mucopolissacaridoses (MPS), cujas manifestações clínicas estão presentes nos primeiros meses ou anos de vida (2).

Nas MPS ocorre a deficiência de enzimas que catalisam a degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs). Como consequência, os GAGs parcialmente degradados acumulam-se progressivamente nos lisossomos causando organomegalias e disfunção celular multissistêmica. As manifestações clínicas podem variar de paciente para paciente e o diagnóstico inicialmente suspeito pela história clínica e exame físico exige a análise laboratorial bioquímica e/ou genética molecular para confirmação (3). Os exames de neuroimagem são importantes para caracterizar o envolvimento do sistema nervoso central (SNC), monitorar a progressão e a resposta terapêutica. A ressonância magnética (RM) é considerada a técnica de imagem de escolha para avaliar as doenças metabólicas, uma vez que apresenta boa correlação com os achados histológicos. Além da superioridade em demonstrar lesões na substância branca, a RM pode fornecer informações funcionais e de avaliação dos fluxos liquorico e sanguíneo cerebral (4).

A prevalência das lesões em cada tipo de MPS, assim como a correlação entre os achados de neuroimagem, anormalidades bioquímicas e sintomatologia neurológica, ainda não foi claramente estabelecida. Também não existem dados suficientes que nos permitam concluir que o grau de dilatação ventricular verificado nestes pacientes seja responsável pela sua deterioração neurológica progressiva (3). Nos pacientes com MPS a dilatação ventricular pode ser devido à combinação de atrofia cortical secundária à degeneração do SNC, um defeito na reabsorção do líquor



decorrente do depósito de GAGs nos espaços subaracnóides (5, 6), e diminuição da drenagem venosa em virtude da disostose óssea da base do crânio e hipertensão venosa dural crônica (4). Porém, estabelecer a diferença entre ventriculomegalia secundária à atrofia cerebral (dilatação “ex-vácuo”) ou à hidrocefalia comunicante, e a associação de hidrocefalia com hipertensão intracraniana, constituem-se em um desafio diagnóstico, razão pela qual a derivação ventricular permanece como alternativa terapêutica controversa nestes pacientes.

Neste contexto, este trabalho pretende através da correlação entre os dados obtidos da avaliação clínica, neuropsicológica, punção lombar e da neuroimagem, elucidar os fatores e possíveis biomarcadores associados à hidrocefalia nesta população, uma vez que os resultados podem ter implicação direta no tratamento.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A presente revisão está direcionada para as manifestações neurológicas das MPS e às lesões mais comumente descritas na RM. Também enfatiza os aspectos relacionados à hidrocefalia, incluindo a utilização de técnicas avançadas de RM na elucidação diagnóstica e as possibilidades de tratamento.

A estratégia de busca foi construída com as seguintes bases de dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), LILACS e banco de teses e dissertações da CAPES, no período de janeiro de 1960 a abril de 2017. Os descritores utilizados foram: [1] mucopolysaccharidosis, [2] brain magnetic resonance imaging, [3] ventricular enlargement, [4] hydrocephalus, [5] shunt, [6] cerebrospinal fluid. As suas respectivas combinações e os resultados da busca são apresentados na Tabela 1.

Foram identificadas publicações adicionais a partir das listas de referências dos artigos mais relevantes focados em dilatação ventricular nas MPS. Além disso, foram incluídas referências bibliográficas de capítulos de livros pertinentes à discussão do problema da pesquisa.

**Tabela 1 – Busca sistemática da informação**

<b>Descritores</b>	<b>PubMed</b>	<b>SciELO</b>	<b>LILACS</b>	<b>CAPES</b>	<b>Artigos selecionados</b>
[1] mucopolysaccharidosis	6795	75	139	32	124
[2] brain magnetic resonance imaging	178482	373	933	8432	69
[3] ventricular enlargement	42554	59	164	2736	9
[4] hydrocephalus	30198	358	656	47	54
[5] shunt	55781	484	1013	239	11
[6] cerebrospinal fluid	105480	1176	1699	3593	53
[1] + [2]	103	1	1	2	24
[1] + [3]	37	0	0	2	0
[1] + [4]	70	0	1	2	12
[1] + [5]	18	0	0	0	3
[1] + [6]	93	0	0	0	4
[2] + [3]	748	3	6	38	1
[2] + [4]	3527	14	30	4	22
[2] + [6]	7945	34	60	14	33
[4] + [5]	7412	86	169	13	9

## 2.2 Definição

As MPS constituem um grupo de doenças lisossômicas caracterizadas pela deficiência de uma das enzimas responsáveis pela degradação dos GAGs. Os GAGs, por sua vez, são componentes fundamentais da matriz extracelular distribuídos pelos mais diversos tecidos, cumprindo várias funções, entre as quais oferecer um meio pericelular hidratado, regular a passagem de moléculas através da membrana extracelular e fixar fatores tróficos (7). Nas MPS, o depósito intracelular dos GAGs ocorre na maioria das células, ocasionando disfunções celulares e teciduais em diferentes órgãos. O catabolismo dos GAGs pode ser bloqueado de forma isolada ou em combinação, gerando o acúmulo dos seguintes GAGs: sulfato de dermatan, sulfato de heparan, sulfato de queratan, sulfato de condroitina e ácido hialurônico (8). Além

disso, fragmentos de GAGs parcialmente degradados são excretados em quantidade aumentada na urina (9).

Charles Hunter em 1917 (10) e Gertrud Hurler em 1919 (11) descreveram os primeiros casos de MPS, respectivamente tipos II e I. O último tipo de MPS, classificado como MPS IX, foi descrito em 1996 por Marvin Natowicz (12). Atualmente, existem 11 tipos de MPS diferenciados por critérios clínicos, genéticos e bioquímicos. O padrão de transmissão genética é autossômico recessivo para todos os tipos, com exceção da MPS tipo II, na qual o padrão de herança é recessiva ligada ao cromossomo X (8).

Embora cada tipo de MPS apresente uma deficiência enzimática específica, existe uma sobreposição de características clínicas entre os diversos tipos de MPS, sendo o comprometimento multissistêmico crônico e de forma progressiva comum à maioria dos tipos. Dismorfia facial, disostose múltipla e organomegalia são frequentemente observados nos diferentes tipos de MPS. Outros aspectos comuns são: baixa estatura de início pós-natal, envolvimento articular e ocular, cardiopatia, doenças respiratórias e alterações cutâneas (3).

A expressão neurológica da doença varia entre os diferentes tipos de MPS e às vezes também dentro do mesmo tipo, mas o retardo mental é característico da MPS III e das formas graves das MPS I, II e VII. Os principais sinais de envolvimento neurológico são: macrocrania, hidrocefalia, regressão do desenvolvimento neuropsicomotor, síndrome do túnel do carpo e compressão medular. Os sintomas neurológicos podem ser as primeiras manifestações das MPS (3).

### **2.3 Epidemiologia**

A prevalência geral das MPS é difícil de estimar devido à escassez de estudos populacionais e dados epidemiológicos. A maioria dos países não tem meios de contar o número de casos diagnosticados em um determinado período. Estudos incluindo todos os tipos de MPS em diferentes grupos populacionais na Irlanda do Norte, na Austrália, na Holanda, em British Columbia no Canadá, em Portugal e na República

Checa, descrevem uma incidência de um caso para cada 20.800 a 51.800 nascimentos (13–18).

No Brasil, a incidência das MPS é pouco conhecida, mas os tipos I, II e VI parecem ser os mais frequentes. Face ao desconhecimento por parte dos profissionais da saúde das manifestações clínicas da doença e a dificuldade de acesso dos pacientes aos centros especializados, provavelmente o diagnóstico de MPS no Brasil está subestimado. Espera-se que os registros dos casos ajudem na coleta de dados para que, por sua vez, possam ser usados para avaliar a frequência real e documentar a história natural desses distúrbios em várias populações.

## **2.4 Classificação**

A atividade deficiente de cada uma das enzimas que atuam sequencialmente na degradação dos GAGs associa-se a um tipo específico de MPS. A classificação e as bases bioquímicas das MPS são demonstradas na Tabela 2 (8).

**Tabela 2 – Classificação das mucopolissacaridoses**

<b>Tipo</b>	<b>Epônimo</b>	<b>Enzima deficiente</b>	<b>GAGs acumulados</b>
I	Hurler (H), Hurler-Scheie (HS), Scheie (S)	Alfa-L-iduronidase	Sulfato de dermatan, Sulfato de heparan
II	Hunter	Iduronato sulfatase	Sulfato de dermatan, Sulfato de heparan
IIIA	Sanfilippo A	Heparan N-sulfatase	Sulfato de heparan
IIIB	Sanfilippo B	Alfa-N-acetilglicosaminidase	Sulfato de heparan
IIIC	Sanfilippo C	Acetil-COA:alfa-glicosamina acetiltransferase	Sulfato de heparan
IIID	Sanfilippo D	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	Sulfato de heparan
IVA	Morquio A	Galactose 6-sulfatase	Sulfato de queratan, Sulfato de condroitina 6
IVB	Morquio B	Beta-galactosidase	Sulfato de queratan
VI	Maroteaux-Lamy	Arilsulfatase B	Sulfato de dermatan, Sulfato de condroitina 4
VII	Sly	Beta-glicoronidase	Sulfato de dermatan, Sulfato de heparan, Sulfato de condroitina 4, Sulfato de condroitina 6
IX	Natowicz	Hialuronidase	Ácido hialurônico

## 2.5 Aspectos clínicos e neurológicos

### 2.5.1 MPS I

A MPS I ocorre pela deficiência da enzima  $\alpha$ -L-iduronidase, codificada pelo gene *IDUA*. É dividida em três formas clínicas de acordo com o grau da deficiência enzimática: Hurler (MPS I-H) ou forma grave, Hurler-Scheie (MPS I-HS) ou forma intermediária e Scheie (MPS I-S) ou forma leve. As manifestações mais frequentes são: fácies peculiar, opacificação das córneas, macroglossia, perda auditiva progressiva, cardiopatia, infecções respiratórias de repetição, apneia obstrutiva durante o sono, hepatoesplenomegalia, hérnias inguinal e umbilical, disostose múltipla, limitação na movimentação das articulações, gibosidade e declínio cognitivo progressivo (19).

No fenótipo Hurler os sintomas surgem logo após o nascimento e a doença apresenta rápida progressão. Os pacientes não tratados geralmente não sobrevivem após os primeiros dez anos de vida devido a falência cardiorrespiratória. O fenótipo Hurler-Scheie apresenta as mesmas complicações clínicas, mas a velocidade de progressão é mais lenta, vindo os pacientes a falecer na segunda ou terceira década de vida. No fenótipo Scheie a expectativa de vida alcança a idade adulta. Os fenótipos não são distinguíveis bioquimicamente. As diferenças na gravidade da apresentação clínica ocorrem principalmente por diferenças entre as mutações que permitem atividade residual da enzima  $\alpha$ -L-iduronidase em alguns pacientes (20).

O atraso do desenvolvimento neuropsicomotor geralmente torna-se claro aos 18 meses de idade na forma grave da doença (MPS I H). Este atraso é seguido por um platô, e após os quatro anos de idade os pacientes evoluem com declínio intelectual, perda das habilidades de linguagem e distúrbios comportamentais (8, 20). A hidrocefalia comunicante também é frequente e pode estar associada com aumento da pressão intracraniana (PIC), o que acelera o prejuízo cognitivo.

O início dos sintomas neurológicos nos pacientes menos afetados clinicamente (MPS I HS e MPS I S) é variável, podendo ocorrer entre três e dez anos de idade. No fenótipo Scheie as funções intelectuais frequentemente permanecem intactas. Entretanto, crianças com a forma leve de MPS I podem não apresentar atraso do desenvolvimento na primeira infância e posteriormente exibir distúrbios de aprendizagem. Além disso, a progressão de sintomas oftalmológicos como opacidade corneana, glaucoma, degeneração retiniana e atrofia óptica, e/ou a perda auditiva por mecanismo sensorial ou de condução, podem influenciar negativamente as funções cognitivas (20, 21). A síndrome do túnel do carpo e os sinais de compressão medular cervical são outras manifestações neurológicas comuns nestes pacientes com sintomas sistêmicos mais brandos (3, 22).

### **2.5.2 MPS II**

A MPS II ou síndrome de Hunter ocorre por mutações no gene *IDS* que compromete a produção da enzima iduronato-2-sulfatase. Assim como na MPS I há o acúmulo de sulfato de dermatan e sulfato de heparan. Por este motivo, a apresentação clínica de ambas é semelhante, com fácies peculiar em graus variáveis,

hepatoesplenomegalia, obstrução de vias aéreas superiores, comprometimento cardíaco e pulmonar e deformidades articulares. Todavia, diferentemente dos pacientes com MPS I, não há opacificação das córneas nos pacientes com MPS II (23). Outros achados frequentes são: otites de repetição, perda auditiva progressiva que pode ser neurossensorial ou por alteração de condução, atrofia do nervo óptico, displasia retiniana, alterações dentárias, hipertrofia gengival, hérnias inguinal e umbilical, hirsutismo e manchas mongólicas (3).

Na forma grave da doença, o comprometimento neurológico e cardíaco pode reduzir a expectativa de vida para menos de dez anos de idade (24). Por outro lado, na forma atenuada já foi descrita sobrevivida além dos 70 anos de idade em indivíduos oligosintomáticos pertencentes a uma mesma família (25). A distinção entre as formas é clínica, pois o grau de deficiência enzimática é semelhante.

Considerando-se apenas as manifestações neurológicas, o fenótipo leve da MPS tipo II assemelha-se ao fenótipo Scheie da MPS I, assim como os pacientes com a forma grave da MPS II compartilham alterações cognitivas com os pacientes que possuem o fenótipo Hurler da MPS I (26). Contudo, o declínio neurológico caracterizado principalmente por alterações do comportamento e das funções intelectuais, ocorre por volta dos seis aos oito anos de idade nos pacientes mais graves (9). Nos pacientes com a forma atenuada da doença, o comprometimento intelectual pode ser mínimo ou nem mesmo estar presente (25).

Crises epilépticas usualmente tônico-clônicas também podem fazer parte do quadro clínico. A hidrocefalia comunicante é menos frequente do que na MPS I (9). A síndrome do túnel do carpo é comum, mesmo nas formas leves da doença. Nos pacientes com comprometimento cognitivo os sintomas por compressão do nervo mediano podem ser sutis e inespecíficos, tornando a suspeita clínica mais difícil. Outras manifestações neurológicas presentes nas duas formas de apresentação da MPS II são: compressão medular associada ou não com a mielopatia cervical e infarto cerebral por mecanismo cardioembólico (26).

### **2.5.3 MPS III**

A MPS III ou síndrome de Sanfilippo se divide em quatro subtipos (MPS III A, B, C e D), dependendo da deficiência enzimática. A apresentação clínica da MPS III



é única e se caracteriza por importante comprometimento das funções neurológicas e pouco envolvimento somático. Estas características são responsáveis pelo diagnóstico clínico tardio que frequentemente é observado neste tipo de MPS. Entretanto, apesar das variações fenotípicas entre os subtipos da MPS III ocorrerem em menor grau quando comparadas aos demais tipos de MPS, pode haver um espectro de apresentação atenuado até uma forma mais grave (3).

As alterações sistêmicas consistem em infecções recorrentes de vias aéreas nos primeiros anos de vida, discreta opacidade das córneas, sinófre, mãos em garra, visceromegalia leve, disostoses articulares com rigidez leve, hipertrofia do septo cardíaco e diarreia recorrente. A expectativa de vida para a maioria destes pacientes atinge a segunda ou terceira década de vida, porém alguns sobrevivem até a quinta ou sexta década (27).

As manifestações neurológicas iniciam-se entre os dois e seis anos de idade caracterizadas por deterioração rápida da sociabilidade e das funções adaptativas. Hiperatividade, tendências destrutivas e deficiência intelectual grave marcam a evolução da MPS III. Nas formas atenuadas, os pacientes podem permanecer ambulantes e comunicando-se verbalmente até a idade adulta. Contudo, os pacientes com formas graves tornam-se completamente dependentes a partir da adolescência. Outros sintomas prevalentes são: atraso da linguagem, agressividade, crises de choro e birra, distúrbios do sono, crises epiléticas e redução da acuidade auditiva (27).

#### **2.5.4 MPS IV**

Na MPS IV ou síndrome de Morquio duas mutações genéticas distintas nos genes *GALNS* e *GLB1* ocasionam respectivamente os subtipos A e B da doença. Ambas as formas apresentam manifestações clínicas semelhantes e caracterizam-se por displasia esquelética grave, baixa estatura e opacidade leve das córneas. Geralmente os primeiros sintomas são observados após o primeiro ano de vida e a sobrevida dificilmente ultrapassa a segunda ou terceira década de vida. Diferentemente dos outros tipos de MPS, os pacientes com MPS IV apresentam inteligência normal (28). Todavia, Davison e cols. identificaram um possível comprometimento cognitivo e alterações comportamentais previamente não descritas neste tipo de MPS (29).

O maior comprometimento neurológico ocorre pela instabilidade, estenose e mielopatia cervical. A luxação da articulação atlantoaxial devido à hipoplasia do odontóide (achado universal da MPS IV) e à frouxidão ligamentar é a maior causa de morbidade nestes pacientes. Evolutivamente, apresentam-se com tetraparesia lentamente progressiva, além de sinais de comprometimento dos sistemas sensoriais superficial e profundo (30).

### **2.5.5 MPS VI**

Na MPS VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy a apresentação clínica e a gravidade dos sintomas podem variar bastante. Os sinais típicos são: desaceleração do crescimento com deformidades esqueléticas e articulares, fácies peculiar com dismorfismos semelhantes à MPS tipo I e obstrução de vias aéreas superiores com infecções de repetição. Com a evolução da doença, os pacientes apresentam comprometimento cardíaco e pulmonar, limitações físicas importantes, além da perda auditiva e limitação visual por opacidade corneana e glaucoma. Duas formas de curso da doença são descritas: progressão lenta e progressão rápida. Na primeira, os pacientes sobrevivem até a quinta década de vida. Na forma rapidamente progressiva, os pacientes geralmente atingem a adolescência ou a terceira década de vida (31, 32).

A maioria dos pacientes com MPS VI apresenta inteligência normal, diferentemente da síndrome de Hurler e dos casos graves da síndrome de Hunter. Acredita-se que o fato de não haver depósitos de sulfato de heparan, como observado nas MPS I, II, III e VII, seja relevante na preservação das funções intelectuais. Porém, nos pacientes com MPS VI pode haver comprometimento do SNC com a progressão da doença. As manifestações neurológicas mais comumente observadas são: macrocefalia; hipoplasia do processo odontóide com instabilidade cervical, podendo ocorrer estenose do canal vertebral e compressão medular; crises epilépticas; hidrocefalia comunicante, podendo haver aumento da PIC e comprometimento do nervo óptico; síndrome do túnel do carpo (33, 34).

### **2.5.6 MPS VII**

A MPS tipo VII ou síndrome de Sly é o único tipo que pode se apresentar com disostose múltipla e dismorfismos desde o período neonatal. Além disso, alguns

pacientes podem exibir hidropsia fetal. A raridade desta síndrome pode ser justificada pelo fato de que em muitos casos ocorre o óbito fetal (35, 36). Os pacientes com MPS tipo VII apresentam-se semelhantes ao fenótipo da MPS I H: fácies peculiar, opacidade das córneas, hérnias inguinal e umbilical, visceromegalias, deformidades ósseas e comprometimento cognitivo (37). Desde seu relato inicial em 1973, três possíveis fenótipos têm sido descritos: a forma letal grave, a forma intermediária com visceromegalia leve e anomalias esqueléticas moderadas, e a forma leve com a manifestação de sintomas clínicos tardios e as funções intelectuais preservadas (3).

A despeito da grande variabilidade de apresentação clínica dos casos de MPS VII, o comprometimento neurológico parece estar restrito a um atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual em graus variados e, mais raramente, hidrocefalia (37–39).

### **2.5.7 MPS IX**

A MPS tipo IX ou síndrome de Natowicz foi descrita inicialmente em uma menina de 14 anos com baixa estatura, dismorfismo craniofacial leve, úvula bífida, fenda palatina, múltiplo comprometimento articular, nódulos periarticulares dolorosos e inteligência preservada (12). Em 2011, três outros pacientes de uma mesma família foram relatados apresentando comprometimento articular difuso e sinovite proliferativa (40). Nestes raros casos descritos na literatura, os sintomas estão predominantemente relacionados às articulações do esqueleto apendicular, sem comprometimento do sistema nervoso central ou periférico.

## **2.6 Neuropatologia**

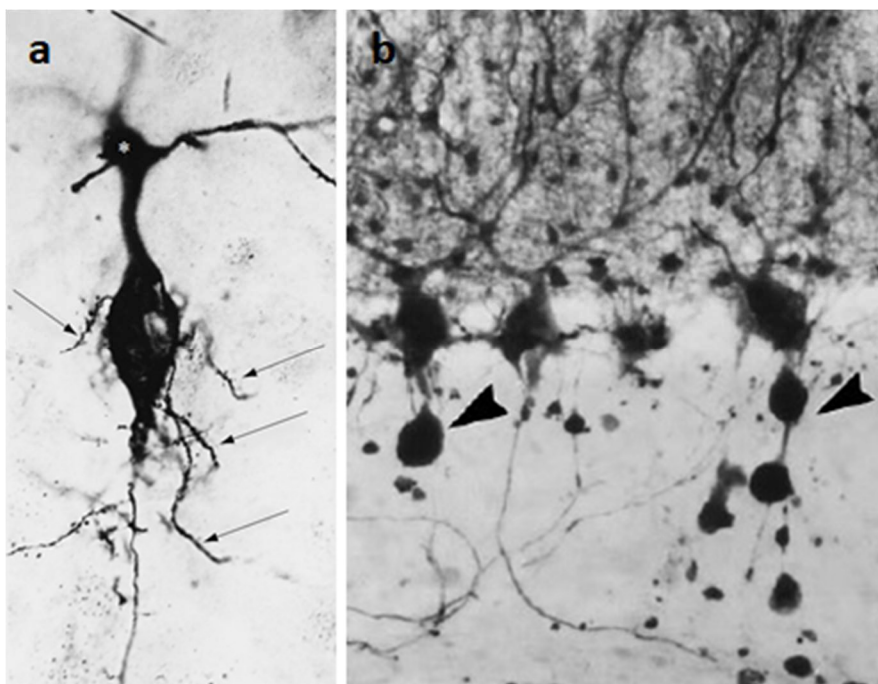
Embora o defeito enzimático primário nas MPS leve ao acúmulo de GAGs, o armazenamento secundário de gangliosídeos nos cérebros dos pacientes afetados foi postulado como um fator causal na neuropatologia (41), e de modo mais significativo em pacientes com MPS I H, II (forma grave) e III (A, B e D). Por exemplo, o acúmulo de gangliosídeo (GM2) tem sido associado à dendritogênese ectópica (Figura 1a), que altera a conectividade sináptica e a plasticidade dos neurônios (42). Além disso, o impacto secundário do armazenamento no sistema lisossômico pode modular a

reciclagem do receptor AMPA para o neurotransmissor glutamato, que também induz a dendritogênese ectópica (43). Estudos ultraestruturais sobre o tecido cerebral da MPS também demonstraram a formação de esferóides axonais (Figura 1b) e extensa vacuolização em neurônios, glia e células perivasculares em diferentes regiões do cérebro, com vesículas apresentando variação da morfologia dos compartimentos de armazenamento dos lipídios de acordo com o curso da doença (44–46).

O transporte de fatores de crescimento neuronal é crítico para a sobrevivência e função neuronal, e as alterações no tráfego vesicular têm sido implicadas na neuropatologia da MPS (43, 47). A redução da autofagia também parece estar envolvida na patogênese cerebral observada nas MPS (48). A presença de microglia ativada, níveis elevados de citocinas inflamatórias e estresse oxidativo sustentam um papel importante da inflamação na neuropatologia associada às MPS (49). Portanto, a autofagocitose, a apoptose, a inflamação e a neurotransmissão comprometida têm sido conjuntamente implicados na patologia devastadora associada às MPS.

Os principais achados macroscópicos são a marcada dilatação dos ventrículos laterais e a atrofia cerebral e cerebelar (50), os quais correspondem às alterações encontradas nos exames de neuroimagem.

**Figura nº 1** – Dendritogênese ectópica e distrofia neuroaxonal



(a) Dendritogênese ectópica (setas apontam para dendritos ectópicos que se originam de um meganeurito localizado abaixo do corpo de um neurônio piramidal cortical indicado pelo asterisco). (b) Distrofia neuroaxonal (pontas de flecha apontam para áreas de aumento focal e esférico da espessura dos axônios próximos da camada das células de Purkinje no cerebelo). FONTE: March et al, 1997 (51).

## 2.7 Diagnóstico

A triagem das MPS é realizada através da análise da excreção urinária dos GAGs, e posteriormente, por meio de ensaios enzimáticos específicos em cultura de fibroblastos ou leucócitos, é possível estabelecer o diagnóstico de um determinado tipo. A documentação da deficiência enzimática específica é fundamental para a confirmação da suspeita clínica (8). Embora não seja indispensável para o diagnóstico, a identificação do defeito genético serve como uma confirmação adicional. O estudo genético, combinado com os dados clínicos e a análise dos GAGs, pode eventualmente dispensar a confirmação enzimática para o diagnóstico do caso.

Geralmente, a partir da apresentação clínica inicial, podemos prever o tipo de MPS dos pacientes. Os pacientes com MPS tipo I, II e VII apresentam-se com síndrome dismórfica. Os pacientes com MPS tipo III em geral caracterizam-se por distúrbios comportamentais graves e comprometimento cognitivo. A MPS do tipo IV é predominantemente uma displasia esquelética, enquanto a MPS VI tem um forte componente esquelético e visceral, como as MPS I, II e VII, mas com inteligência preservada (31).

Diferentes mutações foram identificadas nos genes responsáveis pela síntese proteica das enzimas deficitárias específicas para cada fenótipo. Muitos pacientes são heterozigotos compostos para alelos raros, não sendo possível prever o fenótipo em relação a maioria das mutações. Entretanto, a análise molecular é importante para a identificação de portadores e para o aconselhamento genético. O diagnóstico pré-natal também é possível por meio das células do líquido amniótico ou biópsia das vilosidades coriônicas (52).

A dosagem de GAGs no líquido tem sido realizada com a finalidade de pesquisar marcadores inflamatórios e/ou demonstrar a eficácia de terapias que utilizam vetores virais recombinantes para reposição enzimática (53).

## **2.8 Neuroimagem**

Os estudos com RM aliados à avaliação clínica tornaram-se essenciais para a elucidação dos sinais e sintomas neurológicos nas MPS. Entretanto, nem sempre é possível estabelecer uma correlação entre as manifestações clínicas e os achados de neuroimagem (22). O exame de RM raramente é normal, evidenciando uma grande variedade de anormalidades que acometem as meninges, espaços subaracnóides, córtex cerebral, região subcortical, sistema ventricular e base do crânio. Os principais achados são: lesões na substância branca (LSB), espaços perivascularares dilatados (EPVD), atrofia cerebral, dilatação ventricular e estenose da junção craniocervical (JCC), além de alterações craniofaciais (54, 55). Alguns autores desenvolveram sistemas de escores para avaliar a gravidade das lesões cerebrais e da coluna vertebral dos pacientes com MPS, podendo auxiliar no monitoramento da progressão da doença e da resposta terapêutica (56–58).

Os pacientes com MPS estão entre os mais difíceis para a realização de estudos avançados de imagem por uma série de razões. Primeiramente, muitos deles são comprometidos intelectual e não muito cooperativos. Em segundo lugar, dificuldades com a via aérea são comuns, constituindo-se em um risco para a anestesia geral, agravado também pela instabilidade da coluna cervical (59). Quando a anestesia não é geral, as imagens são frequentemente prejudicadas pelos artefatos de movimento, principalmente nas crianças com menor idade. Por fim, os artefatos metálicos causados pelas hastes na coluna cervical podem comprometer consideravelmente a RM (57).

### **2.8.1 Lesões na substância branca**

As LSB caracterizam-se por sinal hiperintenso em relação ao líquido nas sequências obtidas com o tempo de repetição longo como T2 e FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery*). O hipersinal normalmente é bilateral e simétrico, principalmente na região periventricular (22, 58) (Figura 2).

A fisiopatologia destas lesões ainda não está estabelecida, sendo sugerida sua relação com o depósito de GAGs parcialmente degradados e gangliosídeos nos neurônios e astrócitos, levando a perda neuronal, gliose, mielinização tardia, e/ou desmielinização (60, 61). As LSB podem coalescer e se tornar maiores e mais difusas, simulando o padrão de envolvimento da leucodistrofia (62).

Nas MPS tipos I, II, III e VII, as LSB aparecem nos primeiros anos de vida e podem preceder o desenvolvimento de sintomas neurológicos. Nos pacientes com MPS IV ou VI, no entanto, essas lesões podem tornar-se aparentes apenas na segunda década de vida e geralmente são menos extensas (56, 60). Embora a correlação com os sintomas clínicos seja controversa (22, 63, 64), foi demonstrada uma associação positiva entre a extensão das LSB e a duração da doença (4). Em alguns pacientes foi descrita uma redução das LSB após transplante de medula óssea (TMO) (61, 65).

**Figura nº 2** – Ressonância magnética cerebral demonstrando lesões na substância branca periventriculares

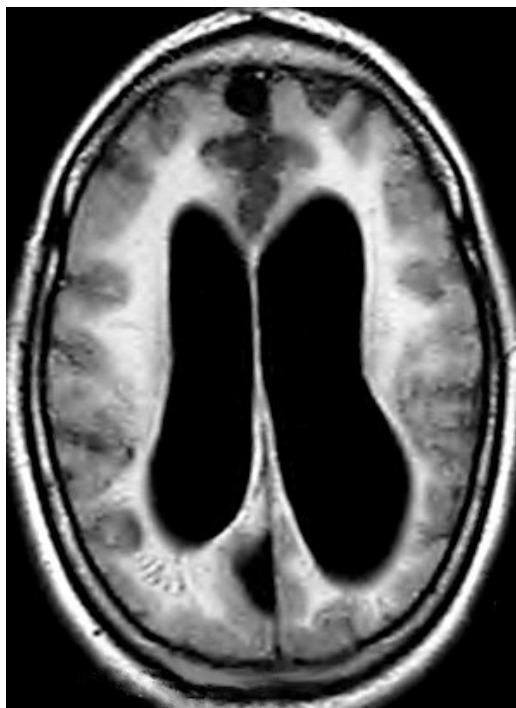


Imagem axial ponderada em FLAIR de um menino de 10 anos com MPS II forma grave.  
FONTE: próprio autor.

### **2.8.2 Espaços perivasculares dilatados**

Os EPVD ou de Virchow-Robin possuem intensidade do sinal semelhante ao líquido em todas as sequências e não sofrem realce pelo gadolínio, ocorrendo principalmente na substância branca periventricular, corpo caloso, núcleos da base, substância branca subcortical e tálamo, e mais raramente, no tronco cerebral e cerebelo (54–56, 66). Podem ser císticos ou cribiformes (aparência em “favo de mel”) e apresentam uma orientação perpendicular ao eixo longo do corpo caloso (56). O tamanho é variável, podendo ultrapassar 1cm de diâmetro (22) (Figura 3).

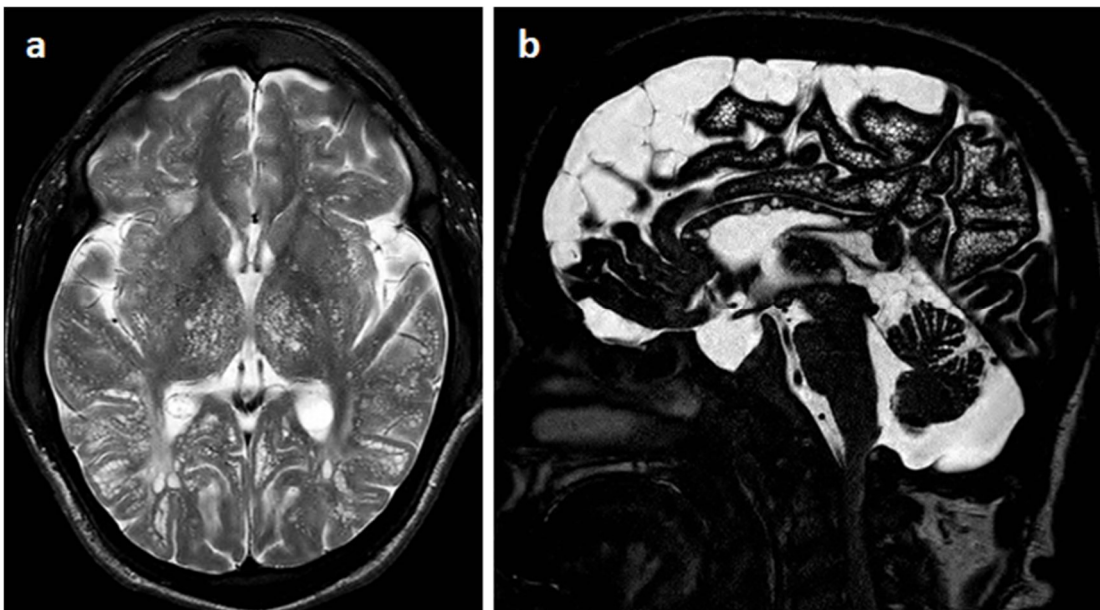
Os EPVD podem ser encontrados em diversas patologias e também em indivíduos hígidos, sendo apontados como vias de drenagem para o fluido intersticial além de possuírem um significado imunológico (67). Além disso, EPVD e LSB não necessariamente ocorrem em combinação (63). Nas MPS, a patogênese da dilatação



dos espaços perivasculares é atribuída ao acúmulo de GAGs ao redor dos vasos (68) e à deficiência da absorção líquórica causada pelo depósito de GAGs nas leptomeninges, tornando os espaços perivasculares distendidos com uma mistura de fluido intersticial, líquido e GAGs (22). Por isso, poderiam representar um marcador inicial da circulação anormal de líquido.

Geralmente, os EPVD são mais acentuados nos pacientes com MPS I e II, mas também foram descritos nas MPS do tipo IIIA, IIIB e VI (54). Não foi encontrada correlação entre os EPVD e o grau de retardo mental em pacientes com MPS (56, 63). Seto et al descreveu a redução das alterações cribiformes na RM de dois pacientes após TMO (61).

**Figura nº 3** – Ressonância magnética cerebral demonstrando espaços perivasculares dilatados



Paciente masculino de 20 anos com MPS II forma atenuada. (a) Imagem axial em T2 com espaços perivasculares dilatados (EPVD) cribiformes no tálamo e na substância branca subcortical. (b) Imagem sagital em T2 com EPVD no corpo caloso e na substância branca subcortical. FONTE: próprio autor.

### 2.8.3 Atrofia cerebral

A atrofia cerebral caracteriza-se pelo alargamento de sulcos, fissuras e espaços subaracnóides (55–57). É predominantemente cortical e difusa (61), acometendo mais gravemente as regiões frontal e parietal, e por vezes de forma assimétrica (22, 64) (Figura 4). A sua mensuração é subjetiva e pode apresentar alta variabilidade, pois o aumento dos sulcos também pode ocorrer devido ao maior acúmulo de líquido e não por redução da espessura do giro ou do córtex adjacente.

Provavelmente, a atrofia cerebral e a gliose resultam da morte neuronal, da perda de mielina e da isquemia tecidual induzidas pelo acúmulo de GAGs intracelular e nos vasos sanguíneos (55, 56). Outras alterações etiopatogênicas como a ativação microglial, dendritogênese ectópica e distrofia neuroaxonal também foram propostas (45, 49). Por esta razão, a atrofia cerebral é considerada um marcador da perda neuronal (4).

A atrofia cerebral é um dos achados mais prevalentes nos pacientes com MPS, principalmente nos tipos I, II, III e VII, tornando-se visível nos primeiros anos de vida. Os pacientes com MPS VI não apresentam sinais de atrofia até a segunda década de vida (54, 55). A relação entre manifestações clínicas ou duração da doença e gravidade das alterações atróficas apresenta resultados conflitantes em diferentes estudos (22, 58, 63, 64).

**Figura nº 4** – Ressonância magnética cerebral demonstrando atrofia cerebral cortical difusa



Imagem axial ponderada em T1 de um menino de 9 anos com MPS IIIB. FONTE: próprio autor.

#### **2.8.4 Dilatação ventricular**

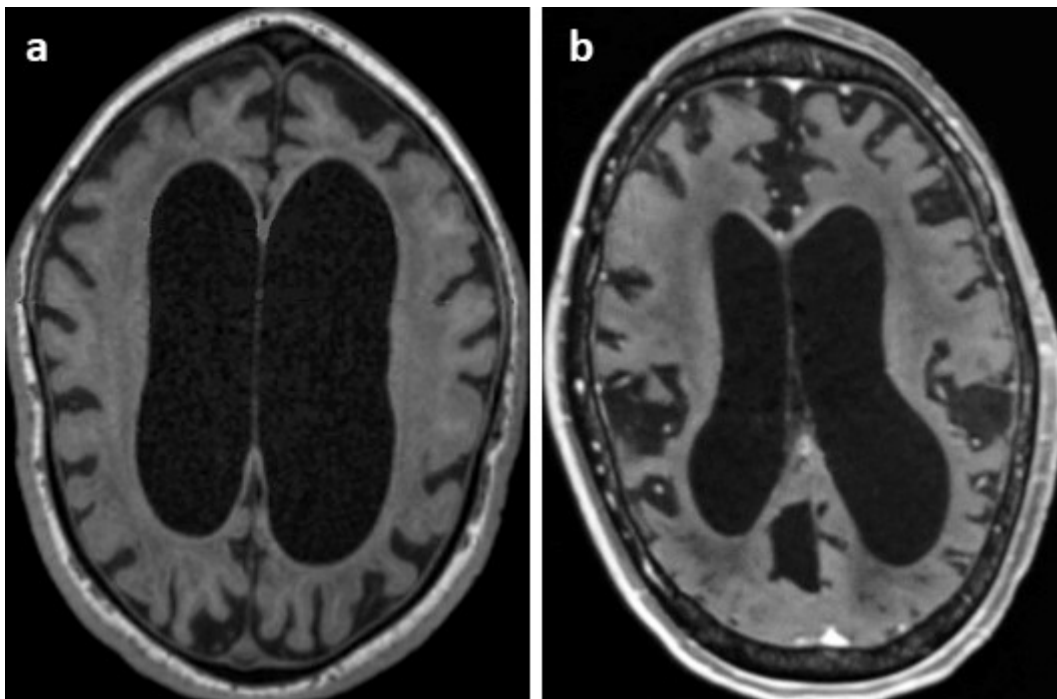
A dilatação ventricular pode ser consequência tanto da atrofia cerebral quanto da expansão do volume líquido ou hidrocefalia, o que torna a diferenciação um desafio diagnóstico. Além disso, ambas podem coexistir em pacientes com MPS, e também em associação com o aumento dos espaços subaracnóides. Soma-se ainda a dificuldade em distinguir a transudaçãoependimária devido à redução da reabsorção do líquido das LSB periventriculares (56–58). Por estas razões, a atrofia cerebral e a hidrocefalia já foram consideradas uma entidade única (58) (Figura 5).

A hidrocefalia nas MPS é do tipo comunicante, estando os ventrículos laterais e o terceiro ventrículo usualmente envolvidos (54). A etiologia é atribuída a dois mecanismos diferentes que diminuem a absorção líquórica: o acúmulo de GAGs causa um espessamento das meninges e obstrui as granulações de Pacchioni nas

vilosidades aracnoides (5, 22); a disostose da base do crânio diminui a drenagem venosa resultando em hipertensão venosa cortical (64).

A ventriculomegalia usualmente progride de forma lenta e é tipicamente mais comum e mais pronunciada em pacientes com MPS I e II, e menos frequente nas MPS tipos III, IV e VI (54).

**Figura nº 5** – Ressonância magnética cerebral demonstrando dilatação ventricular



Imagens axiais de ponderadas em T1: **(a)** Hidrocefalia em uma menina de 9 anos com MPS I forma grave (síndrome de Hurler). **(b)** Dilatação ventricular e atrofia cerebral em um menino de 9 anos com MPS II forma grave. FONTE: próprio autor.

### 2.8.5 Estenose craniocervical

A estenose do canal vertebral ocorre frequentemente ao nível da junção atlanto-axial, estando associada ou não a compressão medular, e pode ser o primeiro sinal que conduz ao diagnóstico da doença (69). Na RM evidencia-se o processo odontóide displásico circundado por uma massa de tecidos moles, a qual é geralmente

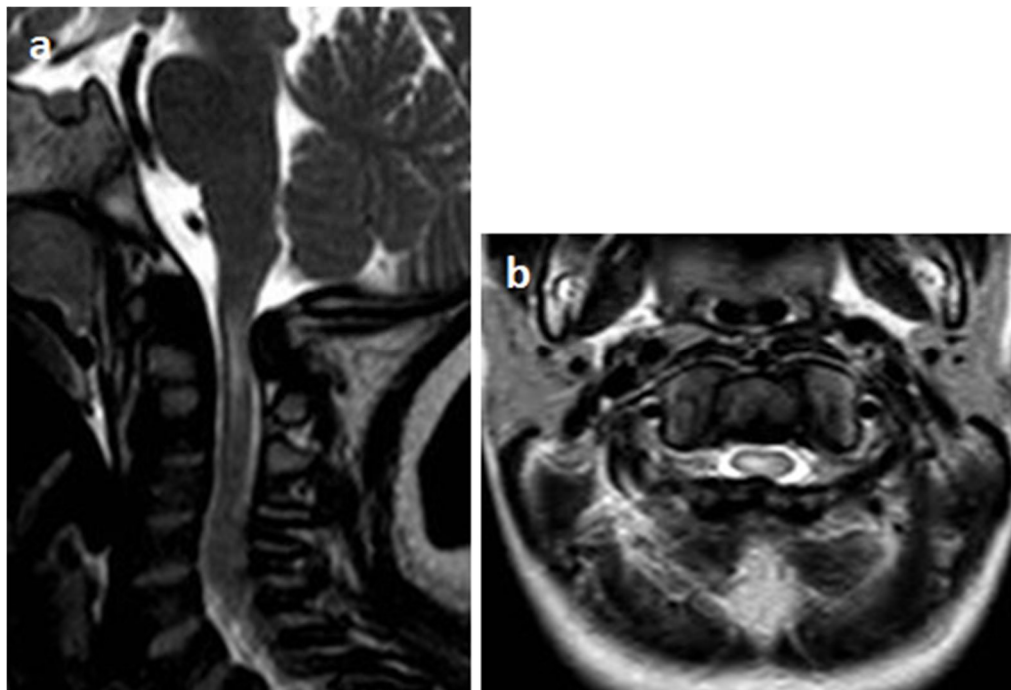
é iso ou hipointensa nas imagens ponderadas em T1 e hipointensa nas imagens ponderadas em T2 (54), e relacionada à fibrocartilagem não ossificada e osteíte reativa (55). O apagamento do sinal do líquido ao redor da medula nas imagens ponderadas em T2 é útil para avaliar o estreitamento do espaço entre a medula espinhal e a dura-máter (57). A presença de mielopatia é caracterizada por intensidade de sinal anormal na medula espinhal, podendo acometer também a região toracolombar (54, 70) (Figura 6). A obtenção de imagens em flexão e extensão pode ser necessária para melhor caracterizar a instabilidade atlanto-axial (57). Outras alterações como a clássica platispondilia com a projeção anteroinferior em forma de projétil ou em “bico” do corpo vertebral, e a degeneração discal, contribuem para a alta prevalência de estenose do canal nestes pacientes (68, 71).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos com a compressão medular cervical são: espessamento dural e dos ligamentos paraespinhais devido ao depósito de GAGs (69, 72), displasia do odontóide e lassidão do ligamento transversos de C1 (atlas) levando a instabilidade atlanto-axial (subluxação C1–C2), além da hipertrofia do ligamento amarelo e invaginação do arco posterior de C1 (55, 69, 73).

As principais manifestações clínicas associadas à estenose da JCC variam de intolerância ao exercício e fraqueza dos membros inferiores a para ou tetraparesia espástica, distúrbios sensitivos, retenção urinária e insuficiência respiratória (58, 74). Os sinais e sintomas da mielopatia podem não ter correlação com o grau de compressão medular, uma vez que o déficit neurológico geralmente é menor do que o sugerido pela RM (74). Para reduzir a subjetividade da avaliação e embasar a decisão terapêutica, alguns autores propuseram escalas de avaliação com critérios definidos e reprodutíveis, usando aspectos de imagem de RM, exame clínico neurológico e potencial evocado somato-sensitivo (75, 76).

A estenose do canal vertebral e a compressão medular são achados frequentes e importantes nos pacientes com MPS IV e VI, podendo também ser encontradas em pacientes com MPS I e, menos frequentemente, em pacientes com MPS II, III e VII (54). Alguns estudos descrevem uma correção da displasia do odontóide após TMO (77, 78).

**Figura nº 6** – Ressonância magnética da transição craniocervical demonstrando compressão medular



Imagens ponderadas em T2 de uma menina de 7 anos com MPS IVA. (a) Sagital: estenose da junção craniocervical, luxação C1–C2 e hipersinal medular em C1–C2. (b) Axial: aumento do volume de partes moles com compressão posterior e hipersinal medular em C1–C2. FONTE: próprio autor.

## 2.9 Tratamento

A maioria das terapias para MPS são direcionadas para o tratamento de complicações e não são específicas para a anormalidade subjacente, como por exemplo, o manejo cirúrgico da compressão medular e da hidrocefalia. A terapêutica de suporte ou sintomática pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.

As terapias específicas, como a reposição enzimática (TRE) ou o transplante de células hematopoiéticas, podem alterar a história natural destas doenças (79, 80). A escolha da terapia depende do tipo de MPS e da gravidade da doença no paciente específico. Acredita-se que o sucesso dessas estratégias terapêuticas dependa da

intervenção precoce, antes que o dano celular seja irreversível. Contudo, apesar destes tratamentos, as MPS são doenças incapacitantes que levam à redução da expectativa de vida.

A TRE endovenosa vem sendo utilizada com infusões de laronidade para MPS I, idursulfase para MPS II, elosulfase alfa para MPS IVA e galsulfase para MPS VI. As indicações variam de acordo com as MPS, mas geralmente a TRE é usada em pacientes com doença moderada a grave. Estudos em fase inicial para MPS IIIB com reposição enzimática por via endovenosa ou intracerebroventricular estão em andamento. A terapia intratecal continua a ser experimental (81).

O transplante de células hematopoiéticas é o tratamento de escolha para pacientes com idade inferior a 2 anos e MPS I H (82), sendo menos comumente realizado nas formas atenuadas das MPS I e II, e nas MPS VI e VII (83, 84). A terapia gênica vem sendo ativamente explorada.

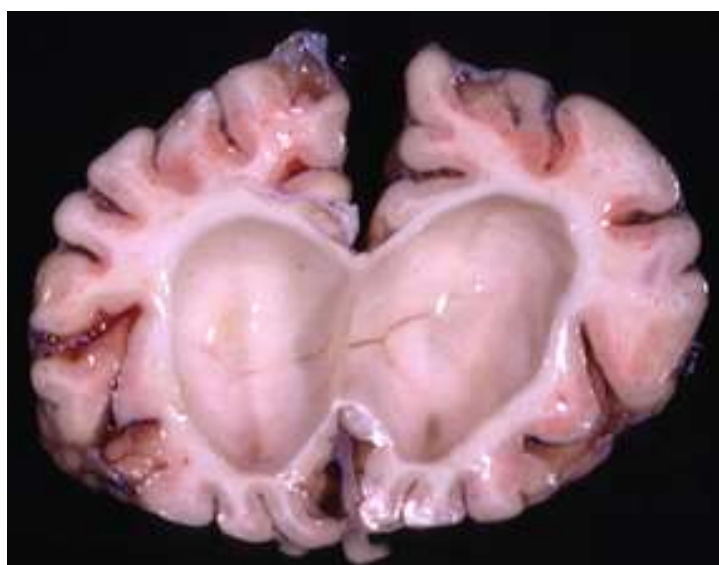
## **2.10 Hidrocefalia**

A hidrocefalia é definida como uma distensão ativa do sistema ventricular do cérebro resultante da passagem inadequada de líquido do seu ponto de produção dentro dos ventrículos cerebrais até seu ponto de absorção na circulação sistêmica (85). A magnitude da dilatação ventricular, o tempo de instalação e o nível de PIC atingido dependem do local e do grau da obstrução ao fluxo liquórico. A hidrocefalia é comunicante quando resulta da interrupção da circulação liquórica no espaço subaracnóide ou da deficiência de absorção do líquido. Já a hidrocefalia não comunicante ocorre devido ao bloqueio do fluxo liquórico no interior do sistema ventricular. Segundo Rekate, cada local de obstrução potencial deveria representar um subtipo específico de hidrocefalia (85).

Em 1975 Fowler e cols. descreveram a presença de leptomeninges surpreendentemente espessadas nas investigações pós-morte de uma criança de 7 anos com MPS II que apresentava hidrocefalia (5). A detecção do armazenamento de GAGs e macrófagos PAS-positivos nas leptomeninges forneceu suporte para a hipótese de que a obstrução das granulações aracnóides e consequente deficiência

de reabsorção do líquido pode levar ao desenvolvimento de hidrocefalia na MPS do tipo II (6) (Figura 7). Em 2007 foi sugerido que a obstrução de veias cerebrais e consequente redução da drenagem venosa decorrente das anormalidades da base do crânio, resultando em hipertensão venosa, poderia ser uma potencial causa para a hidrocefalia nas MPS (4). Entretanto, esta hipótese nunca foi pesquisada.

**Figura nº 7** – Espessamento da membrana aracnóide na MPS associado à hidrocefalia comunicante



FONTE: Agamanolis, 2015 (86).

A hidrocefalia comunicante frequentemente é encontrada nas MPS tipos I, II, III, VI e VII (5, 38, 87–95). Nas MPS do tipo III, a ventriculomegalia mais comumente ocorre devido à atrofia cerebral nos estágios tardios da doença. Segundo Seto e cols., a ventriculomegalia acentuada é encontrada nas formas graves das MPS tipo I (síndrome de Hurler) e II (61). Já na forma atenuada da MPS tipo II, a ventriculomegalia é maior nos pacientes mais velhos (68). Em outro estudo envolvendo pacientes com MPS tipo II, houve uma correlação altamente significativa entre a forma grave e o grau de dilatação do terceiro ventrículo (58). Estudos mais recentes descreveram uma correlação entre o grau de dilatação ventricular e a



presença de déficit cognitivo ao analisarem pacientes com MPS tipo I, II e III (3, 64, 96). Watts e cols. demonstraram através de tomografia computadorizada que o estágio na evolução das MPS em que a hidrocefalia se desenvolve é altamente variável (97).

A hidrocefalia pode progredir lentamente ao longo de muitos anos, porém nos pacientes com síndrome de Hurler e forma grave da síndrome de Hunter a hidrocefalia usualmente se apresenta com elevação da PIC, podendo ser a causa do declínio acelerado do desenvolvimento em alguns pacientes (3, 88). Na MPS tipo VI também pode ocorrer sinais de aumento da PIC como a rápida deterioração visual devido à dilatação da bainha e compressão do nervo óptico (92–94), progredindo para a atrofia óptica (98). Além da hidrocefalia, outra condição associada a perda visual progressiva e aumento da PIC nas mucopolissacaridoses é o pseudotumor cerebral (93, 99). Apesar do seu mecanismo presumivelmente também estar relacionado com a obstrução das granulações aracnóides pelo depósito de GAGs, não ocorre a ventriculomegalia.

Alguns fatores dificultam o diagnóstico de hidrocefalia em pacientes com MPS. Primeiramente, a esperada piora neurológica gradual em um paciente com o fenótipo grave, pode ocultar a deterioração causada pela hidrocefalia (58). Em segundo lugar, sintomas típicos como cefaléia matinal e vômitos raramente estão presentes (32, 57). Também o papiledema não é um sinal confiável, pois pode estar presente mesmo na ausência de aumento da PIC, em virtude do depósito de GAGs dentro da esclera (100). Finalmente, os cornos frontais e occipitais dos ventrículos laterais e também o terceiro ventrículo estão dilatados tanto nos pacientes com hidrocefalia quanto naqueles que apresentam somente atrofia cerebral. Portanto, a ausência de marcadores confiáveis para o diagnóstico de hidrocefalia nas MPS pode facilmente levar a um tratamento cirúrgico tardio ou inapropriado.

Como resultado da expansão dos espaços liquóricos, a macrocefalia é um achado comum dos pacientes com MPS, sendo recomendado o acompanhamento precoce e contínuo do crescimento do crânio e a utilização de exames de neuroimagem quando for observado um crescimento rápido (89). A hidrocefalia também pode se manifestar através de mudanças comportamentais progressivas, tendo sido sugerido como causa o aumento intermitente da PIC (91). O método

preferencial para avaliar hipertensão intracraniana é a punção lombar com medida da pressão de abertura líquórica. Avery e cols. analisaram a pressão de abertura de 197 indivíduos entre 1 e 18 anos de idade e sem patologia evidente, e encontraram um valor médio de 19.6 cm H<sub>2</sub>O, sendo os valores dos percentis 10/90, respectivamente de 11.5 e 28 cm H<sub>2</sub>O (101). Baseados nestes resultados, os autores sugerem que se deva considerar anormal uma pressão de abertura > 28 cm H<sub>2</sub>O, ao invés do valor anteriormente estabelecido de 20 cm H<sub>2</sub>O (102). Recentemente, um estudo realizado em crianças com MPS I-H e idade entre 6 e 30 meses, evidenciou uma pressão de abertura média de 24.6 cm H<sub>2</sub>O (intervalo 14–37 cm H<sub>2</sub>O), ou seja, significativamente elevada (53). A monitorização contínua da pressão intracraniana raramente é utilizada (93), o que se deve provavelmente ao elevado risco anestésico e aos distúrbios comportamentais verificados nestes pacientes.

Uma vez documentado o aumento da PIC, o implante de uma derivação ventriculoperitoneal (DVP) pode diminuir a irritabilidade e a sonolência, melhorar a performance motora (88, 89), ou ainda, prevenir a atrofia óptica e a perda visual em alguns pacientes (92–94). Robertson e cols. descreveram a diminuição da agitação pronunciada e da hiperatividade após derivação ventricular ou lombar em 6 pacientes com MPS III, mesmo sem a presença de sinais de aumento da PIC (91). Entretanto, a evidência científica limita-se a relatos ou séries de casos (Tabela 3).

**Tabela 3** – Revisão de estudos sobre hidrocefalia nas mucopolissacaridoses

Autor	Ano	Delineamento	Tipo de MPS	Amostra	Cirurgia	Complicações do <i>shunt</i>	Evolução pós-operatória
Goldberg et al	1970	Relato de caso	VI	1	DVJ	Não	Resolução do papiledema
Kennedy et al	1970	Relato de caso	I-H	1	DVP	Mau funcionamento	Óbito por HIC e BCP aspirativa
Fowler et al	1975	Série de casos	I-H, II e III	6	Não	---	---
Yatziv e Epstein	1977	Relato de caso	II	1	DVP	Não	Melhora do desenvolvimento motor
Watts et al	1981	Série de casos	I-H, II e IIIB	5*	DVA	Coleção subdural em 1 paciente	Resolução da hidrocefalia em 2 pacientes
Hoyme et al	1981	Relato de caso	VII	1	DVP	Não	Prosseguiu com atraso leve do desenvolvimento
Shinnar et al	1982	Relato de caso	I-H	2	DVP	Infecção em 1 paciente e outro com mau funcionamento	Melhora da irritabilidade e do controle motor em ambos
Stöckler et al	1993	Relato de caso	I-H**	1	DVP	Não	Óbito por HIC
Sheridan e Jonhston	1994	Relato de caso	VI	1	DLP → DVP	Hipotensão líquórica transitória	Resolução da diplopia e do papiledema
Schwartz et al	1998	Relato de caso	VI	1	DVP	Não	Melhora da cefaléia e da acuidade visual e resolução do papiledema
Robertson et al	1998	Série de casos	IIIA e IIIB	6†	DVP, DVA e DLP	Mau funcionamento em 1 paciente e outro com infecção	Melhora dos distúrbios comportamentais em 5 pacientes
Vougioukas et al	2001	Relato de caso	VI	1	DVP	Não	Melhora da cefaléia e da sonolência
Aliabadi et al	2010	Série de casos	I, II e III	13	DVP	Mau funcionamento, infecção e hemorragia‡	Não descrita, exceto 1 óbito devido a hemorragia intracerebral
Gupta et al	2012	Relato de caso	I-H	2	DVP	Não descritas	Não descrita
Silva Neto et al	2013	Relato de caso	VI	1	TVE	Não	Melhora dos sintomas de HIC

DVJ: derivação ventriculojugular; DVP: derivação ventriculoperitoneal; DVA: derivação ventrículoatrial; DLP: derivação lomboperitoneal; TVE: terceiro ventriculostomia endoscópica. HIC: hipertensão intracraniana

\*: dois pacientes (2/5) foram submetidos a DVA (ambos com MPS I-H); \*\*: hidrocefalia secundária à tumor da fossa posterior; †: um paciente (1/6) não apresentava hidrocefalia; ‡: nove pacientes (9/13) apresentaram complicações

Não se conhece o grau de contribuição da hidrocefalia para a degeneração neurológica em pacientes com MPS (3), contudo, o aumento crônico da pressão intraventricular é uma importante causa de morbidade nas MPS. Nesse sentido, quando a funcionalidade global se encontra relativamente preservada, a derivação liquórica é algumas vezes indicada para melhorar a qualidade de vida destes pacientes (97). Muenzer e cols. consideram a cirurgia de derivação ventricular naqueles pacientes com evidência de dilatação ventricular progressiva na RM e/ou pressão liquórica > 25–30 cm H<sub>2</sub>O (103). Na maior série de casos de hidrocefalia tratada cirurgicamente em pacientes com MPS, os critérios utilizados para a DVP foram a presença de ventriculomegalia associada a sinais clínicos de hipertensão intracraniana ou a uma pressão liquórica lombar > 20 cm H<sub>2</sub>O (90).

Apesar da DVP ser considerada o tratamento de escolha para a hidrocefalia comunicante nas MPS, não existe um protocolo estabelecido para auxiliar na seleção dos pacientes que deveriam ser submetidos à colocação de uma derivação ventricular, sendo, portanto, uma decisão clínica difícil e individualizada. Na prática diária, os achados de imagem são correlacionados com os dados clínicos, punção lombar ou ambos para avaliar a presença de aumento da PIC. Na presença de deterioração neurológica recente ou sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, geralmente é indicada a colocação de uma derivação liquórica. Aliabadi e cols. sugerem que uma vez que a cirurgia seja necessária, deveria ser realizada antes do TMO, em virtude do menor risco de complicações hemorrágicas (90). Como acontece com outras formas de tratamento sintomático, as vantagens deste procedimento irão depender do reconhecimento precoce da hidrocefalia.

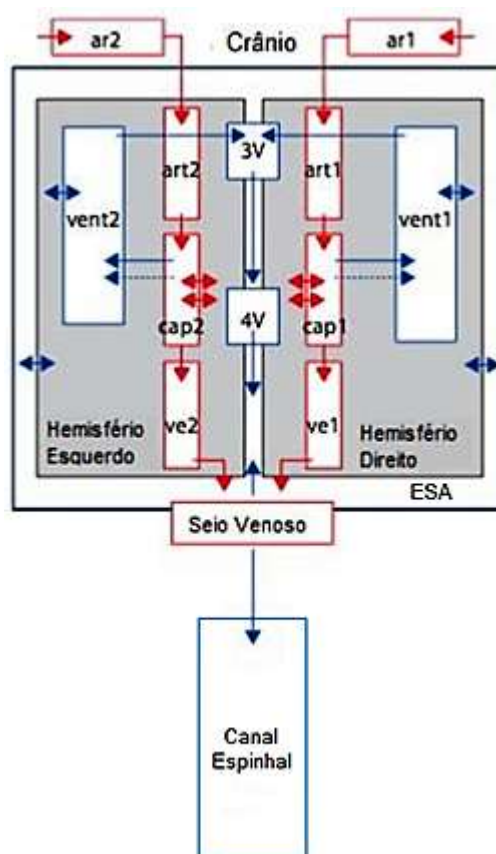
Outras complicações usualmente associadas a derivação liquórica também foram descritas nas MPS, como obstrução mecânica e infecção (88, 90, 91). Nos pacientes com MPS VI que apresentam uma boa performance intelectual, estas complicações podem levar a deterioração cognitiva (104). Ainda na MPS tipo VI, a colocação de uma derivação ventriculoatrial deve ser evitada, pois a presença de doença cardíaca é relativamente comum (105). Portanto, uma vez que os índices de sucesso cirúrgico são variáveis e as complicações são comuns há necessidade de estudos com grupos controle, aumentando a objetividade da avaliação pré e pós-operatória, e visando esclarecer as dúvidas sobre a utilidade da derivação liquórica.

A terceiroventriculostomia endoscópica pode ser considerada uma alternativa terapêutica quando a hidrocefalia estiver associada à obstrução do quarto ventrículo e compressão medular na JCC, conforme previamente relatado em uma paciente de 12 anos com MPS VI que obteve significativa redução dos sintomas de hipertensão intracraniana (104).

### **2.11 Medida do fluxo liquórico aqueductal**

A circulação liquórica apresenta dois movimentos: o fluxo constante dos ventrículos para os espaços subaracnóides e, depois, para as vilosidades aracnóides sobre a convexidade cerebral, e o fluxo pulsátil sobreposto a esse movimento. O movimento pulsátil do líquido é devido à expansão da vasculatura cerebral em cada ciclo cardíaco. Durante a sístole, o cérebro recebe 20% do débito cardíaco e à medida que o sangue flui para as artérias, arteríolas e sistema capilar intracranianos, ocorre uma expansão vascular e o volume intracraniano aumenta, forçando o fluxo craniocaudal de líquido e para fora do sistema ventricular em direção ao espaço subaracnóide espinhal. Durante a diástole, a saída de sangue diminui o volume intracraniano e promove o fluxo liquórico caudocranial (106) (Figura 8). Esta dinâmica ação recíproca regulada pela expansão cerebral para controlar o equilíbrio da PIC, é também chamada de doutrina de Monro-Kellie modificada (107).

**Figura nº 8** – Esquema representando o movimento pulsátil do líquido

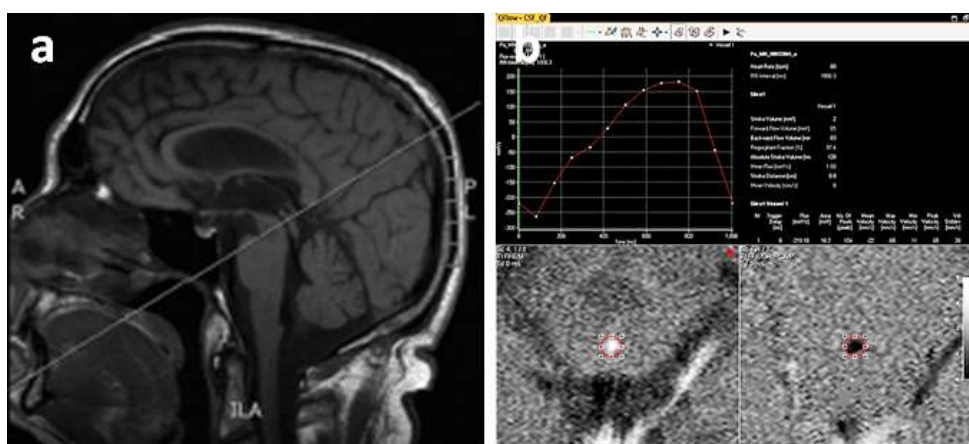


O movimento pulsátil do líquido ocorre devido à expansão da vasculatura cerebral em cada ciclo cardíaco. O sistema liquórico é composto pelos ventrículos laterais (vent1 e vent2), terceiro (3V) e quarto ventrículos (4V), espaço subaracnóide (ESA) e canal espinhal. Os principais componentes da circulação sanguínea são as artérias (ar), arteríolas (art), capilares (cap), veias (ve) e seio venoso. FONTE: Penn e Linninger, 2009 (106).

A RM por contraste de fase pode exibir este movimento pulsátil do líquido de forma não invasiva. Esta técnica sensibiliza as imagens de RM para mudanças de velocidade em uma direção específica, ao cancelar sinais de prótons estacionários e de movimento em outras direções (108). A quantificação do fluxo liquórico inicia com a seleção de um plano transversal perpendicular ao aqueduto de Sylvius (Figura 9a). Uma região de interesse é desenhada em torno do aqueduto e copiada para todas as fases cardíacas. Ao sincronizar a aquisição com o ciclo cardíaco, a série de imagens

geradas contém informações de velocidade que podem ser mapeadas para as fases do batimento cardíaco. A partir disto, a velocidade pode ser plotada como uma função do ciclo cardíaco, permitindo calcular vários parâmetros como: volume total e volume resultante do fluxo liquórico, velocidade média e de pico sistólico ou diastólico (109) (Figura 9b).

**Figura nº 9** – Etapas da medida do fluxo liquórico aquedutal



(a) Posicionamento da secção perpendicular ao aqueduto cerebral para estudo do fluxo liquórico através da RM por contraste de fase. (b) O aqueduto é identificado e a região circular de interesse é definida. As imagens mostram o fluxo aquedutal descendente durante a sístole (branco) e ascendente durante a diástole (preto), a curva de fluxo e os resultados. FONTE: Bradley, 2015 (110).

As alterações da hidrodinâmica liquórica nas hidrocefalias obstrutivas e não obstrutivas têm sido amplamente analisadas usando imagens de RM por contraste de fase (108, 111–118). Na hidrocefalia de pressão normal idiopática (HPNI), uma forma crônica de hidrocefalia comunicante prevalente em idosos e que de forma semelhante às MPS apresenta difícil distinção com a atrofia na neuroimagem, a RM por contraste de fase pode ser útil na seleção de pacientes para a derivação ventricular (112–114, 116). De fato, o aumento do fluxo liquórico através do aqueduto tem sido sugerido

como um bom marcador para hidrocefalia, uma vez que não é visto na presença de atrofia cerebral (116, 119).

No contexto do fluxo de líquido aquedutal, o termo volume de *stroke* representa a média da quantidade de líquido que flui através do aqueduto na direção craniocaudal durante a sístole com a quantidade de líquido que flui através do aqueduto na direção oposta durante a diástole em um ciclo cardíaco. O estudo de Bradley e cols. foi pioneiro em identificar um valor de corte para o volume de *stroke*, equivalente a 42  $\mu\text{L}$ , em que a possibilidade de resposta positiva do paciente à DVP fosse maior (116). Um valor normal de volume de *stroke* entre 30 e 50  $\mu\text{L}$  tem sido bem documentado (119–122). Estudos sobre o fluxo de LCR na hidrocefalia secundária às alterações da PIC demonstradas pelo monitoramento invasivo, encontraram um fluxo aquedutal pulsátil aumentado em até dez vezes em comparação com controles saudáveis, reforçando a sua utilização como critério para o diagnóstico de HPNI e para a tomada de decisão terapêutica (113, 116, 117, 120, 121, 123, 124).

A seleção de pacientes com hidrocefalia para o tratamento cirúrgico por um método não invasivo certamente seria preferível, desde que não seja inferior aos métodos invasivos em termos de desfecho global dos pacientes. No entanto, a validade clínica da análise do fluxo de líquido através da RM por contraste de fase permanece limitada (109), devido à grande variação dos valores observados em indivíduos normais (125–128). Estas diferenças obtidas podem estar relacionadas com as variações entre equipamentos, técnica de aquisição e parâmetros utilizados (110, 119). Para que o volume de *stroke* possa ser usado para diagnosticar fluxo líquido hiperdinâmico, um marcador que alguns pesquisadores defendem como indicativo de resposta à derivação líquórica na hidrocefalia comunicante (116, 129, 130), um valor basal do volume de *stroke* em indivíduos normais deve primeiro ser determinado. Após, usando a mesma técnica no mesmo aparelho de RM, um volume de *stroke* duas vezes o valor normal deve ser encontrado para correlacionar com a responsividade à cirurgia de DVP (131).

Com o objetivo de oferecer um método rápido e reprodutível para a extração do movimento oscilatório do líquido, Balédent e cols. desenvolveram um algoritmo de segmentação semiautomática para análise volumétrica do fluxo líquido na prática clínica (132). A relação estabelecida entre a pulsação ventricular e as curvas de fluxo



arterial e venosa durante o ciclo cardíaco demonstraram que as oscilações do líquido através do aqueduto parecem depender diretamente do escoamento de líquido da cavidade craniana, resultando tanto do influxo arterial quanto da complacência da cavidade cranioespinal (Figura 10). Diversos estudos seguintes utilizaram este mesmo *software* para processamento das imagens (119, 133–137). Outras aplicações clínicas da RM por contraste de fase incluem a avaliação de cistos aracnóides e seringomiélicos, malformação de Chiari tipo I, além do funcionamento das intervenções cirúrgicas como a terceiroventriculostomia endoscópica e a DVP (138).

**Figura nº 10** – Expansão arterial e cerebral durante a sístole

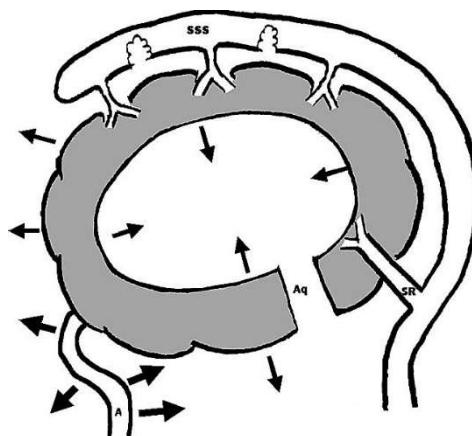
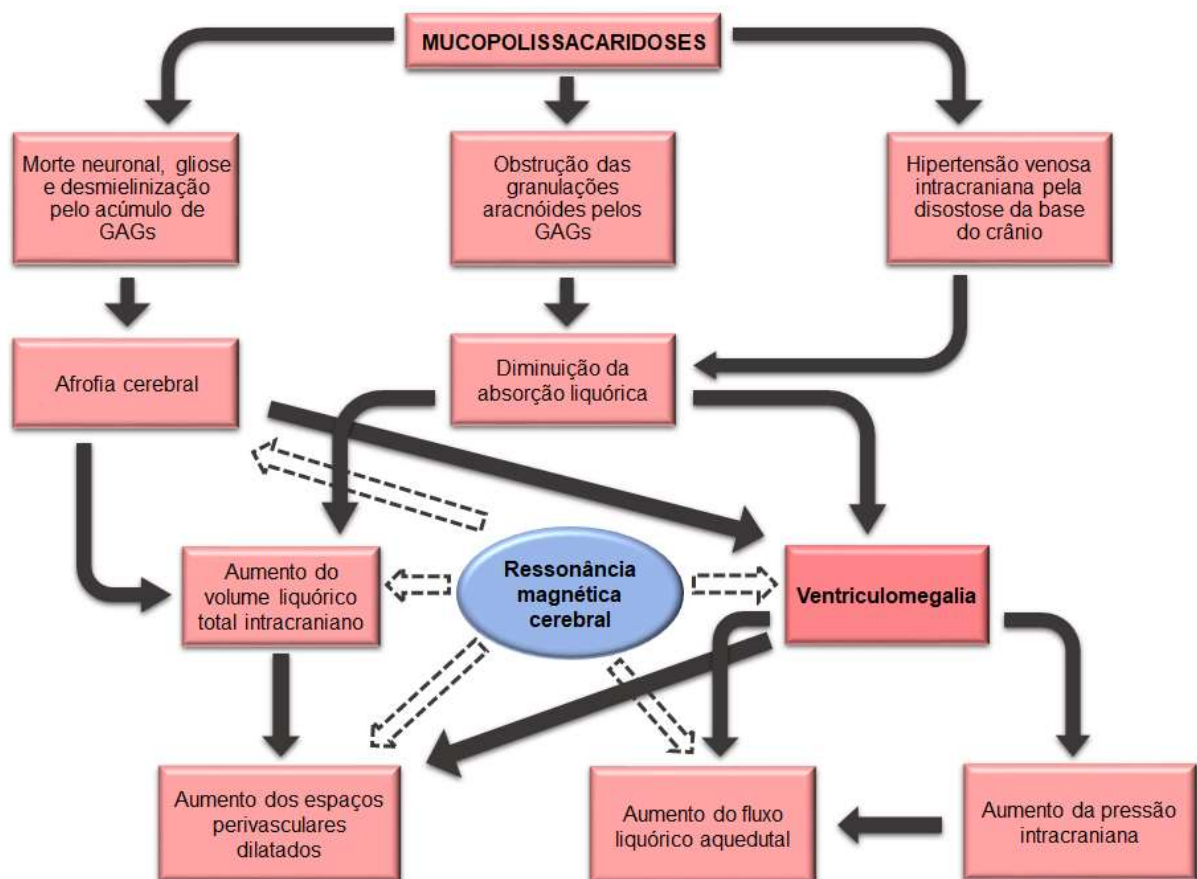


Ilustração indicando que durante a sístole há uma expansão da árvore arterial e do cérebro que ocorre em direção aos ventrículos promovendo o fluxo de líquido no aqueduto e em direção ao espaço subaracnóide causando o deslocamento do líquido para fora do crânio e a compressão das estruturas venosas. O grau de deslocamento para dentro e/ou para fora depende da complacência relativa entre as paredes arteriais e o cérebro. A: artéria; Aq: aqueduto; SSS: seio sagital superior; SR: seio reto. FONTE: Bateman et al., 2005 (121).

### 3 MARCO CONCEITUAL

A patologia do SNC na MPS é o resultado de uma série complexa de cascatas patogênicas que ocorrem a jusante da disfunção lisossômica. O acúmulo de substratos lisossômicos não degradados é relevante na determinação da morte das células neuronais e no distúrbio da hidrodinâmica líquorica. A ventriculomegalia pode ser secundária à atrofia cerebral progressiva ou hipertensiva. A mensuração da pressão de abertura líquorica e do volume líquorico ao nível do aqueduto cerebral podem contribuir para esta diferenciação (Figura 11).

Figura nº 11 – Mapa conceitual da tese



FONTE: elaborado pelo autor.

#### 4 JUSTIFICATIVA

A distinção entre ventriculomegalia secundária à atrofia cerebral ou à hidrocefalia comunicante e a associação de hidrocefalia com hipertensão intracraniana ainda não estão claramente definidas nos pacientes com MPS. Atualmente, não existe consenso sobre qual teste diagnóstico pode predizer de forma mais confiável quais pacientes com MPS se beneficiarão da derivação liquórica, o que também se deve a dificuldade em investigar estes pacientes, principalmente pelos distúrbios comportamentais e o alto risco anestésico.

Também não existem dados suficientes que nos permitam concluir que o grau de dilatação ventricular verificado nestes pacientes seja responsável pela sua deterioração neurológica progressiva. Além disso, é muito difícil, usando qualquer medida objetiva, demonstrar uma melhora neurológica após a drenagem liquórica que poderia indicar uma eventual resposta positiva à DVP.

Portanto, há a necessidade de estudos para uma melhor compreensão dos fatores associados ao heterogêneo e complexo distúrbio da hidrodinâmica do líquido nesta população. Neste contexto, uma ferramenta não invasiva para a seleção mais apropriada de pacientes com MPS e hidrocefalia para tratamento cirúrgico certamente seria preferível, se a evidência de sua utilidade fosse convincente.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo geral

Verificar a associação dos dados clínicos, neuropsicológicos, bioquímicos, de pressão líquórica e de neuroimagem estrutural, volumétrica e quantitativa de fluxo líquórico com a dilatação ventricular em pacientes com MPS.

### 5.2 Objetivos específicos

- 1) Correlacionar as medidas ventriculares e de volumetria líquórica e cerebral com a pressão de abertura líquórica, fluxo de líquido aqueductal e cervical, EPVD, carga de LSB e estenose da JCC em pacientes com MPS.
- 2) Verificar a associação da ventriculomegalia e do fluxo líquórico aumentado com gravidade do fenótipo, prejuízo cognitivo, quantidade de GAGs no líquido, EPVD, carga de LSB e estenose da JCC em pacientes com MPS.
- 3) Identificar possíveis biomarcadores não invasivos para a dilatação ventricular em pacientes com MPS.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. Waber L. Inborn Errors of Metabolism. *Ped Ann.* 1990;19(2):105–18.
2. Wappner RS. Biochemical diagnosis of genetic diseases. *Ped Ann.* 1993;22(5):282–97.
3. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Valle D, Beaudet A, Vogelshtein B, Kinzler K, Antonarakis S, Ballabio A, et al., editors. *The online metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 2014. p. 3421–52.
4. Vedolin L, Schwartz IVD, Komlos M, Schuch A, Azevedo AC, Vieira T, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: Effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology.* 2007;69(9):917–24.
5. Fowler GW, Sukoff M, Hamilton A, Williams JP. Communicating hydrocephalus in children with genetic inborn errors of metabolism. *Childs Brain.* 1975;1(4):251–4.
6. van Aerde J, Plets C, Van der Hauwaert L. Hydrocephalus in Hunter Syndrome. *Acta Paediatr Belg.* 1981;34(2):93–6.
7. Aumailley M, Gayraud B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *J Mol Med.* 1998;76(3–4):253–65.
8. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):S27–34.
9. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): A clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr.* 2008;167(3):267–77.
10. Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med.* 1917;10:104–16.
11. Hurler G. Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem.

- Z Kinderheilk. 1919;24:220–34.
12. Natowicz M, Short M, Wang Y, Dickersin G, Gebhardt M, Rosenthal D, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1029–33.
  13. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997;101(3):355–8.
  14. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–54.
  15. Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, De Jong JGN, Van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105(1–2):151–6.
  16. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB, Baird P, Anderson T, Newcombe H, et al. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*. 2000;105(1):e10.
  17. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(2):87–92.
  18. Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: Comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):387–96.
  19. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JTR, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: Design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):37–47.
  20. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3):182–8.
  21. Whitley CB, Belani KG, Chang PN, Summers CG, Blazar BR, Tsai MY, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation.

- Am J Med Genet. 1993;46(2):209–18.
22. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology*. 2004;46(8):666–72.
  23. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008;121(2):e377–86.
  24. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1983;25(4):481–9.
  25. Quaió CR, Grinberg H, Vieira ML, Paula AC, Leal GN, Gomy I, et al. Report of a Large Brazilian Family With a Very Attenuated Form of Hunter Syndrome (MPS II). *JIMD Rep*. 2012;4:125–8.
  26. Al Sawaf S, Mayatepek E, Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: Pathology and possible therapeutic effects reviewed. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(4):473–80.
  27. Valstar MJ, Neijs S, Bruggenwirth HT, Olmer R, Ruijter GJG, Wevers RA, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: Clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol*. 2010;68(6):876–87.
  28. Montañó AM, Tomatsu S, Brusius A, Smith M, Orii T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(10):1286–95.
  29. Davison JE, Kearney S, Horton J, Foster K, Peet AC, Hendriksz CJ. Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome (MPS IVa). *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):323–8.
  30. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): Presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):339–55.

31. Wraith J. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child*. 1995;72(3):263–7.
32. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007;120(2):405–18.
33. Azevedo A, Schwartz I, Kalakun L, Brustolin S, Burin M, Beheregaray A, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet*. 2004;66(3):208–13.
34. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:5.
35. Cheng Y, Verp M, Knutel T, Hibbard J. Mucopolysaccharidosis type VII as a cause of recurrent non-immune hydrops fetalis. *J Perinat Med*. 2003;31(6):535–7.
36. Walter-Nicolet E, Rakza T, Storme L, Vaillant C, Magnenant E, Cremer R, et al. A new case of mucopolysaccharidosis VII presenting as non immune hydrops fetalis. *Eur J Pediatr*. 2003;162(7–8):520–1.
37. Sly WS, Quinton BA, McAlister WH, Rimoin DL. Beta glucuronidase deficiency: Report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr*. 1973;82(2):249–57.
38. Hoyme HE, Jones KL, Higginbottom MC, O'Brien JS. Presentation of mucopolysaccharidosis VII (beta-glucuronidase deficiency) in infancy. *J Med Genet*. 1981;18(3):237–9.
39. Lee J, Falk R, Ng W, Donnell G. Beta-glucuronidase deficiency. A heterogeneous mucopolysaccharidosis. *Am J Dis Child*. 1985;139(1):57–9.
40. Imundo L, LeDuc CA, Guha S, Brown M, Perino G, Gushulak L, et al. A complete deficiency of Hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL1) presenting as familial juvenile idiopathic arthritis. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(5):1013–22.
41. Jones M, Alroy J, Rutledge J, Taylor J, Alvord EJ, Toone J, et al. Human mucopolysaccharidosis IIID: clinical, biochemical, morphological and



- immunohistochemical characteristics. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56(10):1158–67.
42. McGlynn R, Dobrenis K, Walkley SU. Differential subcellular localization of cholesterol, gangliosides, and glycosaminoglycans in murine models of mucopolysaccharide storage disorders. *J Comp Neurol.* 2004;480(4):415–26.
  43. Walkley SU. Pathogenic cascades in lysosomal disease-Why so complex? *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(2):181–9.
  44. Bhaumik M, Muller VJ, Rozaklis T, Johnson L, Dobrenis K, Bhattacharyya R, et al. A mouse model for mucopolysaccharidosis type III A (Sanfilippo syndrome). *Glycobiology.* 1999;9(12):1389–96.
  45. Savas PS, Hemsley KM, Hopwood JJ. Intracerebral injection of sulfamidase delays neuropathology in murine MPS-III A. *Mol Genet Metab.* 2004;82(4):273–85.
  46. Crawley AC, Gliddon BL, Auclair D, Brodie SL, Hirte C, King BM, et al. Characterization of a C57BL/6 congenic mouse strain of mucopolysaccharidosis type IIIA. *Brain Res.* 2006;1104(1):1–17.
  47. Villani GRD, Gargiulo N, Faraonio R, Castaldo S, Reyero EG, Di Natale P. Cytokines, neurotrophins, and oxidative stress in brain disease from mucopolysaccharidosis IIIB. *J Neurosci Res.* 2007;85(3):612–22.
  48. Settembre C, Fraldi A, Jahreiss L, Spampinato C, Venturi C, Medina D, et al. A block of autophagy in lysosomal storage disorders. *Hum Mol Genet.* 2008;17(1):119–29.
  49. Ohmi K, Greenberg DS, Rajavel KS, Ryazantsev S, Li HH, Neufeld EF. Activated microglia in cortex of mouse models of mucopolysaccharidoses I and IIIB. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(4):1902–7.
  50. Kurihara M, Kumagai K, Goto K, Imai M, Yagishita S. Severe type Hunter's syndrome. Polysomnographic and neuropathological study. *Neuropediatrics.* 1992;23(5):248–56.

51. March PA, Thrall MA, Brown DE, Mitchell TW, Lowenthal AC, Walkley SU. GABAergic neuroaxonal dystrophy and other cytopathological alterations in feline Niemann-Pick disease type C. *Acta Neuropathol.* 1997;94(2):164–72.
52. Giugliani R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genet Mol Biol.* 2012;35(4 Suppl):924–31.
53. Raymond GV, Pasquali M, Polgreen LE, Dickson PI, Miller WP, Orchard PJ, et al. Elevated cerebral spinal fluid biomarkers in children with mucopolysaccharidosis I-H. *Sci Rep.* 2016;6(1):38305.
54. Zafeiriou DI, Batziou SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: A review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(1):5–13.
55. Palmucci S, Attinà G, Lanza ML, Belfiore G, Cappello G, Foti PV, et al. Imaging findings of mucopolysaccharidoses: A pictorial review. *Insights Imaging.* 2013;4(4):443–59.
56. Lee C, Dineen TE, Brack M, Kirsch JE, Runge VM. The mucopolysaccharidoses: Characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14(6):1285–92.
57. Lachman R, Martin KW, Castro S, Basto MA, Adams A, Teles EL. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3(2):109–18.
58. Manara R, Priante E, Grimaldi M, Santoro L, Astarita L, Barone R, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: Frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):763–80.
59. Walker R, Belani KG, Braunlin EA, Bruce IA, Hack H, Harmatz PR, et al. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):211–9.
60. Murata R, Nakajima S, Tanaka A, Miyagi N, Matsuoka O, Kogame S, et al. MR imaging of the brain in patients with mucopolysaccharidosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989;10(6):1165–70.

61. Seto T, Kono K, Morimoto K, Inoue Y, Shintaku H, Hattori H, et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidoses and the effect of bone marrow transplantation. *Ann Neurol*. 2001;50(1):79–92.
62. Barone R, Parano E, Trifiletti RR, Fiumara A, Pavone P. White matter changes mimicking a leukodystrophy in a patient with Mucopolysaccharidosis: characterization by MRI. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):171–5.
63. Gabrielli O, Polonara G, Regnicolo L, Petroni V, Scarabino T, Coppa G V, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. *Am J Med Genet A*. 2004;125A(3):224–31.
64. Vedolin LM, Schwartz IVD, Komlos M, Schuch A, Puga AC, Pinto LLC, et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1029–33.
65. Takahashi Y, Sukegawa K, Aoki M, Ito A, Suzuki K, Sakaguchi H, et al. Evaluation of accumulated mucopolysaccharides in the brain of patients with mucopolysaccharidoses by (1)H-magnetic resonance spectroscopy before and after bone marrow transplantation. *Pediatr Res*. 2001;49(3):349–55.
66. Rasalkar DD, Chu WCW, Hui J, Chu CM, Paunipagar BK, Li CK. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *Br J Radiol*. 2011;84(1001):469–77.
67. Groeschel S, Chong WK, Surtees R, Hanefeld F. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: Normative data, their dilatation, and a review of the literature. *Neuroradiology*. 2006;48(10):745–54.
68. Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter's syndrome (mucopolysaccharidoses type II). *Clin Radiol*. 1996;51(10):719–23.
69. Vinchon M, Cotten A, Clarisse J, Chiki R, Christiaens JL. Cervical myelopathy secondary to Hunter syndrome in an adult. *AJNR Am J Neuroradiol*.

- 1995;16(7):1402–3.
70. Mut M, Cila A, Varli K, Akalan N. Multilevel myelopathy in Maroteaux-Lamy syndrome and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107(3):230–5.
  71. Kulkarni M V., Williams JC, Yeakley JW, Andrews JL, McArdle CB, Narayana PA, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of the cranio-cervical manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Magn Reson Imaging.* 1987;5(5):317–23.
  72. Taccone A, Donati PT, Marzoli A, Dell’Acqua A, Gatti R, Leone D. Mucopolysaccharidosis: thickening of dura mater at the craniocervical junction and other CT/MRI findings. *Pediatr Radiol.* 1993;23(5):349–52.
  73. Pizzutillo PD, Osterkamp JA, Scott Jr. CI, Lee MS. Atlantoaxial instability in mucopolysaccharidosis type VII. *J Pediatr Orthop.* 1989;9(1):76–8.
  74. Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, Wraith JE, Jenkins JPR. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio’s disease. *Neuroradiology.* 1997;39(5):381–5.
  75. Lampe C, Lampe C, Schwarz M, Müller-forell W, Harmatz P, Mengel E. 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(6):1005–13.
  76. Mollmann C, Lampe CG, Muller-Forell W, Scarpa M, Harmatz P, Schwarz M, et al. Development of a Scoring System to Evaluate the Severity of Craniocervical Spinal Cord Compression in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). *JIMD Rep.* 2013;11:65–72.
  77. Hite SH, Peters C, Krivit W. Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). *Pediatr Radiol.* 2000;30:464–70.
  78. Miebach E, Church H, Cooper A, Mercer J, Tylee K, Wynn RF, et al. The

- craniocervical junction following successful haematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis type I H (Hurler syndrome). *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):755–61.
79. Jones SA, Almássy Z, Beck M, Burt K, Clarke JT, Giugliani R, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II - A historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(4):534–43.
80. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Leão-Teles E, Wraith JE, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)-10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(8):1953–64.
81. Giugliani R, Federhen A, Vairo F, Vanzella C, Pasqualim G, da Silva LMR, et al. Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016;21(1):9–26.
82. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: An international multicenter study. *Blood.* 2015;125(13):2164–72.
83. Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, Froissart R. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *J Pediatr.* 2009;154(5):733–7.
84. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant Outcomes in Mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol.* 2010;47(1):59–69.
85. ReKate HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008;5:2.
86. Agamanolis DP. Inherited Metabolic Disorders [Internet]. *Neuropathology An illustrated interactive course for medical students and residents*, chapter 10; 2015. p. 2. [acesso em 2 maio 2017]. Disponível em: <http://neuropathology->

[web.org/chapter10/chapter10bLSDs.html](http://web.org/chapter10/chapter10bLSDs.html)

87. Kennedy JF, Sinnette CH, Familusi JB. A new method for the chemical identification of a mucopolysaccharidosis-Hurler's syndrome with giant hydrocephalus. *Clin Chim Acta*. 1970;29(1):37–42.
88. Shinnar S, Singer HS, Valle D. Acute Hydrocephalus in Hurler's Syndrome. *Am J Dis Child*. 1982;136:556–7.
89. Yatziv S, Epstein CJ. Hunter syndrome presenting as macrocephaly and hydrocephalus. *J Med Genet*. 1977;14(6):445–7.
90. Aliabadi H, Reynolds R, Powers CJ, Grant G, Fuchs H, Kurtzberg J. Clinical outcome of cerebrospinal fluid shunting for communicating hydrocephalus in mucopolysaccharidoses I, II, and III: A retrospective analysis of 13 patients. *Neurosurgery*. 2010;67(6):1476–81.
91. Robertson SP, Klug GL, Rogers JG. Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioural problems in Sanfilippo syndrome (MPS III). *Eur J Pediatr*. 1998;157(8):653–5.
92. Goldberg MF, Scott CI, McKusick VA. Hydrocephalus and papilledema in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). *Am J Ophthalmol*. 1970;69(6):969–75.
93. Sheridan M, Johnston I. Hydrocephalus and pseudotumour cerebri in the mucopolysaccharidoses. *Childs Nerv Syst*. 1994;10(3):148–50.
94. Schwartz GP, Cohen EJ. Hydrocephalus in Maroteaux-Lamy syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(3):400.
95. Vougioukas VI, Berlis A, Kopp MV, Korinthenberg R, Spreer J, van Velthoven V. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux-Lamy syndrome. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2001;35(1):35–8.
96. Fan Z, Styner M, Muenzer J, Poe M, Escolar M. Correlation of automated volumetric analysis of brain MR imaging with cognitive impairment in a natural history study of mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol*.

- 2010;31(7):1319–23.
97. Watts RW, Spellacy E, Kendall BE, du Boulay G, Gibbs DA. Computed tomography studies on patients with mucopolysaccharidoses. *Neuroradiology*. 1981;21(1):9–23.
  98. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1445–9.
  99. Chan J. Pseudotumor cerebri in Morquio type IV syndrome. *J Child Neurol*. 2009;24(4):514–5.
  100. Beck M, Cole G. Disc oedema in association with Hunter's syndrome: ocular histopathological findings. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(8):590–4.
  101. Avery RA, Shah SS, Licht DJ, Seiden JA, Huh JW, Boswinkel J, et al. Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med*. 2010;363(9):891–3.
  102. Rangwala LM, Liu GT. Pediatric idiopathic intracranial hypertension. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(6):597–617.
  103. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1228–39.
  104. Silva Neto AR, Holanda GBM, Farias MCS, Costa GS, Pereira HSG. Hydrocephalus in mucopolysaccharidosis type VI successfully treated with endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;11(3):327–30.
  105. Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr*. 1986;33:269–302.
  106. Penn RD, Linninger A. The physics of hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*. 2009;45(3):161–74.
  107. Greitz D, Wirestam R, Franck A, Nordell B, Thomsen C, Ståhlberg F. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance

- phase imaging. The Monro-Kellie doctrine revisited. *Neuroradiology*. 1992;34(5):370–80.
108. Naidich TP, Altman NR, Gonzalez-Arias SM. Phase contrast cine magnetic resonance imaging: normal cerebrospinal fluid oscillation and applications to hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am*. 1993;4(4):677–705.
  109. Yamada S, Tsuchiya K, Bradley WG, Law M, Winkler ML, Borzage MT, et al. Current and emerging MR imaging techniques for the diagnosis and management of CSF flow disorders: A review of phase-contrast and time-spatial labeling inversion pulse. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):623–30.
  110. Bradley Jr WG. CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(5):831–8.
  111. Quencer RM, Donovan Post MJ, Hinks RS. Cine MR in the evaluation of normal and abnormal CSF flow: intracranial and intraspinal studies. *Neuroradiology*. 1990;32(5):371–91.
  112. Henry-Feugeas M-C, Idy-Peretti I, Balédent O, Cornu P, Lejay H, Bittoun J, et al. Cerebrospinal fluid flow waveforms. MR Analysis in Chronic Adult Hydrocephalus. *Invest Radiol*. 2012;36(3):146–54.
  113. Luetmer PH, Huston J, Friedman JA, Dixon GR, Petersen RC, Jack CR, et al. Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: Technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2002;50(3):534–43.
  114. Mascalchi M, Arnetoli G, Inzitari D, Dal Pozzo G, Lolli F, Caramella D, et al. Cine-MR imaging of aqueductal CSF flow in normal pressure hydrocephalus syndrome before and after CSF shunt. *Acta Radiol*. 1993;34(6):586–92.
  115. Schroeder HW, Schweim C, Schweim KH, Gaab MR. Analysis of aqueductal cerebrospinal fluid flow after endoscopic aqueductoplasty by using cine phase-contrast magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2000;93(2):237–44.



116. Bradley Jr WG, Scalzo D, Queralt J, Nitz WN, Atkinson DJ, Wong P. Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology*. 1996;198(2):523–9.
117. Gideon P, Ståhlberg F, Thomsen C, Gjerris F, Sørensen PS, Henriksen O. Cerebrospinal fluid flow and production in patients with normal pressure hydrocephalus studied by MRI. *Neuroradiology*. 1994;36(3):210–5.
118. Kadowaki C, Hara M, Numoto M, Takeuchi K, Saito I. Cine magnetic resonance imaging of aqueductal stenosis. *Childs Nerv Syst*. 1995;11(2):107–11.
119. Stoquart-ElSankari S, Balédent O, Gondry-Jouet C, Makki M, Godefroy O, Meyer M-E. Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(9):1563–72.
120. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol Suppl*. 1993;386:1–23.
121. Bateman GA, Levi CR, Schofield P, Wang Y, Lovett EC. The pathophysiology of the aqueduct stroke volume in normal pressure hydrocephalus: Can co-morbidity with other forms of dementia be excluded? *Neuroradiology*. 2005;47(10):741–8.
122. Wagshul ME, Chen JJ, Egnor MR, McCormack EJ, Roche PE. Amplitude and phase of cerebrospinal fluid pulsations: experimental studies and review of the literature. *J Neurosurg*. 2006;104(5):810–9.
123. Dixon GR, Friedman JA, Luetmer PH, Quast LM, McClelland RL, Petersen RC, et al. Use of Cerebrospinal Fluid Flow Rates Measured by Phase-Contrast MR to Predict Outcome of Ventriculoperitoneal Shunting for Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(6):509–14.
124. Poca MA, Sahuquillo J, Busto M, Rovira A, Capellades J, Mataró M, et al. Agreement between CSF flow dynamics in MRI and ICP monitoring in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. Sensitivity and specificity of CSF dynamics to predict outcome. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;81:7–10.

125. Bhadelia RA, Bogdan AR, Kaplan RF, Wolpert SM. Cerebrospinal fluid pulsation amplitude and its quantitative relationship to cerebral blood flow pulsations: A phase-contrast MR flow imaging study. *Neuroradiology*. 1997;39(4):258–64.
126. Kolbitsch C, Schocke M, Lorenz IH, Kremser C, Zschiegner F, Pfeiffer KP, et al. Phase contrast MRI Measurement of Systolic Cerebrospinal Fluid Peak Velocity (CSFVPeak) in the Aqueduct of Sylvius. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1546–50.
127. Gideon P, Thomsen C, Ståhlberg F, Henriksen O. Cerebrospinal fluid production and dynamics in normal aging: a MRI phase-mapping study. *Acta Neurol Scand*. 1994;89(5):362–6.
128. Barkhof F, Kouwenhoven M, Scheltens P, Sprenger M, Algra P, Valk J. Phase-contrast cine MR imaging of normal aqueductal CSF flow. Effect of aging and relation to CSF void on modulus MR. *Acta radiol*. 1994;35(2):123–30.
129. Abbey P, Singh P, Khandelwal N, Mukherjee KK. Shunt surgery effects on cerebrospinal fluid flow across the aqueduct of Sylvius in patients with communicating hydrocephalus. *J Clin Neurosci*. 2009;16(4):514–8.
130. Scollato A, Gallina P, Gautam B, Pellicanò G, Cavallini C, Tenenbaum R, et al. Changes in aqueductal CSF stroke volume in shunted patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(8):1580–6.
131. Bradley Jr WG. Intracranial Pressure versus Phase-Contrast MR Imaging for Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(9):1631–2.
132. Balédent O, Henry-Feugeas M-CC, Idy-Peretti I. Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semiautomated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest Radiol*. 2001;36(7):368–77.
133. Stoquart-ElSankari S, Lehmann P, Villette A, Czosnyka M, Meyer M-E, Deramond H, et al. A Phase-Contrast MRI Study of Physiologic Cerebral Venous Flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29(6):1208–15.
134. Balédent O, Fin L, Khuoy L, Ambarki K, Gauvin AC, Gondry-Jouet C, et al. Brain hydrodynamics study by phase-contrast magnetic resonance imaging

- transcranial color Doppler. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(5):995–1004.
135. Elsankari S, Czosnyka M, Lehmann P, Meyer M-E, Deramond H, Balédent O. Cerebral Blood and CSF Flow Patterns in Patients Diagnosed for Cerebral Venous Thrombosis - An Observational Study. *J Clin Imaging Sci*. 2012;2(3):41.
  136. Elsankari S, Balédent O, van Pesch V, Sindic C, de Broqueville Q, Duprez T. Concomitant Analysis of Arterial, Venous, and CSF Flows using Phase-Contrast MRI: A Quantitative Comparison Between MS Patients and Healthy Controls. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(9):1314–21.
  137. Capel C, Makki M, Gondry-Jouet C, Bouzerar R, Courtois V, Krejpowicz B, et al. Insights Into Cerebrospinal Fluid and Cerebral Blood Flows in Infants and Young Children. *J Child Neurol*. 2013;29(12):1608–15.
  138. Battal B, Kocaoglu M, Bulakbasi N, Husmen G, Tuba Sanal H, Tayfun C. Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique. *Br J Radiol*. 2011;84(1004):758–65.

## 7 ARTIGOS EM INGLÊS

**7.1 Artigo 1:** Hydrocephalus and mucopolysaccharidoses: what do we know and what do we not know?

Artigo publicado na Revista Child's Nervous System volume 33(7):1073–1080 em julho de 2017. doi: 10.1007/s00381-017-3476-0.

## **Hydrocephalus and mucopolysaccharidoses: what do we know and what do we not know?**

Amauri Dalla Corte<sup>1\*</sup>, Carolina F. M. de Souza<sup>2</sup>, Maurício Anés<sup>3</sup>, Roberto Giugliani<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Post-Graduate Program in Medical Sciences, UFRGS, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil

<sup>2</sup> Medical Genetics Service, HCPA, Porto Alegre, RS 90035-903, Brazil

<sup>3</sup> Medical Physics and Radioprotection Service, HCPA, Porto Alegre, RS 90035-903, Brazil

\* Corresponding author:

Amauri Dalla Corte

Medical Genetics Service

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

CEP 90.035-903, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

e-mail: [dalacorte@gmail.com](mailto:dalacorte@gmail.com)

Tel/Fax.: +55 51 33598011

## **Abstract**

**Introduction:** The precise incidence of hydrocephalus in patients with mucopolysaccharidoses (MPS) is hard to determine, because the condition lacks a formal, consensus-based definition. The diagnosis of hydrocephalus depends on symptom profile, presence of neuroimaging features, and the outcome of diagnostic tests. Although numerous techniques are used to identify MPS patients who are most likely to have hydrocephalus and respond to treatment, no definitive method exists to prove diagnosis.

**Purpose:** The authors propose an algorithm to aid in the diagnosis and management of hydrocephalus in MPS patients.

**Conclusions:** The theory of venous hypertension associated with the morphological changes in the skull base and craniocervical junction indicate the need for future neuroimaging studies including cerebrospinal fluid (CSF) and venous flow measurements to monitor hydrocephalus progression and select therapeutic interventions in MPS patients. Preoperative planning should also be based on the increased risk of intraoperative and postoperative hemorrhagic complications.

**Keywords:** Mucopolysaccharidoses, Brain MRI, Ventricular enlargement, Hydrocephalus, Shunt

## **Abbreviations**

MPS: mucopolysaccharidoses

CSF: cerebrospinal fluid

GAGs: glycosaminoglycans

MRI: magnetic resonance imaging

VPS: ventriculoperitoneal shunting

ICP: intracranial pressure

INPH: idiopathic normal pressure hydrocephalus

ETV: endoscopic third ventriculostomy

## Introduction

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of inherited lysosomal storage disorders resulting from the deficiency in one of the enzymes required for the breakdown of glycosaminoglycans (GAGs). GAGs are long-chain, complex carbohydrates that are important components of connective tissues. There are seven types of MPS caused by 11 different enzyme deficiencies: MPS I (Hurler, Hurler-Scheie, and Scheie syndromes), MPS II (Hunter syndrome), MPS III (Sanfilippo syndrome), MPS IV (Morquio syndrome), MPS VI (Maroteaux-Lamy syndrome), MPS VII (Sly syndrome), and MPS IX (hyaluronidase deficiency). Clinical features, age of presentation, and cognitive impairment are largely diverse among the MPS types. The diagnosis of MPS in general and identification of the MPS type requires demonstration of a specific enzyme deficiency (1).

Neurologic complications can result from progressive accumulation of GAGs in cells of the brain, in supporting structures, such as the meninges or spinal column, or directly in sensory organs, such as the eye. Communicating hydrocephalus is known to develop in MPS I, II, III, VI, and VII (2–6), and it is usually slowly progressive, with clinical symptoms that are difficult to distinguish from the primary neurologic disease (1). Hydrocephalus is an important cause of morbidity in MPS patients, because chronic intraventricular high pressure can add behavioral disturbances, optic nerve lesions, and brain stem damage to already neurologically impaired children (7).

Some efforts have been made to improve the diagnosis of hydrocephalus in MPS patients (8–10), which radiographically is not easily distinguishable from atrophy, due to the subjectivity of measurement. Although conventional magnetic resonance imaging (MRI) sequences reveal morphological findings, when there is concern for developing hydrocephalus requiring surgical management, dedicated neuroimaging studies including cerebrospinal fluid (CSF) flow studies may be indicated.

Ventriculoperitoneal shunting (VPS) is used to relieve excess ventricular fluid not absorbed by normal physiologic channels and to reduce an increased intracranial pressure (ICP). However, the challenge is to identify MPS patients with hydrocephalus who would more likely benefit from shunting. The recognition of surgically correctable

causes of craniocervical compression is also important due to possible influence on the development of hydrocephalus in the MPS (11).

### **CSF Circulation**

CSF is formed by specialized tufts of capillaries called choroid plexus at a rate of approximately 20 mL per hour and circulates from dual paired lateral ventricles through paired foramina of Monro into a single midline third ventricle. From this midline cavity, CSF continues through the aqueduct of Sylvius into the fourth ventricle, located within the posterior fossa. CSF leaves the ventricular system through the two lateral foramina of Luschka and the midline foramen of Magendie to pass into the subarachnoid space. CSF contained within the subarachnoid space envelops and cushions the brain and spine. At any one time, 140 mL of CSF is contained within the neuroaxis. Approximately 25 mL is contained within the ventricles while the majority is transiently sequestered within cisternae located at the base of the brain or within spaces surrounding the cerebral convexities and the spinal cord. Within the subarachnoid space, CSF is absorbed by arachnoid granulations positioned near the top of the brain. These conduits of CSF outflow drain into the venous system via the superior sagittal sinus (12, 13).

The most important function of the CSF is probably physical support of the brain. It also acts as a volume reservoir, vital to accommodate intracranial volume expansion. Furthermore, CSF is necessary for ionic homeostasis and clearance of metabolites formed in the brain (14). Indeed, the CSF is a dynamic system: the brain environment is affected by the formation rate of CSF, the outflow resistance, venous pressure, compliance of the craniospinal system, and variations in ICP. When these are not in balance hydrocephalus results.

Nevertheless, a new look at CSF circulation indicates that it is much more complex, a combination of directed bulk flow, pulsatile to and fro movement, and continuous bi-directional fluid exchange at the blood brain barrier and the cell membranes at the borders between CSF and interstitial fluid spaces. The observation that astrocytes and their aquaporins drive lymphatic drainage of interstitial fluid and CSF may have important clinical relevance for the understanding of neurodegenerative and immunological diseases of the brain (15).



## Hydrocephalus and MPS

Hydrocephalus is defined as an active distension of the ventricular system resulting from inadequate passage of CSF from its point of production within the cerebral ventricles to its point of absorption into the systemic circulation (16). A pressure gradient develops between the fluid in the subarachnoid space surrounding the brain and the ventricular system, which is capable to distend the ventricles, stretching surrounding nerve fibers, compressing the periventricular parenchyma, and instigating the occurrence of neurological signs and symptoms.

In MPS patients, communicating hydrocephalus results from reduced venous outflow through bone dysostosis of the skull base and chronic dural venous hypertension (7) with impaired CSF absorption, and/or the arachnoid granulations fail to maintain their baseline removal of CSF, secondary to deposition of GAGs in subarachnoid spaces (17). An obstructive component in the pathophysiology of hydrocephalus in MPS patients is less common and may be caused by obstruction of CSF outlets from the fourth ventricle at the craniocervical transition (18). According to Watts et al., dural thickening in association with meningeal deposit of GAGs and marked constriction of the cervical theca may also influence the development of hydrocephalus in the MPS (11). Our phase-contrast MRI studies showed variations in the venous drainage of the posterior cranial fossa and prominence of the emissary veins, particularly in the transverse and sigmoid sinuses, associated with a significant number of enlarged perivascular spaces and craniocervical stenosis (19, 20). These findings support the role of collateral vessel formation to compensate for intracranial venous hypertension and increased CSF pressures and allows us also to consider a positive correlation between the degree of ventriculomegaly and the narrowing of the craniovertebral junction and jugular foramina as described in children with achondroplasia (21).

However, the biggest challenge is to distinguish communicating hydrocephalus from ventricular dilatation secondary to brain atrophy (*ex vacuo*), because both conditions share common clinical and neuroradiological features. In addition, they are usually described and can potentially coexist in MPS patients (10). Lee et al. established a categorization for the degree of atrophy and ventricular enlargement and showed that in general the degree of cerebral atrophy correlated with the degree of

ventricular enlargement, making ex vacuo dilation most likely in the majority of the patients (8). Matheus et al. suggested that atrophy may represent parenchymal involvement of the disease and also may be a partial sequela of a form of communicating hydrocephalus (22).

Very little is known about the incidence and prevalence of hydrocephalus in MPS patients, although it is typically more common and more pronounced in patients with MPS I or II and less frequent in patients with MPS III, IV A, and VI (23). It is unclear in which phase of the disease it begins, as it appears to be highly variable (11). Hydrocephalus with increased ICP is a more common complication seen in patients with Hurler's (severe MPS I) phenotype (24).

### **Signs and Symptoms**

MPS patients usually do not show typical clinical signs and symptoms of hydrocephalus such as vomiting, sudden blindness due to optic nerve compression and injury, or papilledema (9). However, high-pressure communicating hydrocephalus can exacerbate the enlargement and deformity of the head and accelerate the developmental decline in some Hurler patients. Acute increases in ICP may also present with severe headache, visual disturbances, and altered mental status (1, 2). Papilledema is not a reliable indicator and is often not present in patients with increased ICP, probably due to deposition of GAGs within the sclera (25). Swelling of the optic nerve head is frequently a precursor of optic atrophy, rather than a sign of increased ICP (26).

Hydrocephalus may present with behavioral changes and are typically slow and subtle in their onset as well as vision disturbances. In fact, MPS patients are difficult to evaluate due to hearing loss and corneal opacification, and especially in terms of behavioral measures because of poor compliance (27). It is possible that episodes of raised ICP may be the mechanism that lead to some of the abnormal behavior in patients with MPS (4).

Brain involvement in MPS is usually suspected on the basis of delay at certain age milestones, like the ability to sit, walk, and speak, and ultimately, developmental regression. It can be due to brain atrophy, to hydrocephalus and also to the presence

of extensive white matter lesions. However, MPS patients can present with brain anomalies including enlarged ventricles without cognitive impairment (7, 9). The degree to which hydrocephalus contributes to the neurological deterioration in children with severe MPS is unknown. In addition, the expected worsening of neurological status in a patient with the severe phenotype which is often stepwise might conceal the neurological deterioration due to hydrocephalus (10).

### **Neuroradiologic Features**

Brain and spine MRI are the prime imaging techniques for detection of central nervous system abnormalities and the need for neurosurgical treatment in patients with MPS. Theoretically, MRI of MPS patients who have hydrocephalus should demonstrate ventriculomegaly with maintained cerebral parenchyma. But this finding is in contrast to the ventricular dilatation associated with significant loss of brain tissue evident in images of some patients who have MPS. The frontal horns and the posterior horns of the lateral ventricles are dilated both in patients with hydrocephalus as those presenting only atrophy. The third ventricle is also larger than normal, but not quite as broad as the third ventricle in the patient with hydrocephalus.

Ventriculomegaly, a cardinal feature of hydrocephalus, can be defined by an Evans' index greater than 0.3. Evans' index is calculated as the ratio of the greatest width of the frontal horns of the lateral ventricles to the maximal internal diameter of the skull (28). Comparable MRI scoring systems were previously developed for clinical research and evaluating brain disease in MPS patients, and one of the measures used was the enlargement of the supratentorial ventricles, considering as reference the width of third ventricle and temporal horn dilatation (8, 9). Based on these scores, we could take into account that a width of the III ventricle greater than 1 cm with bulbous configuration and in association with temporal horn dilatation is an indicator of hydrocephalus.

Also cortical atrophy was classified based on a MRI scoring system using as reference the presence of dilated brain sulci and gyri and the widening of the sylvian and/or the interhemispheric fissures (8, 9). Brain atrophy, which has been found to be more common in MPS I, II and III, is predominantly cortical and diffuse (29) and sometimes asymmetric, with fronto-parietal regions usually more severely affected (7).

In addition, the increased white rippling around the periphery of the cortex signifies an increased volume of CSF in the subarachnoid space surrounding the atrophic brain.

White matter signal abnormalities are frequently observed in brain parenchyma adjacent to enlarged ventricles in MPS patients. Thus, neuroimaging either cannot easily differentiate between periventricular MPS-related white matter lesions and transependymal leakage due to impaired CSF reabsorption in communicating hydrocephalus (10). On the other hand, the perivascular spaces that become distended with a mixture of CSF, interstitial fluid, and GAGs, and are more accentuated in patients with MPS I or II, might represent a sensitive biomarker of abnormal CSF circulation and are a part of the spectrum of communicating hydrocephalus seen in MPS patients (22).

Measuring the callosal angle on the coronal plane at the level of the posterior commissure has been suggested as a supportive feature for discriminating idiopathic normal pressure hydrocephalus (INPH) from neurodegenerative disease with large ventricles due to atrophy, and also as a predictor for the outcome of shunt surgery (30). A sharp callosal angle, i.e., less than  $90^\circ$ , is produced by elevation of dilated lateral ventricles and compression by dilated Sylvian fissures (31). Therefore, this measure could also be used as indicator of probable hydrocephalus in MPS patients.

In evaluation and surgical decision of hydrocephalus shunting in MPS patients, phase-contrast (PC) MRI could provide valuable additional information to conventional MRI and help differentiate from brain atrophy by measuring the volume of CSF pulsating back and forth through the aqueduct during systole or diastole, which is called aqueductal CSF stroke volume. Hyperdynamic CSF flow is an indirect, but easily measured sign of normal cerebral blood flow and shunt-responsive INPH. Normal or reduced aqueductal CSF flow indicates that cerebral blood flow is reduced, atrophy is present, and there is a decreased likelihood of shunt response (32). In addition, PC MRI enables a noninvasive and reliable evaluation of cerebral venous flow, temporal coordination with CSF flow and venous drainage modifications in patients with hydrocephalus, which could be useful to distinguish ventriculomegaly in MPS patients with low brain compliance from those with brain atrophy (33).

Another neuroimaging findings that we should note is the presence of dilation of the venous sinuses, and remodeling of the skull base, as the middle cranial fossa projection toward cavernous sinus (34, 35), which could be secondary to a chronic elevation of ICP.

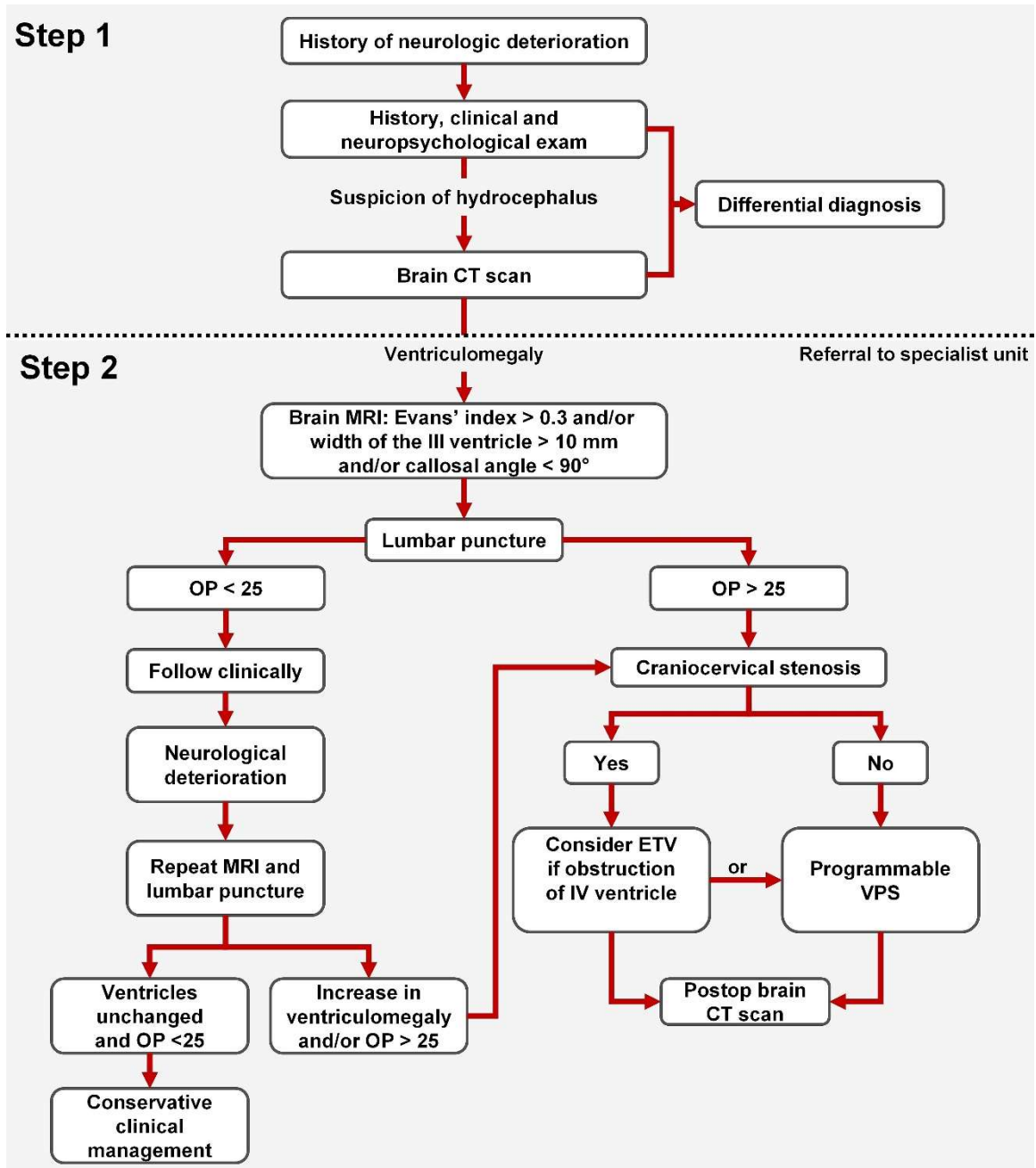
### **Other Diagnostic Tests**

CSF opening pressure measurement by lumbar puncture is recommended in MPS patients with suspected hydrocephalus and who are candidates for surgical treatment. MRI evidence of progressive ventricular enlargement and/or a confirmed CSF pressure of  $> 25$  to  $30$  cm H<sub>2</sub>O (18-22 mmHg) were postulated as an indication for the shunting (27). For other authors a pressure  $> 20$  cm H<sub>2</sub>O (15 mmHg) was considered indicative of hydrocephalus (36). Because of the inherent variability of ICP and that sedation and body mass index can sometimes result in small increases in CSF opening pressure, a single value should not be considered in isolation and as the sole determinant of elevated ICP (37).

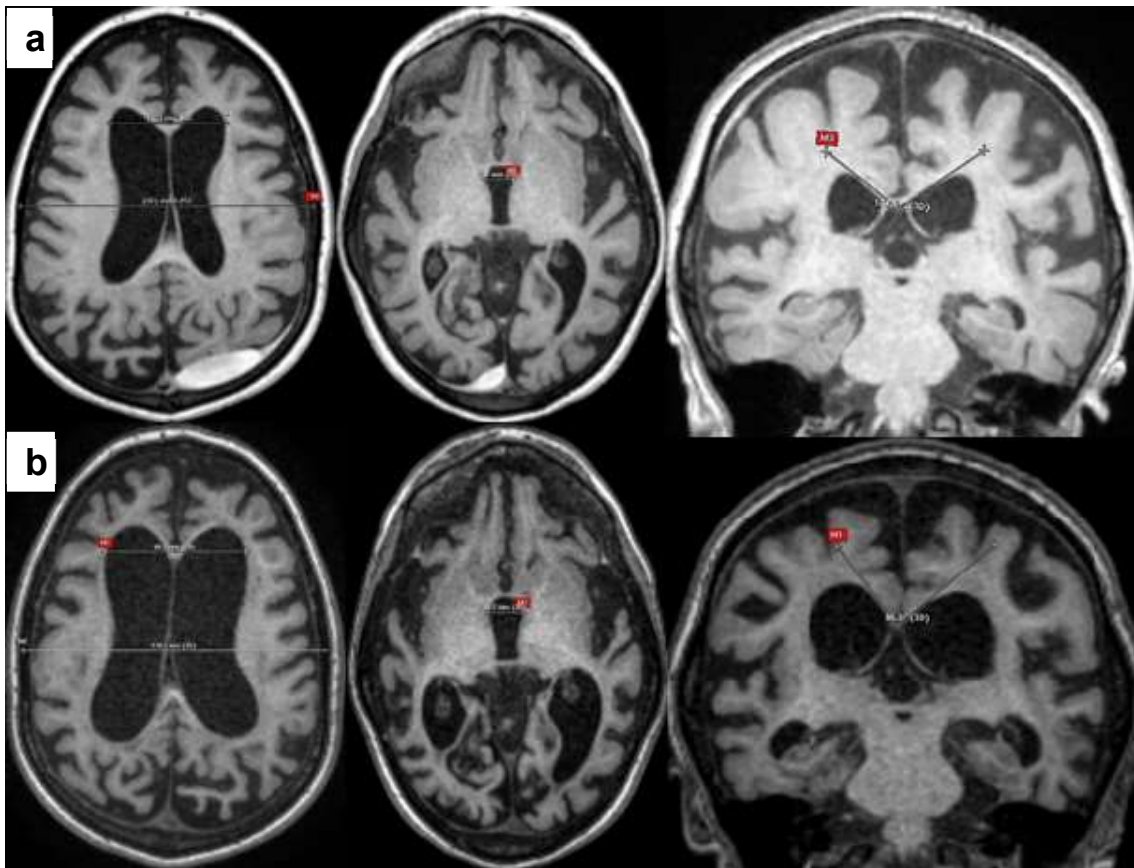
In MPS patients, it proved to be very difficult, using any objective measure, to demonstrate a neurological improvement after CSF drainage that could indicate an eventual positive response to VPS. There is also great difficulty in investigating these patients due to: rare disease, behavior disturbances, runtime of MRI, high anesthetic risk, technical difficulties for lumbar puncture, and low CSF drainage. Invasive tests such as intermittent high volume spinal tap, prolonged lumbar drainage, and continuous ICP monitoring are not feasible in MPS patients, taking into account also a lack of consensus about which diagnostic test most reliably predicts which patients will benefit from CSF diversion.

Maybe the combination of neuroimaging scoring systems and CSF opening pressure could produce a better performance in discriminating hydrocephalus from brain atrophy in MPS patients. On the basis of these data, we developed an algorithm to assess the need for CSF shunting in MPS patients (19). An anamnesis consistent with neurological deterioration and a brain CT scan showing ventriculomegaly indicates the need for a specialized evaluation. In the presence of at least one of the following brain MRI features: Evans' index  $> 0.3$ , width of the third ventricle  $> 10$  mm, or callosal angle  $< 90^\circ$ , a lumbar puncture should be performed. A CSF opening

pressure > 25 cm H<sub>2</sub>O is decisive for the distinction between clinical and surgical management. The presence of craniocervical stenosis with obstruction of the fourth ventricle raises the possibility of neuroendoscopic surgical treatment. A postoperative brain CT scan is always recommended (Fig. 1). Two cases that illustrate the practical application of the algorithm and the surgical decision-making process are described in Figs. 2 and 3. Before VPS was performed, both MPS II patients showed a substantial ventricular enlargement associated with a neurological decline and behavioral disturbance, and one of them also had an increase in the CSF opening pressure.

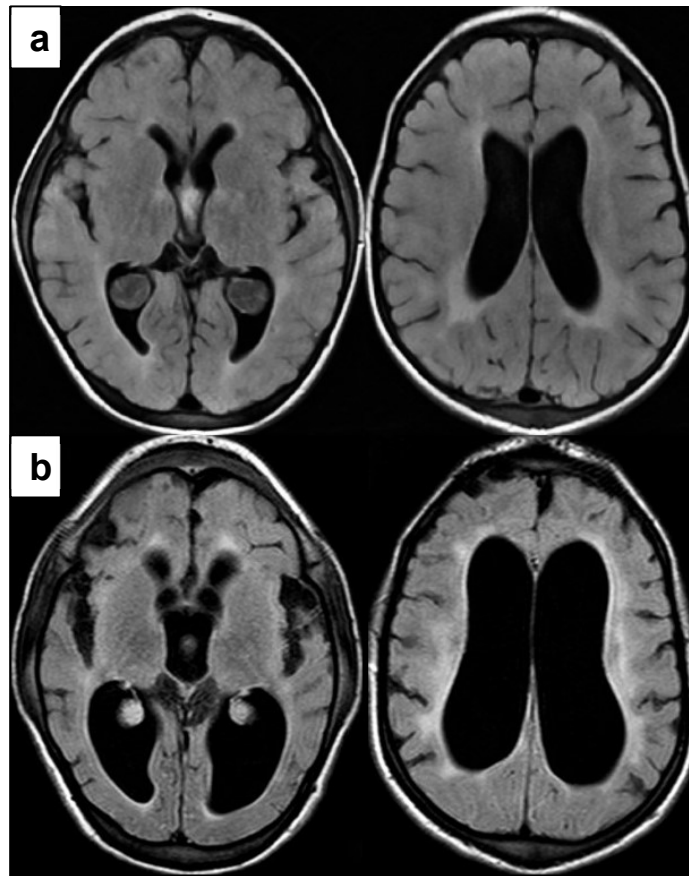


**Figure 1.** Clinical algorithm for the diagnosis and management of hydrocephalus in MPS patients. CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, OP: opening pressure, ETV: endoscopic third ventriculostomy, CPC: choroid plexus cauterization, VPS: ventriculoperitoneal shunt.



**Figure 2.** Two brain MRI scans of a boy with Hunter syndrome (MPS II severe) who developed behavioral disturbance. An increase of ventricular dilation can be observed before VPS was performed: **(a)** six years old. Evans' index = 0.39. Width of III ventricle = 12.2 mm. Note also a spontaneous right occipital subdural hematoma. Callosal angle = 107.6°. CSF opening pressure = 12.5 cm H<sub>2</sub>O; **(b)** eight years old. Agitation, crying, and stereotyped behavior have become drug-resistant and also associated with balance and walking impairments. Evans' index = 0.47. Width of III ventricle = 16.2 mm. Callosal angle = 86.3°. CSF opening pressure = 17.5 cm H<sub>2</sub>O.





**Figure 3.** Two brain MRI scans of a boy with Hunter syndrome (MPS II severe) presenting macrocephaly and developmental delay: **(a)** three years old. He became agitated and tearful, with no seizures. Evans' index = 0.3. No lumbar puncture was performed; **(b)** six years old. He stopped talking, and had frequent falls and episodic aggressive behavior. Evans' index = 0.52. Width of III ventricle = > 10 mm. CSF opening pressure = 56 cm H<sub>2</sub>O. At this time, a ventriculoperitoneal shunt was placed.

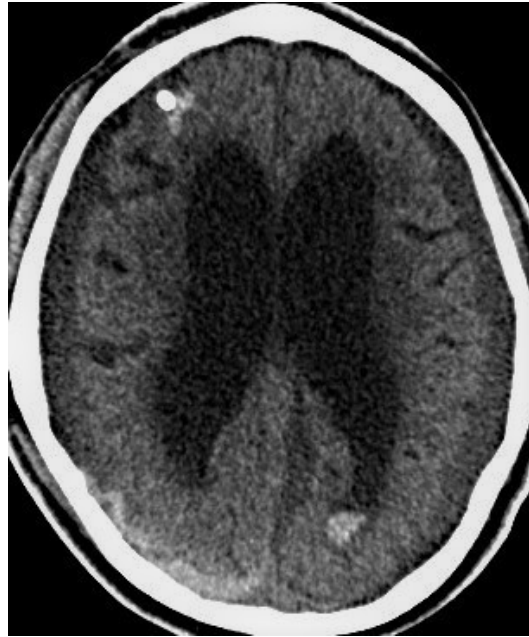
### Surgical treatment

Ventriculoperitoneal shunting is the standard treatment for managing communicating hydrocephalus in MPS patients. While this procedure will not reverse the inevitable progress of their underlying disease, it may improve the quality of life for both patient and family, especially in the management of behavioral problems (4).

There are no published success rates of this procedure in MPS patients and little is known about whether surgery can affect the progress of disease. Thus, the issue about when to perform the shunt remains unresolved. The largest review of

shunted MPS patients concluded that they need to be evaluated for hydrocephalus before stem cell transplantation because pre-transplantation shunting appears to have the most favorable risk/benefit ratio (36).

Moreover, these patients appear to be at increased risk of hemorrhagic complications, which rates are much higher than the literature (36). It brings up a discussion on the pathophysiology of those hemorrhages in MPS patients after a VPS insertion. The factors that could be involved are: (1) the high GAGs concentration having a “heparin-like” effect, decreasing blood viscosity and enhancing bleeding tendencies (38); (2) the more vessels vulnerability in MPS characterized by smooth muscle hyperplasia and degenerative changes in the intima and media, and thus responsible for the vasculopathy and central hemorrhages (39); (3) the abnormal cerebral blood vessel architecture secondary to the ventricular enlargement leading to rupture; and (4) the siphoning effect and overdrainage of CSF, producing negative pressure inside the skull and causing rupture of veins in subdural space (Fig. 4).



**Figure 4.** A brain CT scan of an 8-year-old boy with Hunter syndrome (MPS II severe), who placed a medium pressure CSF shunt valve. Three days after the VPS, a bilateral subdural collection, a subacute right posterior hemorrhage, and a punctate hemorrhage associated with the catheter path could be observed. There were no new neurological symptoms or focal signs associated with the subdural hematoma.

Thus, neuroimaging should become part of the postoperative routine assessment and also because the subdural hematoma is usually found without new clinical manifestations in MPS patients. Due to the pressure gradient, it is our opinion that pressure-programmable or high-pressure valves should be the choice by the neurosurgeon to prevent this serious complication in MPS patients. Nevertheless, mechanical failure and infection are the more common complications of VPS. We must remind that the buildup of macromolecules (GAGs) may predispose shunted patients with MPS to increased risks of mechanical failure by causing blockages in the shunt tubing (36).

Considered an internal shunt, the endoscopic third ventriculostomy (ETV) could play a role in cases which an obstructive component and a limit on CSF outlets from the foramina of Luschka and Magendie in the fourth ventricle associated with craniocervical compression were present (18). ETV success scores can be highly predictive of which patients will benefit or should have a standard shunt implanted as

the principal intervention. Besides that, the enlargement of choroid plexus as a component of the MPS disease might represent a pathway to use the choroid plexus cauterization through ETV, which increases the success of ETV by actually reducing the amplitude of intraventricular pulsations and the rate of CSF production (40).

Finally, the presence of extraventricular obstructions indicates that craniocervical decompression could be another possibility to manage hydrocephalus in MPS patients and may be of interest for future studies.

## **Conclusions**

There is a need of standardized procedures to evaluate and monitor hydrocephalus in MPS patients, so that proper treatment can be offered before these alterations have caused irreversible damage. Due to the unknown incidence and the difficulty of evaluating clinical signs of hydrocephalus, neuroimaging should become part of the routine assessment in neonates and infants with suspected MPS disease and presenting macrocephaly, developmental delay and/or progressive neurological decline, or behavioral changes. In addition, advanced neuroimaging techniques might provide a better insight into the natural course of hydrocephalus in the different MPS types. In evaluating patients with suspected hydrocephalus, given the potential risks and limited benefits from shunting in some MPS patients, the use of adjusted tests, increasing the objectivity of pre- and postoperative assessment, and the development of studies with control groups are critical to improve the accuracy of patient selection and define the appropriate timing and the best technique for surgical treatment. A shunt-responsive result is increased if you measure twice and shunt once.

## **Compliance with ethical standards**

### **Conflict of interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.

## **References**

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelshtein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editors. The online

- metabolic and molecular bases of inherited disease, chapter 136. New York: McGraw-Hill; 2014. doi:10.1036/ommbid.165.
2. Shinnar S, Singer HS, Valle D. Acute Hydrocephalus in Hurler's Syndrome. *Am J Dis Child.* 1982;136:556–7.
  3. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:72.
  4. Robertson SP, Klug GL, Rogers JG. Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioural problems in Sanfilippo syndrome (MPS III). *Eur J Pediatr.* 1998;157(8):653–5.
  5. Vougioukas VI, Berlis A, Kopp MV, Korinthenberg R, Spreer J, van Velthoven V. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux-Lamy syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 2001;35(1):35–8.
  6. Hoyme HE, Jones KL, Higginbottom MC, O'Brien JS. Presentation of mucopolysaccharidosis VII (beta-glucuronidase deficiency) in infancy. *J Med Genet.* 1981;18(3):237–9.
  7. Vedolin LM, Schwartz IVD, Komlos M, Schuch A, Puga AC, Pinto LLC, et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(6):1029–33.
  8. Lee C, Dineen TE, Brack M, Kirsch JE, Runge VM. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14(6):1285–92.
  9. Lachman R, Martin KW, Castro S, Basto MA, Adams A, Teles EL. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3(2):109–18.
  10. Manara R, Priante E, Grimaldi M, Santoro L, Astarita L, Barone R, et al. Brain

- and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):763–80.
11. Watts RW, Spellacy E, Kendall BE, du Boulay G, Gibbs DA. Computed tomography studies on patients with mucopolysaccharidoses. *Neuroradiology.* 1981;21(1):9–23.
  12. Vanneste JAL, Augustijn P, Dirven C, Tan WF, Goedhart ZD. Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review. *Neurology.* 1992;42(1):54–9.
  13. Gleason PL, Black PM, Matsumae M. The neurobiology of normal pressure hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am.* 1993;4(4):667–75.
  14. Johanson CE, Duncan JA, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008; 5:10.
  15. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS.* 2014;11:10.
  16. Rekte HL. The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008;5:2.
  17. Fowler GW, Sukoff M, Hamilton A, Williams JP. Communicating hydrocephalus in children with genetic inborn errors of metabolism. *Childs Brain.* 1975;1(4):251–4.
  18. Silva Neto AR, Holanda GBM, Farias MCS, Costa GS, Pereira HSG. Hydrocephalus in mucopolysaccharidosis type VI successfully treated with endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11(3):327–30.
  19. Dalla-Corte A, Souza CFM, Vairo F, Vedolin LM, Longo MG, Anés M, et al. An algorithm to assess the need for CSF shunting in mucopolysaccharidosis patients. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1):S39.
  20. Souza CFM, DallaCorte A, Vairo F, Anés M, Vedolin LM, Ferreira MM, et al. Diagnosing communicating hydrocephalus in mucopolysaccharidoses:

- correlation between cerebrospinal fluid flow imaging and lumbar pressure studies. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):S35–6.
21. Bosemani T, Orman G, Hergan B, Carson KA, Huisman TAGM, Poretti A. Achondroplasia in children: correlation of ventriculomegaly, size of foramen magnum and jugular foramina, and emissary vein enlargement. *Childs Nerv Syst*. 2014;31(1):129–33.
  22. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology*. 2004;46(8):666–72.
  23. Zafeiriou DI, Batzios SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(1):5–13.
  24. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267–77.
  25. Beck M, Cole G. Disc oedema in association with Hunter's syndrome: ocular histopathological findings. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(8):590–4.
  26. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1445–9.
  27. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1228–39.
  28. Evans WA Jr. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1942;47:931–7.
  29. Seto T, Kono K, Morimoto K, Inoue Y, Shintaku H, Hattori H, et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidoses and the effect of bone marrow transplantation. *Ann Neurol*. 2001;50(1):79–92.

30. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson E-M. The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2014;120(1):178–84.
31. Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol.* 2008;18(11):2678–83.
32. Bradley WG. Normal pressure hydrocephalus: new concepts on etiology and diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(40):1586–90.
33. Stoquart-ElSankari S, Lehmann P, Villette A, Czosnyka M, Meyer M-E, Deramond H, et al. A phase-contrast MRI study of physiologic cerebral venous flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(6):1208–15.
34. Borlot F, Arantes PR, Quaió CR, Franco JFS, Lourenço CM, Bertola DR, et al. New insights in mucopolysaccharidosis type VI: neurological perspective. *Brain Dev.* 2014;36(7):585–92.
35. Zafeiriou DI, Savvopoulou-Augoustidou PA, Sewell A, Papadopoulou F, Badouraki M, Vargiami E, et al. Serial magnetic resonance imaging findings in mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo's syndrome B). *Brain Dev.* 2001;23(6):385–9.
36. Aliabadi H, Reynolds R, Powers CJ, Grant G, Fuchs H, Kurtzberg J. Clinical outcome of cerebrospinal fluid shunting for communicating hydrocephalus in mucopolysaccharidoses I, II, and III: a retrospective analysis of 13 patients. *Neurosurgery.* 2010;67(6):1476–81.
37. Avery RA. Interpretation of lumbar puncture opening pressure measurements in children. *J neuro-ophthalmology.* 2014;34(3):284–7.
38. Tolar J, Orchard PJ, Key NS, Blazar BR. Circulating anticoagulant glycosaminoglycans in mucopolysaccharidosis type I. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):893–5.
39. Aydin M, Akarsu S, Kabakus N, Akpolat N. Mucopolysaccharidosis IIIB, cerebral



- vasculopathy and recurrent subdural hematoma. *Indian Pediatr.* 2006;43(5):437–40.
40. Warf BC. Congenital idiopathic hydrocephalus of infancy: the results of treatment by endoscopic third ventriculostomy with or without choroid plexus cauterization and suggestions for how it works. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(6):935–40.

**7.2 Artigo 2:** Correlation of CSF flow using phase-contrast MRI with ventriculomegaly and CSF opening pressure in mucopolysaccharidoses

Artigo publicado na Revista Fluids and Barriers of the CNS volume 14(1):23 em setembro de 2017. doi: 10.1186/s12987-017-0073-2.

## **Correlation of CSF flow using phase-contrast MRI with ventriculomegaly and CSF opening pressure in mucopolysaccharidoses**

Amauri Dalla Corte<sup>1\*</sup>, Carolina F. M. de Souza<sup>2</sup>, Maurício Anés<sup>3</sup>, Fabio K. Maeda<sup>4</sup>, Armelle Lokossou<sup>5</sup>, Leonardo M. Vedolin<sup>6</sup>, Maria Gabriela Longo<sup>7</sup>, Mônica M. Ferreira<sup>8</sup>, Solanger G. P. Perrone<sup>2</sup>, Olivier Balédent<sup>5</sup>, Roberto Giugliani<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Post-Graduate Program in Medical Sciences, UFRGS, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil

<sup>2</sup> Medical Genetics Service, HCPA, Porto Alegre, RS 90035-903, Brazil

<sup>3</sup> Medical Physics and Radioprotection Service, HCPA, Porto Alegre, Brazil

<sup>4</sup> Clinical Engineering, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS Brazil

<sup>5</sup> Image Processing Unit, Amiens University Hospital, Amiens, France

<sup>6</sup> Department of Neuroradiology, DASA Group, São Paulo, Brazil

<sup>7</sup> Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, Boston, United States

<sup>8</sup> Anesthesiology Service, HCPA, Porto Alegre, Brazil

\* Corresponding author:

Amauri Dalla Corte

Medical Genetics Service

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

CEP 90.035-903, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

e-mail: [dalacorte@gmail.com](mailto:dalacorte@gmail.com)

Tel/Fax.: +55 51 33598011

## **Abstract**

**Background:** Very little is known about the incidence and prevalence of hydrocephalus in patients with mucopolysaccharidoses (MPS). The biggest challenge is to distinguish communicating hydrocephalus from ventricular dilatation secondary to brain atrophy, because both conditions share common clinical and neuroradiological features. The main purpose of this study is to assess the relationship between ventriculomegaly, brain and cerebrospinal fluid (CSF) volumes, aqueductal and cervical CSF flows, and CSF opening pressure in MPS patients, and to provide potential biomarkers for abnormal CSF circulation.

**Methods:** Forty-three MPS patients (12 MPS I, 15 MPS II, 5 MPS III, 9 MPS IV A and 2 MPS VI) performed clinical and developmental tests, and T1, T2, FLAIR and phase-contrast magnetic resonance imaging (MRI) followed by a lumbar puncture with the CSF opening pressure assessment. For the analysis of MRI variables, we measured the brain and CSF volumes, white matter (WM) lesion load, Evans' index, third ventricle width, callosal angle, dilated perivascular spaces (PVS), craniocervical junction stenosis, aqueductal and cervical CSF stroke volumes, and CSF glycosaminoglycans concentration.

**Results:** All the scores used to assess the supratentorial ventricles enlargement and the ventricular CSF volume presented a moderate correlation with the aqueductal CSF stroke volume (ACSV). The CSF opening pressure did not correlate either with the three measures of ventriculomegaly, or the ventricular CSF volume, or with the ACSV. Dilated PVS showed a significant association with the ventriculomegaly, ventricular CSF volume and elevated ACSV.

**Conclusions:** In MPS patients ventriculomegaly is associated with a severe phenotype, increased cognitive decline, WM lesion severity and enlarged PVS. The authors have shown that there are associations between CSF flow measurements and measurements related to CSF volumetrics. There was also an association of volumetric measurements with the degree of dilated PVS.

**Keywords:** Mucopolysaccharidoses, Brain MRI, Ventricular enlargement, Hydrocephalus, Cerebrospinal fluid

**Abbreviations**

MPS: mucopolysaccharidoses

GAGs: glycosaminoglycans

CSF: cerebrospinal fluid

PC: phase-contrast

MRI: magnetic resonance imaging

INPH: idiopathic normal pressure hydrocephalus

ICP: intracranial pressure

ACSV: aqueductal CSF stroke volume

VPS: ventriculoperitoneal shunting

PVS: perivascular spaces

WM: white matter

## Background

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of rare genetic disorders of glycosaminoglycan (GAG) catabolism. Each MPS disorder is caused by a deficiency in the activity of a single, specific lysosomal enzyme required for GAG degradation. Lysosomal accumulation of GAGs results in chronic and progressive cellular damage, which can affect multiple organ systems. The neurologic expression of the disease varies among the different MPS types and sometimes also within the same type (1). Ventricular enlargement is known to occur in patients with MPS and may be due to the combination of cortical atrophy secondary to central nervous system degeneration, a defect in cerebrospinal fluid (CSF) reabsorption due to thickening of the meninges and dysfunction of the Pacchionian granulations in the arachnoid villi, and venous hypertension secondary to reduced venous outflow through bone dysostosis of the skull base (2, 3). The communicating hydrocephalus that occurs in MPS is usually slowly progressive and difficult to distinguish from the primary neurologic disease. Acute symptoms such as vomiting and papilledema are uncommon. The ventricular enlargement in severe forms of MPS I (Hurler syndrome) and MPS II (Hunter syndrome) may be associated with increased intracranial pressure (ICP), which can be used as indication for a shunting procedure. The degree to which hydrocephalus contributes to the neurologic deterioration in MPS is unknown (1).

Because brain atrophy and communicating hydrocephalus share common clinical and neuroradiological features in MPS patients, and in addition, they can potentially coexist, these two conditions were previously considered as one (4). Ventriculomegaly is a cardinal feature of hydrocephalus and the severity can be defined by an Evans' index greater than 0.3 (5). Several authors used magnetic resonance imaging (MRI) scoring systems to grade the ventricular enlargement and help differentiate between hydrocephalus and ex vacuo ventriculomegaly in MPS patients, taking into account mainly the width of the third ventricle and temporal horn dilatation (2, 6–9). Measuring the callosal angle has been suggested as a convenient method for discriminating idiopathic normal pressure hydrocephalus (INPH) from neurodegenerative disease with large ventricles due to atrophy (10). Excess build-up of CSF leads to an increase in ICP, which can be equated to CSF opening pressure. The relationship between size of cerebral ventricles and ICP has previously been investigated in adults and children with hydrocephalus, and conventional knowledge

says that, with exception of some acute cases, brain imaging is rarely helpful in guessing value of ICP quantitatively (11–14). We recently published an algorithm to aid in the diagnosis and management of hydrocephalus in MPS patients, considering neurologic deterioration, Evans' index, width of the third ventricle, callosal angle, CSF opening pressure and the presence of craniocervical stenosis (15).

At present, neuroimaging has only been only used to verify the extent of ventriculomegaly and exclude cases of gross cerebral atrophy and other pathological conditions that might explain the neurological deterioration in MPS patients. Phase-contrast (PC) MRI provides valuable additional information to conventional MRI and could help to distinguish hydrocephalus from brain atrophy in MPS patients by measuring the volume of CSF pulsating back and forth through the aqueduct with each cardiac cycle, the aqueductal CSF stroke volume (ACSV). According to Bradley, hyperdynamic CSF flow through the aqueduct is seen when there is ventricular enlargement without cerebral atrophy (16). However, while some studies have supported the use of aqueductal flow rate for the diagnosis of INPH (17, 18) and related flow rate to a possible shunt response (19, 20), other studies have not been able to demonstrate any association between a clinical improvement after shunting and increased ACSV (21–23) or flow rate (24).

Currently, there is a lack of consensus as to which diagnostic test most reliably predicts which MPS patients will benefit from CSF diversion. Moreover, it has proved to be very difficult, using any objective measure, to demonstrate a neurological improvement after CSF drainage that could indicate an eventual positive response to ventriculoperitoneal shunting (VPS) (25). There is also great difficulty in investigating these patients due to: rare disease, behavioral disturbances, high anesthetic risk, technical difficulties for lumbar puncture and low CSF drainage, for which invasive tests such as intermittent high volume spinal tap, prolonged lumbar drainage and continuous ICP monitoring are not feasible (15). In this context, a noninvasive tool for selecting MPS patients with hydrocephalus for surgery would certainly be preferable, if the evidence for its utility was convincing.

The purpose of this study was to provide images of both structural and quantitative changes in the brain allowing access to and a better understanding of the brain disease and the consequences of hydrocephalus in patients with MPS. In that

sense, we aimed to be able to identify noninvasive potential biomarkers for abnormal CSF circulation. Besides that, we analyzed the relationship between ventricular and cervical CSF flows and ventricular size, brain and CSF volumes, CSF opening pressure, CSF GAGs levels, dilated perivascular spaces (PVS), white matter (WM) lesion load, and craniocervical junction stenosis.

## Methods

### Subjects

This was a cross-sectional study. From July 2013 to June 2016, we examined all patients with MPS followed at the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Of these, 47 patients with confirmed biochemical diagnosis of MPS underwent evaluation for ventriculomegaly. We excluded three subjects who had VPS and one who was unable to undergo the MRI due to respiratory compromise and clinical instability. The remaining 43 patients formed the study group (12 patients with MPS I, 15 with MPS II, 5 with MPS III, 9 with MPS IV A, and 2 with MPS VI). Of the MPS I patients, 5 had Hurler syndrome, 2 had Hurler-Scheie syndrome and 5 had Scheie syndrome. Of the MPS II patients, 8 had the severe form and 7 had the attenuated form. Of the MPS III patients, 1 had type A, 3 had type B and 1 had type C. Twenty-five patients were male and 18 were female. Each patient presented with typical clinical manifestations of the disorder and had biochemical confirmation of a deficient enzymatic activity ( $\alpha$ -L-iduronidase for MPS I, iduronate sulfatase for MPS II, heparan *N*-sulfatase for MPS III A,  $\alpha$ -*N*-acetyl-glucosaminidase for MPS III B, acetyl-CoA:  $\alpha$ -glucosaminide acetyltransferase for MPS III C, galactose 6-sulfatase for MPS IVA, and *N*-acetylgalactosamine 4-sulfatase for MPS VI). Multiple sulfatase deficiency was excluded by the observation of a normal activity of at least one other sulfatase. Twenty patients were receiving enzyme replacement therapy (7 with MPS I, 10 with MPS II, 1 with MPS IV A and 2 with MPS VI). Each patient had brain MR imaging immediately followed by lumbar puncture, and neurodevelopmental assessment performed within the same week, except one patient who died before intellectual test could be applied.



## Neurodevelopmental Assessment

All patients received age-appropriate standardized neurodevelopmental assessments: Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition (Bayley-III) for children younger than 42 months, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence–Revised (WPPSI-R) for children between 42 months and 6 years, Wechsler Intelligence Scale for Children Third Edition (WISC-III) for patients between 6 and 16 years, and Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS-III) for patients who were 16 years or older. All tests were performed according to their guidelines and to the developmental level of each patient by a psychologist (S.G.P.P.) who was experienced in development neurology. According to the study protocol, full-scale IQ scores were rated and patients presented as having cognitive impairment (CI) or not. CI was considered present when developmental tests (composite score) or intelligence quotient (IQ) < 70. Severely affected patients who could not respond to development tests were classified within the CI group.

## CSF Sampling

Each patient underwent a lumbar puncture in a flexed lateral decubitus position whereby 7–10 cc of CSF was removed. The CSF opening pressure was measured with a standard spinal manometer calibrated in mm H<sub>2</sub>O (Hako, Germany) connected to a 20-G spinal needle. In five patients, it was not possible to obtain the opening pressure or the CSF sample due to technical difficulties (3 patients) or refusal to undergo the procedure after performing MRI (2 patients).

## Data Acquisition

MRI studies were obtained on 1.5T Achieva (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) software version 2.6.3. For the acquisition of the cerebral images and the cervical region we used a 16-channel neurovascular coil manufactured by Invivo Devices. The research protocol for brain images included *fast spin echo* transversal plane FLAIR (TR 11000 ms; TE 140 ms; IT 2800 ms; flip 90°; NSA 3; slice thickness 5 mm; gap 1 mm; matrix 169 x 225; in plane resolution 1.3 x 1.03 mm; echo train length 55); *fast spin echo* transversal plane T2 (5054 ms; 100 ms; 90°; 2; 5 mm; 1 mm; 219 x 292; 0.75 x 0.59; 15); MPRAGE sagittal plane T1 (8.69 ms; 4 ms; 8°; 1 mm; 232 x 256; 1 x 1 mm; 232); cervical spine included *fast spin echo* T2 sagittal plane

(4735 ms; 100 ms; 90°; 4; 3 mm; 0.5 mm; 247 x 198; 1 x 0.9 mm; 24); *fast spin echo* T2 axial plane (3800 ms; 120 ms; 90°; 4; 3 mm; 0.4 mm; 247 x 198; 1.11 x 0.85 mm; 44); *fast spin echo* T1 sagittal plane (958 ms; 7.8 ms; 90°; 3; 3 mm; 0.5 mm; 247 x 198; 1.25 x 0.9 mm; 4); throughout plane flow was measured with PC gradient echo for CSF at aqueduct and cervical subarachnoid space at C2-C3 spine level with velocity encoding (Venc) equal to 12 cm/s (TR 21 ms; TE 12 ms; flip 10°; NSA 2; slice thickness 5 mm; no gap; matrix 182 x 182; in plane resolution 0.55 x 0.55 mm) and 10 cm/s (21 ms; 12 ms; 10°; 2; 5 mm; 220 x 182; 0.55 x 0.5 mm), respectively. For those patients whose CSF flow was very distinct, the Venc was adjusted accordingly to reduce flow void artifacts and achieve higher image contrast.

### **Imaging Processing**

Neuroimage post-processing was performed at a workstation by three researchers in agreement (A.D.C., M.A. and F.K.M.). They were blinded to the age, type, and clinical status of the patients.

### ***Lesion load, CSF and brain volumes***

Cerebral segmentation and WM lesion load were measured with FLAIR brain images and CSF with T2-weighted images. The segmentation process and volume quantification were performed as described in detail elsewhere (26) to obtain brain volume, total CSF volume, ventricular CSF volume, subarachnoid CSF volume and lesion load. The skull size was used as denominator to correct brain and CSF volumes for variations in head size.

### ***Size of the supratentorial ventricles***

Evans' index was calculated as the ratio of the greatest width of the frontal horns of the lateral ventricles to the maximal internal diameter of the skull (5). The third ventricle enlargement was graded as follows: 1 = width of the third ventricle < 5 mm; 2 = width of the third ventricle between 5 and 10 mm; 3 = width of the third ventricle > 10 mm (9). The callosal angle was measured on the coronal plane, which was perpendicular to the anteroposterior commissure plane on the posterior commissure of each subject (10). The Evans' index, the width of third ventricle and the corpus callosal angle were calculated on the individual MPRAGE sagittal T1 reoriented to the

parallel plane from the anteroposterior commissure plane consisting of 1.0-mm isotropic voxels. Ventriculomegaly was defined as Evans' index  $> 0.3$ , width of the third ventricle  $> 10$  mm, or callosal angle  $< 90^\circ$ .

### ***Enlargement of the perivascular spaces***

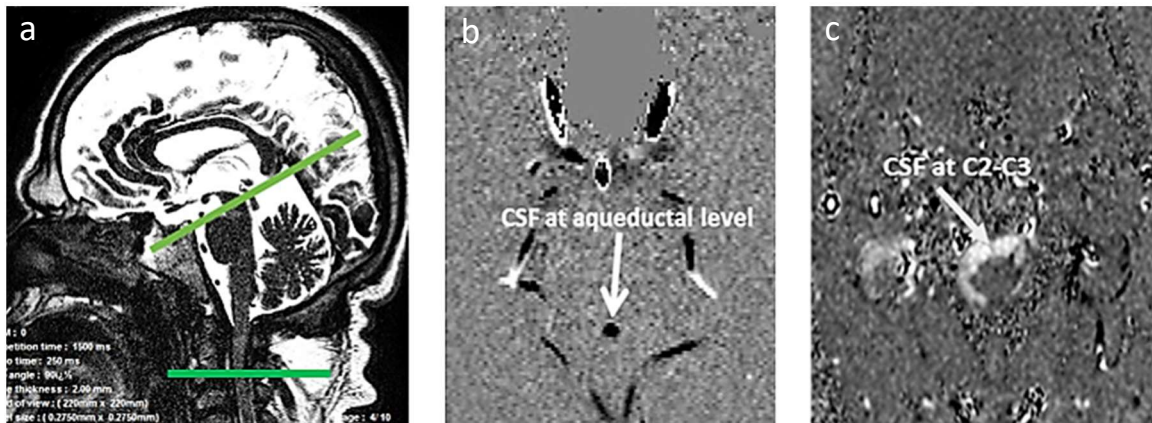
The PVS enlargement on T1-weighted images located in periventricular and subcortical WM, corpus callosum, basal ganglia, thalami and brainstem, were graded as follows: 0 = none; 1 = PVS number  $< 10$  and PVS size  $< 3$  mm; 2 = PVS number  $\geq 10$  and PVS size  $< 3$  mm; 3 = PVS number  $\geq 10$  and PVS size  $\geq 3$ mm (9).

### ***Craniocervical junction stenosis***

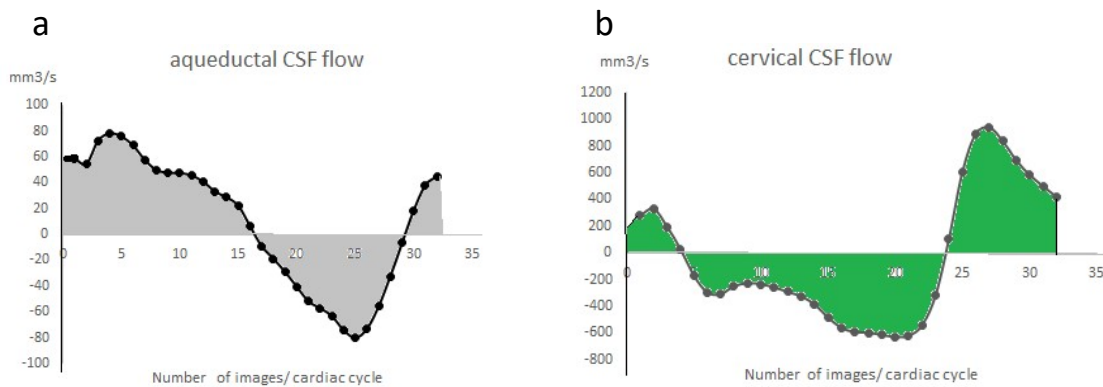
For MRI evaluation of the craniocervical junction, sagittal and axial T1- and T2-weighted images were created. The T2-weighted images were also examined for increased signal intensity, suggesting myelomalacia. The presence or absence of a compression of the spinal cord was graded as follows: 0 = no spinal cord compression; 1 = spinal cord compression (absence of CSF in any direction); 2 = signs of myelomalacia (27).

### ***Aqueductal and cervical CSF stroke volume***

Stroke volumes were defined as the average of craniocaudal and caudocranial volumes displaced through the region of interest (ROI) during the cardiac cycle (CC) (28). They were measured for CSF in the aqueduct and cervical level and were expressed in milliliters per CC. Data were analyzed using validated image processing software (29) with an optimized CSF flow segmentation algorithm, which automatically extracts the ROI at each level, and calculates its flow curves over the 32 segments of the CC. Then, the CSF flow curve was generated within one CC (Figs. 1, 2). High CSF stroke volume was defined as aqueductal  $> 0.05$  mL/CC and C2–C3  $> 0.5$  mL/CC (30).



**Figure 1.** Data acquisition of a 34-year-old male patient with MPS II. Sagittal 3D scout view sequences were used as localizer to select the anatomical levels for flow quantification (a). The acquisition planes were selected perpendicular to the presumed direction of the flows. Sections through the cerebral aqueduct (b) and C2–C3 subarachnoid space level (c) were used for CSF flow measurement.



**Figure 2.** CSF oscillations were reconstructed during the cardiac cycle at aqueductal level (a) and cervical level (b). Aqueductal CSF stroke volume and cervical CSF stroke volume represent the mean volume of CSF under the curve of CSF flow during the cardiac cycle.

### **CSF GAGs analysis**

Total CSF GAGs concentration was determined using a thrombin activity assay. The CSF samples were preincubated with human heparin cofactor II (HC II) and then incubated with a fixed amount of thrombin and with 0.5 mmol/L chromogenic substrate S-2238 in assay buffer. The quantification of the GAG concentrations was performed as described elsewhere (31).

### **Statistical Analysis**

Continuous variables were described using median and range, due to asymmetric distributions. Categorical data were presented as counts and percentages. Comparison of groups was conducted using Mann-Whitney U test or Fisher exact test, accordingly. To evaluate correlations between continuous and ordinal variables we used Spearman's rank correlation coefficient ( $r_s$ ). Due to multiple comparisons, all p values in Table 1 were adjusted using Finner's adjustment procedure. Additionally, odds ratios were computed to estimate magnitude of association between categorical data. In situations where the odds ratio was undefined using traditional methods we approximated using Peto odds ratio.

Selected continuous measurements with no prior defined cut-off points were dichotomised using median values which are presented in Table 2. Therefore, adopted cut-off values were: CSF protein level > 32 mg/dL, CSF GAGs > 250 ng/mL, PVS  $\geq$  10; WM lesion load > 0.4 cm<sup>3</sup>; ACSV > 0.05 mL/CC; C2–C3 CSF stroke volume > 0.5 mL/CC.

The significance level was set at  $p < 0.05$ . Data were analysed using IBM-SPSS version 22.0.

### **Results**

Forty-three MPS patients performed clinical and developmental tests, CSF and neuroimaging studies over 3 years. The mean age of the patients was 13.7 years (age range 0.9–36 years). Severe forms of the disease (Hurler syndrome and severe form of MPS II) were observed in thirteen patients (30.2%). Macrocephaly (+2SD or 98%)

was present in 32.6% of the patients. Based on IQ and development testing, 41.9% of the patients had cognitive impairment.

All the scores (Evans' index, third ventricle width and callosal angle) used to assess the supratentorial ventricular enlargement in MPS patients presented a moderate correlation with the CSF aqueductal flow. Also, the ventricular CSF volume correlated with the CSF aqueductal flow, which did not occur with the total CSF volume and the subarachnoid CSF volume (Table 1). The third ventricle width showed a high inverse correlation with the brain volume ( $r_s = -0.61$ ;  $p < 0.001$ ) and Evans' index showed the highest correlation with the ventricular CSF volume ( $r_s = 0.87$ ;  $p < 0.001$ ). In addition, Evans and third ventricle width scores had large correlations ( $r_s = 0.64$  and  $r_s = 0.65$ ,  $p < 0.001$ , respectively) with the total CSF volume. The other factor tested that correlated with the total CSF volume was the dilated PVS. The craniocervical junction stenosis significantly correlated with the cervical CSF flow ( $r_s = 0.46$ ;  $p < 0.002$ ) and was inversely correlated with the subarachnoid CSF volume.

The CSF opening pressure did not correlate either with the three measures of ventriculomegaly or with the ventricular CSF volume (Table 1). Also, no correlation was found between the CSF opening pressure and the CSF aqueductal flow ( $r_s = -0.23$ ,  $p = 0.177$ ), or the score for craniocervical stenosis ( $r_s = 0.19$ ,  $p = 0.258$ ). Table 1 also shows significant correlations between the dilated PVS and the WM lesion load with the ventricular CSF volume.

Table 2 shows the relationship between the clinical, CSF and neuroimaging features of MPS patients with ventriculomegaly and CSF flow. CSF GAG levels had no significant association with ventricle enlargement or CSF flow. The presence of ten or more dilated PVS showed significant association with ventriculomegaly, especially to the third ventricle width (Peto odds ratio 8.56, 95%CI 2.23–32.88), and also with elevated CSF stroke volume at the level of the cerebral aqueduct (Peto odds ratio 7.27, 95%CI 1.72–30.74). The WM lesion severity was significantly higher in patients with ventriculomegaly. The presence of craniocervical stenosis showed no significant association with decreased cervical CSF stroke volume. Representative cases are described in Figs. 3 and 4.

**Table 1 Correlation between ventricular and CSF volume measurements, and CSF opening pressure, CSF flow and neuroimaging findings**

	CSF OP			ACSV			C2–C3 CSF SV			Dilated PVS			WML load			CCJ stenosis		
	$r_s$	$p$	$p'$	$r_s$	$p$	$p'$	$r_s$	$p$	$p'$	$r_s$	$p$	$p'$	$r_s$	$p$	$p'$	$r_s$	$p$	$p'$
<b>Evans' index</b>	-0.08	0.646	0.702	0.35	<i>0.023</i>	<i>0.040</i>	-0.05	0.762	0.813	0.39	<i>0.011</i>	<i>0.019</i>	0.51	<i>0.001</i>	<i>0.004</i>	-0.01	0.933	0.933
<b>TVW</b>	-0.29	0.073	0.412	0.46	<i>0.002</i>	<i>0.014</i>	-0.12	0.469	0.773	0.54	<i>&lt;0.001</i>	<i>0.003</i>	0.34	<i>0.030</i>	0.052	-0.08	0.619	0.730
<b>Callosal angle</b>	0.06	0.721	0.721	-0.46	<i>0.002</i>	<i>0.014</i>	-0.20	0.204	0.773	-0.35	<i>0.020</i>	<i>0.028</i>	-0.54	<i>&lt;0.001</i>	<i>0.003</i>	0.18	0.262	0.508
<b>Brain volume</b>	0.27	0.113	0.412	-0.13	0.418	0.468	0.21	0.191	0.773	-0.33	<i>0.033</i>	<i>0.038</i>	-0.01	0.975	0.975	0.13	0.426	0.622
<b>TCSF volume</b>	-0.18	0.300	0.460	0.29	0.071	0.098	0.09	0.596	0.773	0.49	<i>0.001</i>	<i>0.004</i>	0.26	0.097	0.133	-0.30	0.054	0.177
<b>VCSF volume</b>	-0.10	0.577	0.700	0.46	<i>0.002</i>	<i>0.014</i>	0.01	0.941	0.941	0.55	<i>&lt;0.001</i>	<i>0.003</i>	0.51	<i>0.001</i>	<i>0.004</i>	-0.08	0.607	0.730
<b>SACSF volume</b>	-0.26	0.124	0.412	0.06	0.694	0.694	0.16	0.325	0.773	0.29	0.071	0.071	0.03	0.871	0.908	-0.37	<i>0.016</i>	0.107

Data are presented as Spearman's rank correlation coefficient ( $r_s$ ),  $p$  value and adjusted  $p$  ( $p'$ ) using Finner's adjustment procedure

Italic values indicate significance of  $p$  value ( $p < 0.05$ )

CSF = cerebrospinal fluid, CSF OP = cerebrospinal fluid opening pressure, ACSV = aqueductal cerebrospinal fluid stroke volume, C2–C3 CSF SV = C2–C3 cerebrospinal fluid stroke volume, PVS = perivascular spaces, WML = white matter lesion, CCJ = craniocervical junction, TVW = third ventricle width, TCSF = total cerebrospinal fluid, VCSF = ventricular cerebrospinal fluid, SACSF = subarachnoid cerebrospinal fluid

Table 2 Association between ventriculomegaly and cerebrospinal fluid flow with clinical, cerebrospinal fluid and neuroimaging characteristics

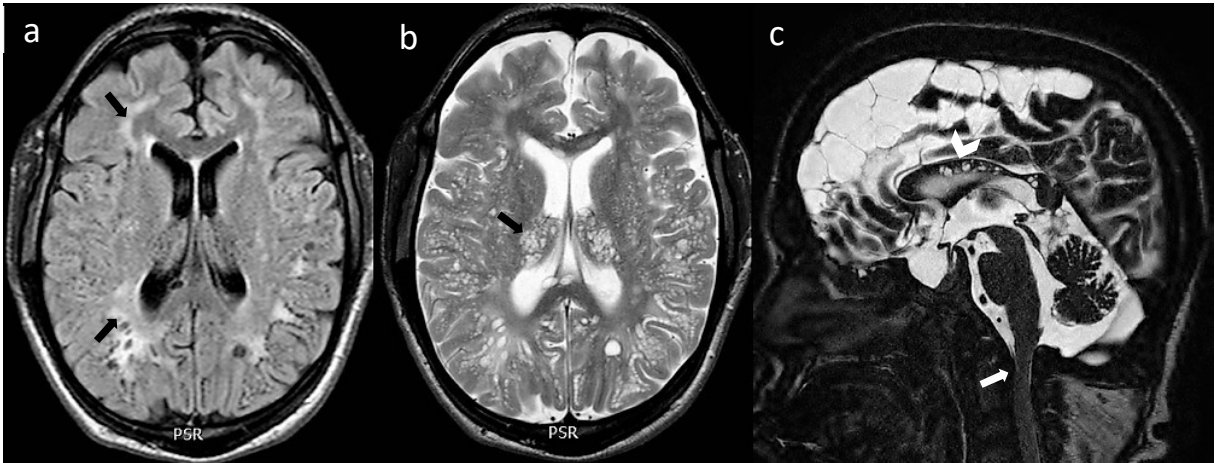
Characteristics	Ventriculomegaly									CSF stroke volume					
	Evans' index			Third ventricle width (mm)			Callosal angle (°)			Aqueductal (mL/CC)			C2–C3 (mL/CC)		
	> 0.3 n = 15	≤ 0.3 n = 28	<i>p</i>	> 10 n = 14	≤ 10 n = 29	<i>p</i>	< 90 n = 8	≥ 90 n = 35	<i>p</i>	> 0.05 n = 11	≤ 0.05 n = 31	<i>p</i>	> 0.5 n = 7	≤ 0.5 n = 35	<i>p</i>
<b>Age (yr)</b>	9 (2–30)	12 (1–36)	0.483	10 (2–30)	12 (1–36)	0.577	9 (2–26)	12 (1–36)	0.502	6 (1–31)	12 (1–36)	0.229	12 (1–31)	10 (1–36)	0.774
<b>Male sex</b>	11 (73.3)	14 (50.0)	0.199	12 (85.7)	13 (44.8)	<i>0.019</i>	6 (75.0)	19 (54.3)	0.434	8 (72.7)	16 (51.6)	0.299	5 (71.4)	19 (54.3)	0.679
<b>Type</b>			0.709			0.373			0.333			0.183			>0.99
<b>I</b>	4 (26.7)	8 (28.6)		3 (21.4)	9 (31.0)		2 (25.0)	10 (28.6)		3 (27.3)	8 (25.8)		2 (28.6)	9 (25.7)	
<b>II</b>	7 (46.7)	8 (28.6)		7 (50.0)	8 (27.6)		5 (62.5)	10 (28.6)		6 (54.5)	9 (29.0)		4 (57.1)	11 (31.4)	
<b>III</b>	1 (6.7)	4 (14.3)		2 (14.3)	3 (10.3)		1 (12.5)	4 (11.4)		2 (18.2)	3 (9.7)		1 (14.3)	4 (11.4)	
<b>IV</b>	2 (13.3)	7 (25.0)		1 (7.1)	8 (27.6)		0 (0.0)	9 (25.7)		0 (0.0)	9 (29.0)		0 (0.0)	9 (25.7)	
<b>VI</b>	1 (6.7)	1 (3.6)		1 (7.1)	1 (3.4)		0 (0.0)	2 (5.7)		0 (0.0)	2 (6.5)		0 (0.0)	2 (5.7)	
<b>Severe form</b>	9 (60.0)	4 (14.3)	<i>0.004</i>	8 (57.1)	5 (17.2)	<i>0.013</i>	6 (75.0)	7 (20.0)	<i>0.006</i>	6 (54.5)	7 (22.6)	0.066	2 (28.6)	11 (31.4)	>0.99
<b>Macrocephaly</b>	9 (60.0)	5 (17.9)	<i>0.008</i>	8 (57.1)	6 (20.7)	<i>0.035</i>	5 (62.5)	9 (25.7)	0.089	6 (54.5)	7 (22.6)	0.066	2 (28.6)	11 (31.4)	>0.99
<b>CI</b>	10 (66.7)	8/27 (29.6)	<i>0.027</i>	10 (71.4)	8/28 (28.6)	<i>0.019</i>	6 (75.0)	12/34 (35.3)	0.056	6 (54.5)	11/30 (36.7)	0.476	4 (57.1)	13/34 (38.2)	0.421
<b>eCSF protein</b>	6/12 (50.0)	12/25 (48.0)	>0.99	5/12 (41.7)	13/25 (52.0)	0.728	3/7 (42.9)	15/30 (50.0)	>0.99	2 (18.2)	15/25 (60.0)	<i>0.031</i>	2/6 (33.3)	15/30 (50.0)	0.662
<b>eCSF GAGs</b>	8/12 (66.7)	13/25 (52.0)	0.491	9/12 (75.0)	12/25 (48.0)	0.166	5/7 (71.4)	16/30 (53.3)	0.674	8 (72.7)	13/25 (52.0)	0.295	4/6 (66.7)	17/30 (56.7)	>0.99
<b>dPVS</b>	14 (93.3)	15 (53.6)	<i>0.015</i>	14 (100.0)	15 (51.7)	<i>0.001</i>	7 (87.5)	22 (62.9)	0.240	11 (100.0)	17 (54.8)	<i>0.007</i>	7 (100.0)	21 (60.0)	0.075
<b>eWML load</b>	12/14 (85.7)	9 (32.1)	<i>0.003</i>	11/13 (84.6)	10 (34.5)	<i>0.006</i>	8 (100.0)	13/34 (38.2)	<i>0.003</i>	7 (63.6)	14 (45.2)	0.484	2 (28.6)	19 (54.3)	0.410
<b>SCC</b>	10 (66.7)	20 (71.4)	0.742	9 (64.3)	21 (72.4)	0.726	4 (50.0)	26 (74.3)	0.217	6 (54.5)	23 (74.2)	0.270	3 (42.9)	26 (74.3)	0.176

Data are presented as median (minimum-maximum) or counts (percentages)

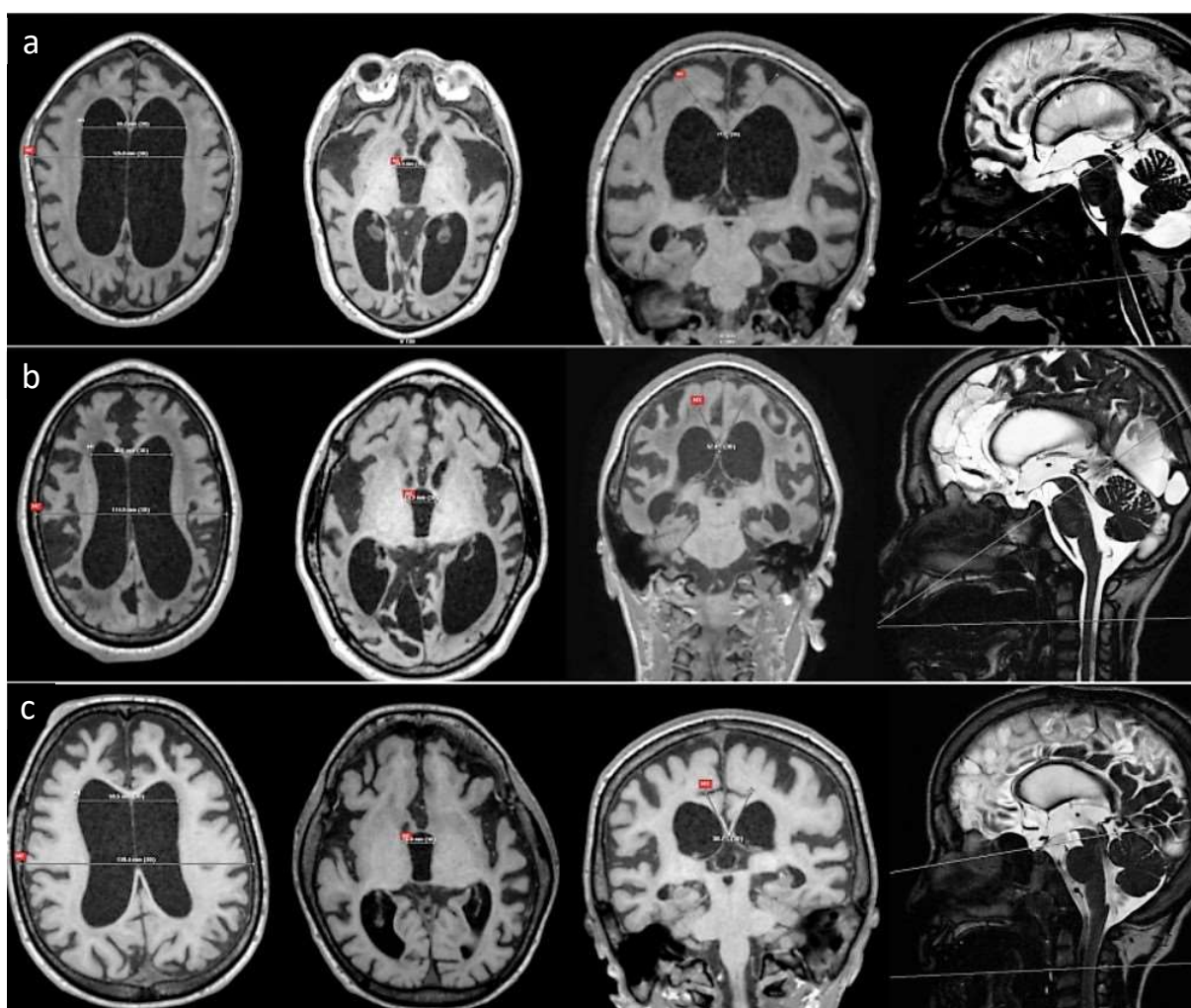
Italic values indicate significance of *p* value (*p* < 0.05)

*p* = statistical significance, CSF = cerebrospinal fluid, Severe form = Hurler syndrome (MPS I) and severe form of MPS II, Macrocephaly = +2SD or 98%, CI = cognitive impairment (score < 70), eCSF protein = elevated cerebrospinal fluid protein (> 32 mg/dL), eCSF GAGs = elevated CSF glycosaminoglycans (> 250 ng/mL), dPVS = dilated perivascular spaces (number ≥ 10), eWML load = elevated white matter lesion load (> 0.4 cm<sup>3</sup>), SCC = spinal cord compression (absence of CSF in any direction and/or myelomalacia)





**Figure 3.** Brain MRI scans of a 20-year-old male patient affected by MPS II (attenuated form). Axial FLAIR image (**a**) shows periventricular and subcortical (arrows) white matter lesions (lesion load = 1.8%). Axial T2-weighted image (**b**) shows dilated perivascular spaces (score 3) prominently seen in the thalami and basal ganglia (arrow) and enlargement of subarachnoid spaces. Midsagittal T2-weighted image (**c**) shows dilated perivascular spaces within the corpus callosum (arrowhead), and effacement of CSF (arrow) and spinal stenosis at C1–C2 (score 1).



**Figure 4.** The three indices used for the assessment of ventricular size and the sagittal scout view sequences used for CSF flow quantifications at aqueductal level and C2–C3 level. **(a)** a 9-year-old girl with MPS I (Hurler syndrome): Evans' index (EI) = 0.51. Width of III ventricle (WTV) = 19.4 mm. Callosal angle (CA) = 77.9°. CSF opening pressure (CSF OP) = 17.5 cm H<sub>2</sub>O. Aqueductal CSF stroke volume (ACSV) = 0.04 mL/CC. Cervical CSF stroke volume (CCSV) = 0 mL/CC; **(b)** a 10-year-old boy with MPS II (severe form): EI = 0.42. WTV = 14.9 mm. CA = 52.8°. CSF OP = 40 cm H<sub>2</sub>O. ACSV = 0.03 mL/CC. CCSV = 0.13 mL/CC; **(c)** a 8-year-old boy with MPS III A. EI = 0.43. WTV = 16.8 mm. Callosal angle = 50.7°. CSF opening pressure = 17.5 cm H<sub>2</sub>O. ACSV = 0.13 mL/CC. CCSV = 0.49 mL/CC.

## Discussion

One of the biggest challenges with MPS patients is to distinguish communicating hydrocephalus from ventricular dilatation secondary to brain atrophy. Although conventional MRI sequences reveal morphological findings, when there is concern that developing hydrocephalus may require surgical management dedicated neuroimaging studies, including CSF flow measurement, may be indicated (15). Ventricular dilation may be related to ventricular wall modifications induced by an increase in the pressure gradient between ventricular CSF and extraventricular CSF (32). PC-MRI has the ability to measure ACSV, the elevation of which is associated with hydrocephalus. This is the first time that this technique has been described in MPS patients.

Evans' index presented the highest correlation with ventricular CSF volumetrics and higher brain volume. Despite advances in brain imaging and volumetric analysis, this simple linear measurement continues to be fast, reliable and feasible for neurosurgical practice. The increased third ventricle width, which is a marker of brain atrophy in patients with multiple sclerosis (33, 34), might also be a surrogate marker of brain atrophy in MPS patients. The third ventricle divides the thalamic hemispheres, and thalamic atrophy may give rise to ex vacuo enlargement of the third ventricle. The measurement of the callosal angle, another supportive marker for the diagnosis of hydrocephalus and predictor of a positive outcome after shunting (35), presented good correlation with the other scores and proved to be useful. For this reason, we recommend the assessment of ventricular size by these three indices, which may enhance the diagnostic accuracy of hydrocephalus in MPS patients (36).

Aqueductal CSF stroke volume was significantly correlated with ventricular measurements and CSF ventricular volume. Chiang et al. demonstrated that the magnitude of ACSV is linked to the ventricular morphology (37), which is consistent with the finding by Poncelet et al. that the lateral compressive motion of the thalami on the third ventricle during the cardiac cycle modulates the CSF flow in the aqueduct (38). Cerebrospinal fluid oscillations through the aqueduct appear to depend directly on CSF venting from the cranial cavity, resulting from both arterial inflow and the compliance of the craniospinal cavity (29). In patients with communicating hydrocephalus, ventricular pulsations play a major role in cerebral pressure damping

during vascular brain expansion, and ventricular dilation seems to be an adaptive response to changes in subarachnoid intracranial CSF pulsations (32). With regard to patients with MPS, we believe that the obstruction of CSF reabsorption associated with cortical venous system hypertension due to impaired venous drainage caused by deformation of the skull base involve a reduction in the compliance of the subarachnoid space and limit total arterial pulsation toward the ventricles, increasing the ACSV.

The relationship between ventricle enlargement and decreased brain volume, and also the increased total CSF volume, which includes the CSF of subarachnoid spaces, might lead straight to the conclusion that ventriculomegaly is mainly due to cerebral atrophy. However, using the acquired knowledge from the patients with INPH who have also been found to have larger intracranial CSF volumes (39), it is more likely that, with decreased uptake of CSF by the arachnoidal granulations due to the deposition of storage material in the meninges, MPS patients might have developed a parallel pathway for CSF reabsorption, which could be the extracellular space of the brain. In accordance with this theory, we found a correlation between an increased number of dilated PVS with high CSF flow through the aqueduct, but also with larger total CSF volumes.

Cerebrospinal fluid opening pressure did not correlate with ventriculomegaly, CSF volume or CSF flow. In accordance with our results, the relationship between ICP, also considered as CSF opening pressure, and cerebral ventricle indices was shown as unreliable in pediatric and adult patients with communicating hydrocephalus and INPH (12–14). Also, the assessment of changes in ventricular size gave no reliable prediction of changes in ICP (13). The possible explanations are: (1) the development of ventriculomegaly may require a longer time period as the arachnoid granulations fail to maintain their baseline removal of CSF, secondary to deposition of GAGs in subarachnoid spaces (40), which may initially result in elevation of the mean ICP, but as time elapses, assuming the PVS to serve as lymphatics of the brain, the CSF reabsorption may improve; (2) the compensatory enlargement of cerebral ventricles and subarachnoid spaces in response to loss of brain tissue (hydrocephalus ex vacuo) in severe forms of MPS, may contribute to a reduction in ICP. In daily clinical practice changes in ventricular size assessed by neuroimaging often are used as predictors of changes in ICP. In this context, short-term and long-term changes should be taken into account.

In MPS patients, the WM lesion severity is associated with ventriculomegaly. The loss of myelin, axons and oligodendroglial cells causes the environment to become more hydrophilic (41). However minimal it might be, this is certain to increase the resistance to movement of free water through the extracellular space of the brain. Thus, there will be a tendency for CSF to back up in the ventricles, adding another mechanism to the impaired pathways of CSF egress from the ventricles to the subarachnoid space (39). Based on our results, ventriculomegaly is associated with a severe phenotype, increased cognitive decline and brain structural changes. Moreover, ventriculomegaly can be hypertensive or not. Thus, it is possible that atrophy, visualized as dilated cortical sulci and ventriculomegaly, may represent parenchymal involvement of the disease and also may be a partial sequela of a form of communicating hydrocephalus (2).

This study provides new information for a better understanding of ventriculomegaly in MPS patients, including its relationship with the elevated aqueductal CSF flow. It also reinforces the importance of considering the amount of dilated PVS as a biomarker for the balance between production and CSF reabsorption. Moreover, our study describes a possible temporal correlation of the clinical and neuroimaging findings with some of the histopathological events in the brain of MPS patients. Lee et al. proposed the natural course of cerebral involvement in MPS based on the MRI findings, and also postulated that cribriform changes occurred first, followed by WM changes and, last, atrophy (6). Our study provides new data about the association of these changes with reabsorption failure of CSF in MPS patients. Besides that, we believe that the accumulation of CSF within the intracranial tissue is a major determinant of the clinical signs of hydrocephalus, more so than ventriculomegaly or elevated aqueductal CSF flow.

However, the correlation between ventriculomegaly and intra- and extracranial venous mean flow to test the hypothesis that venous hypertension due to reduced venous blood outflow may also play a role in the genesis of ventricular dilatation has not been performed. This is a weakness of the present study, and further studies are necessary to correlate cerebral venous blood flow with obstruction in cerebral veins, venous drainage anomalies, skull base abnormalities and communicating hydrocephalus in MPS patients. The T2 through-plane used for CSF volumetrics has low resolution. This is a technical limitation of our study instead of using T1-MPRAGE

sequence which could increase the sensitivity of volumetric measurements comparison. Moreover, because ventricular size has limited specificity with regard to pathophysiology of hydrocephalus, it is very likely that a stand-alone measurement of ACSV has poor specificity for differential diagnosis, as previously noted in INPH and in predicting the response to shunt surgery (23). In addition, as ACSV is highly machine- and technique-dependent, it is recommended to first perform CSF flow studies on a number of healthy patients without dilated ventricles to determine what is normal on that scanner. Then, when a MPS patient with suspected hydrocephalus is evaluated, a stroke volume at least twice that value would be required before recommending shunting (16). Taking all of these factors together, it is our opinion that a combination of positive supplemental tests coupled with neurological deterioration can increase predictive accuracy in the diagnosis of hydrocephalus in MPS patients.

## **Conclusions**

Brain ventricular size and ventricular CSF volume had significant association with ACSV in MPS patients. CSF opening pressure (ICP) had no association with any of the above measurements. It is possible that MPS patients are more heavily reliant on reabsorption via the extracellular space of the brain. Perivascular spaces may represent the initial phase of abnormal CSF circulation, and ventriculomegaly may represent the later stages.

Although we have a better understanding of biomarkers associated with ventriculomegaly in MPS patients, these still do not provide a certain diagnosis for hydrocephalus or improve the accuracy of patient selection for surgical treatment. Concomitant analysis of venous and CSF flows using PC-MRI is necessary to search for impaired venous outflow and reduced intracranial compliance due to jugular foramina narrowing and retrograde venous hypertension.

## **Authors' contributions**

ADC, LMV, CFMS and RG conceived the study and directed the research. ADC and CFMS collected the data. MA, FKM, AL, MGL and OB contributed to the data acquisition and analysis. ADC collected all the CSF samples. MMF performed the anesthesia for the procedures. SGPP performed all the neuropsychological testings.

ADC, MA and FKM performed the calculations. ADC, CFMS and RG interpreted the results. OB participated in discussion of the data. ADC, MA and AL created the figures. ADC and RG drafted the paper. All authors read and approved the final manuscript.

### **Acknowledgements**

The authors thank the unrestricted grant received from Shire Pharmaceuticals, which enabled the MRI scans and CSF GAGs analyses. We gratefully acknowledge the financial support provided by the Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos of Hospital de Clínicas de Porto Alegre for the publication of the present study.

### **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

### **Availability of data and materials**

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### **Consent for publication**

All images and personal information are de-identified in this manuscript.

### **Ethics approval and consent to participate**

The study was approved by the local institutional review board (Number 13-0252). Informed consent was obtained from every patient or a legally authorized representative before undergoing evaluations.

### **Funding**

The study was supported by Shire Pharmaceuticals Grant IIR-BRA-000210. The funding body did not influence the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data. The publication fees were covered by the Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## References

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelshtein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editors. The online metabolic and molecular bases of inherited disease, chapter 136. New York: McGraw-Hill; 2014. doi: 10.1036/ommbid.165.
2. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology*. 2004;46(8):666–72.
3. Vedolin LM, Schwartz IVD, Komlos M, Schuch A, Puga AC, Pinto LLC, et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1029–33.
4. Manara R, Priante E, Grimaldi M, Santoro L, Astarita L, Barone R, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: Frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):763–80.
5. Evans WA Jr. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1942;47:931–7.
6. Lee C, Dineen TE, Brack M, Kirsch JE, Runge VM. The mucopolysaccharidoses: Characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(6):1285–92.
7. Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter's syndrome (mucopolysaccharidoses type II). *Clin Radiol*. 1996;51(10):719–23.
8. Seto T, Kono K, Morimoto K, Inoue Y, Shintaku H, Hattori H, et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidoses and the effect of bone marrow transplantation. *Ann Neurol*. 2001;50(1):79–92.
9. Lachman R, Martin KW, Castro S, Basto MA, Adams A, Teles EL. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil*



- Med. 2010;3(2):109–18.
10. Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol.* 2008;18(11):2678–83.
  11. Kosteljanetz M, Ingstrup HM. Normal pressure hydrocephalus: Correlation between CT and measurements of cerebrospinal fluid dynamics. *Acta Neurochir (Wien).* 1985;77(1–2):8–13.
  12. Børgesen SE, Gjerris F. Relationships between intracranial pressure, ventricular size, and resistance to CSF outflow. *J Neurosurg.* 1987;67:535–9.
  13. Eide PK. The relationship between intracranial pressure and size of cerebral ventricles assessed by computed tomography. *Acta Neurochir (Wien).* 2003;145(3):171–9.
  14. Kim E, Lim YJ, Park HS, Kim SK, Jeon YT, Hwang JW, et al. The lack of relationship between intracranial pressure and cerebral ventricle indices based on brain computed tomography in patients undergoing ventriculoperitoneal shunt. *Acta Neurochir.* 2015;157(2):257–63.
  15. Dalla Corte A, de Souza CFM, Anés M, Giugliani R. Hydrocephalus and mucopolysaccharidoses: what do we know and what do we not know? *Childs Nerv Syst.* 2017;33:1073–80.
  16. Bradley WG Jr. CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(5):831–8.
  17. Al-Zain FT, Rademacher G, Meier U, Mutze S, Lemcke J. The role of cerebrospinal fluid flow study using phase contrast MR imaging in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir.* 2008; Suppl 102:119–23.
  18. Luetmer PH, Huston J, Friedman JA, Dixon GR, Petersen RC, Jack CR, et al. Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: Technique validation and utility in

- diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2002;50(3):534–43.
19. Sharma A, Gaikwad S, Gupta V, Garg A, Mishra N. Measurement of peak CSF flow velocity at cerebral aqueduct, before and after lumbar CSF drainage, by use of phase-contrast MRI: utility in the management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110:363–8.
  20. El Sankari S, Fichten A, Gondry-Jouet C, Czosnyka M, Legars D, Deramond H, et al. Correlation between tap test and CSF aqueductal stroke volume in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir* 2012; Suppl 113:43–6.
  21. Algin O, Hakyemez B, Parlak M. The Efficiency of PC-MRI in Diagnosis of Normal Pressure Hydrocephalus and Prediction of Shunt Response. *Acad Radiol*. 2010;17(2):181–7.
  22. Kahlon B, Annertz M, Ståhlberg F, Rehncrona S. Is aqueductal stroke volume, measured with cine phase-contrast magnetic resonance imaging scans useful in predicting outcome of shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus? *Neurosurgery*. 2007;60(1):124–9.
  23. Bateman GA, Loiselle AM. Can MR measurement of intracranial hydrodynamics and compliance differentiate which patient with idiopathic normal pressure hydrocephalus will improve following shunt insertion? *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(5):455–62.
  24. Dixon GR, Friedman JA, Luetmer PH, Quast LM, McClelland RL, Petersen RC, et al. Use of Cerebrospinal Fluid Flow Rates Measured by Phase-Contrast MR to Predict Outcome of Ventriculoperitoneal Shunting for Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(6):509–14.
  25. Aliabadi H, Reynolds R, Powers CJ, Grant G, Fuchs H, Kurtzberg J. Clinical outcome of cerebrospinal fluid shunting for communicating hydrocephalus in mucopolysaccharidoses I, II, and III: a retrospective analysis of 13 patients. *Neurosurgery*. 2010;67(6):1476–81.

26. Vedolin L, Schwartz IVD, Komlos M, Schuch A, Azevedo AC, Vieira T, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: Effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology*. 2007;69(9):917–24.
27. Lampe C, Lampe C, Schwarz M, Müller-Forell W, Harmatz P, Mengel E. 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(6):1005–13.
28. Enzmann DR, Pelc NJ. Cerebrospinal fluid flow measured by phase-contrast cine MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(6):1301–10.
29. Balédent O, Henry-Feugeas MC, Idy-Peretti I. Cerebrospinal fluid dynamics and relation with blood flow: a magnetic resonance study with semiautomated cerebrospinal fluid segmentation. *Invest Radiol*. 2001;36(7):368–77.
30. Stoquart-EISankari S, Balédent O, Gondry-Jouet C, Makki M, Godefroy O, Meyer M-E. Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(9):1563–72.
31. Hendriksz CJ, Muenzer J, Burton BK, Pan L, Wang N, Naimy H, et al. A Cerebrospinal Fluid Collection Study in Pediatric and Adult Patients With Hunter Syndrome. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2015;3(3):1–5.
32. Balédent O, Gondry-Jouet C, Meyer ME, De Marco G, Le Gars D, Henry-Feugeas MC, et al. Relationship between cerebrospinal fluid and blood dynamics in healthy volunteers and patients with communicating hydrocephalus. *Invest Radiol*. 2004;39(1):45–55.
33. Benedict RHB, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, et al. Neocortical Atrophy, Third Ventricular Width, and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1301–6.
34. Müller M, Esser R, Kötter K, Voss J, Müller A, Stellmes P. Third ventricular enlargement in early stages of multiple sclerosis is a predictor of motor and neuropsychological deficits: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(9):e003582.

35. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson E-M. Preoperative Prognostic Value of MRI Findings in 108 Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;58:1–8.
36. Dalla-Corte A, Souza CFM, Vairo F, Vedolin LM, Longo MG, Anés M, et al. An algorithm to assess the need for CSF shunting in mucopolysaccharidosis patients. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1):S39.
37. Chiang WW, Takoudis CG, Lee SH, Weis-McNulty A, Glick R, Alperin N. Relationship Between Ventricular Morphology and Aqueductal Cerebrospinal Fluid Flow in Healthy and Communicating Hydrocephalus. *Invest Radiol.* 2009;44(4):192–9.
38. Poncelet BP, Wedeen VJ, Weisskoff RM, Cohen MS. Brain parenchyma motion: measurement with cine eco-planar MR imaging. *Radiology.* 1992;185(3):645-51.
39. Bradley WG, Safar FG, Hurtado C, Ord J, Alksne JF. Increased intracranial volume: A clue to the etiology of idiopathic normal-pressure hydrocephalus? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(9):1479–84.
40. Fowler GW, Sukoff M, Hamilton A, Williams JP. Communicating hydrocephalus in children with genetic inborn errors of metabolism. *Childs Brain.* 1975;1(4):251–4.
41. Traboulsee A, Li D, Zhao G, Paty D. Conventional MRI Techniques in Multiple Sclerosis. In: Filippi M, De Stefano N, Dousset V, McGowan J, editors. *MR Imaging in White Matter Diseases of the Brain And Spinal Cord.* Berlin: Springer-Verlag; 2005. p. 212.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho produziu informações originais sobre os aspectos relacionados à circulação líquórica dos pacientes com MPS e propôs uma abordagem mais ampla para a ventriculomegalia, tendo em vista a complexa interação dos mecanismos fisiopatológicos que concorrem para o distúrbio da dinâmica líquórica nas MPS. Além disso, contribuiu para o melhor entendimento da associação entre os achados clínicos e de neuroimagem com alguns dos eventos histopatológicos cerebrais que ocorrem nestes pacientes.

Nossos resultados fornecem sustentação para a hipótese de que a ventriculomegalia, o aumento do fluxo líquórico e o acúmulo extracelular de líquido possam ser vistos como consequências da absorção líquórica reduzida nesses pacientes. Apesar de seu caráter especulativo, este estudo permite inferir que ao mesmo tempo que esta deficiência absorptiva pode ser um fator inicial no processo hidrocefálico nas MPS, a complacência anormal cerebral possivelmente também associada à hipertensão venosa cortical, facilita o armazenamento de líquido. Os EPVD se tornam distendidos com uma mistura de líquido, fluido intersticial e GAGs, a medida que se desenvolve uma via paralela para a reabsorção do líquido. Isso difere da situação normal na qual a pressão intracraniana aumentaria e iniciaria a absorção, e também explica por que a ventriculomegalia pode não ser hipertensiva. Os EPVD podem representar a fase inicial da circulação anormal do líquido e a ventriculomegalia pode representar os estágios posteriores. Portanto, a hidrocefalia em pacientes com MPS pode ter dois estágios e este padrão duplo de reabsorção líquórica pode continuar a existir em paralelo com a doença neurodegenerativa e inflamatória. Esta hipótese se impõe como um novo desafio a ser testado em uma linha de investigação científica que deve prosseguir.

Nossas conclusões, ou principais evidências, e sua incompletude, são as seguintes:

- 1) A ventriculomegalia está associada às formas graves das MPS, ao maior declínio cognitivo e à maior extensão das LSB.

2) O fluxo liquórico aqueductal aumentado está significativamente associado com o aumento do tamanho e do volume liquórico ventricular.

3) A pressão de abertura liquórica lombar não está associada à dilatação ventricular e ao aumento do volume e do fluxo liquórico.

4) Os EPVD estão significantemente associados com a ventriculomegalia, o volume de líquido ventricular e o fluxo liquórico aqueductal elevado. A quantificação dos espaços perivasculares dilatados pode ser utilizada como um biomarcador do equilíbrio entre a produção e a reabsorção de líquido.

## 9 PERSPECTIVAS

Em consequência desta tese um novo estudo já está em andamento. Paralelamente ao fluxo liquórico obtido com RM por contraste de fase, foram feitas aquisições para a obtenção do fluxo venoso no seio sagital superior e no seio reto, e também nas veias jugulares internas. Estes dados estão sendo analisados em parceria com a Unidade de Processamento de Imagens do Hospital Universitário de Amiens (França). Com o objetivo de correlacionar o fluxo sanguíneo venoso cerebral com possíveis modificações da drenagem venosa, anormalidades na base do crânio e hidrocefalia comunicante nos pacientes com MPS, iniciamos a mensuração do tamanho dos forames jugulares e do forame magno, bem como a análise da simetria dos seios transversos, sigmóides e das veias jugulares internas. Nossa hipótese a ser testada é de que há uma correlação positiva entre a ventriculomegalia, o estreitamento dos forames jugulares e do forame magno e a diminuição do fluxo venoso médio nas veias jugulares internas e nos seios venosos durais nos pacientes com MPS. Apesar de ter sido sugerida em 2007, a hipertensão venosa dural crônica nos pacientes com MPS não foi ainda claramente definida.

A força motriz para prosseguir com essa de linha de pesquisa é a crença de que uma uma investigação mais ampla e, portanto, uma melhor compreensão da fisiopatologia da hidrocefalia em pacientes com MPS, poderá levar a uma maior acurácia de seleção para o tratamento e auxiliar a tomada de decisão quanto a definição do momento e da técnica neurocirúrgica mais apropriados. Há a necessidade de estudos com grupos controle, aumentando a objetividade da avaliação pré e pós-operatória, incluindo testes motores e cognitivos com uma medida objetiva da melhora neurológica após a DVP. Estudos futuros devem avaliar se a derivação liquórica pode afetar o progresso da doença neurológica em pacientes sem melhora pós-operatória, ou ainda, se pode evitar uma maior deterioração. Por fim, deve-se também considerar a relação do declínio neurológico a médio e longo prazo com a influência da idade, das comorbidades e da história natural da MPS.

## 10 APÊNDICES

### 10.1 Aprovação da Comissão Científica do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**COMISSÃO CIENTÍFICA**

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 130252

**Data da Versão do Projeto:**

**Pesquisadores:**

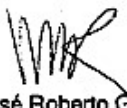
ROBERTO GIUGLIANI  
ANDRESSA FEDERHEN  
AMAURI DALLA CORTE

**Título:** ESTUDO DE FATORES ASSOCIADOS À HIDROCEFALIA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 24 de setembro de 2013.

  
Prof. José Roberto Goldim  
Coordenação CEP/HCPA



## 10.2 Termos de consentimento livre e esclarecido

### PROJETO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS À HIDROCEFALIA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE

#### INFORMAÇÕES ÀS CRIANÇAS CONVIDADAS A PARTICIPAR DO ESTUDO

Informações dos pesquisadores:

Prof. Dr. Roberto Giugliani

Dr. Amauri Dalla Corte

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Centro de Pesquisa Clínica - Prédio 21 - 6º andar - Sala 21615 - Porto Alegre - RS - Brasil - CEP 90035-903

Informações de contato de emergência 24 horas:

Dr. Amauri Dalla Corte pelo telefone: (51) 9964-5580

#### 1. POR QUE ESTOU SENDO SOLICITADO A PARTICIPAR DESTES ESTUDO?

Você está sendo solicitado a participar de um estudo clínico porque você apresenta mucopolissacaridose. Leia ou ouça estas palavras e pergunte aos seus pais ou ao médico se tiver alguma dúvida.

#### 2. POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

Esta pesquisa está sendo realizada para saber se você apresenta hidrocefalia (água na cabeça) e se esta condição descoberta através de exames precisa ou não de um tratamento especial.

#### 3. O QUE ACONTECERÁ COMIGO NESTE ESTUDO?

Você não precisa participar se não quiser. Caso queira participar deste estudo os médicos farão outros exames. Você participará deste estudo por aproximadamente dois anos incluindo os procedimentos e acompanhamento. Você fará testes para avaliar a sua capacidade de executar tarefas, aprendizagem e memória. Você

precisará fazer um *checkup*, exames de urina (xixi) e do Líquor (líquido da espinha). E também serão feitas imagens da sua cabeça para verificar a presença de água ou não.

#### 4. ALGO RUIM PODE ACONTECER COMIGO?

Você poderá sentir dor quando a agulha furar as suas costas e mesmo por um tempo após a agulha já ter sido retirada. Um anestésico será utilizado no local para diminuir a dor. A coleta do líquido da espinha pode fazer com que você apresente dor de cabeça, que aparece nas primeiras horas após a punção e melhora bastante ao se deitar e com a ingestão de líquidos. Pode ainda ocorrer a formação de um pequeno hematoma no local da picada, que é reabsorvido com o tempo, mas pode causar dor no local durante uns dias. Muito raramente você poderá sentir o adormecimento (formigueiro) transitório de uma perna durante alguns dias ou dor de cabeça que dure dois dias ou mais, acompanhada de vômitos e febre, levando a suspeição de inflamação das meninges (meningite). Caso você apresente claustrofobia (medo de lugar fechado) poderá não suportar o exame de ressonância magnética, havendo a necessidade do uso de uma medicação oral para tranquilizá-lo, e em último caso de uma anestesia (sedação). Alguns testes podem fazer com que você se sinta cansado e fique sem fôlego. Você pode cair, mas a equipe de estudo cuidará para que você não caia. Talvez não possa ir à escola nem brincar por um dia. Diga aos seus pais e ao médico do estudo se você se sentir mal para que eles possam cuidar de você.

#### 5. O QUE ACONTECE SE EU NÃO QUISE FAZER ISSO?

Você não precisa participar deste estudo se não quiser. Se disser “Sim” agora, pode mudar de ideia mais tarde. Você pode escolher continuar ou sair do estudo. Os médicos ainda continuarão a tratar de você se você não quiser mais participar do estudo. Você não terá nenhuma obrigação com o estudo, a menos que escolha fazer os exames e as consultas previstas conforme o termo de consentimento. O médico do estudo pode pedir que você assine um novo termo de consentimento se escolher continuar no estudo após receber novas informações.

## 6. A QUEM DEVO PERGUNTAR SE TIVER ALGUMA DÚVIDA?

Se tiver alguma dúvida sobre este estudo, pergunte aos seus pais ou responsáveis ou ao médico Amauri Dalla Corte. Além disso, se tiver qualquer dúvida que não lembre agora, pergunte mais tarde.

## 7. MINHA ESCOLHA

- ( ) Eu tive tempo para pensar a respeito deste estudo e para fazer perguntas.
- ( ) Entendo o que irá acontecer se eu participar deste estudo.
- ( ) Concordo em participar deste estudo.
- ( ) Sei que eu posso sair do estudo a qualquer momento.

\_\_\_\_\_

Assinatura da criança

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Nome da criança em letra de forma

## 8. DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR OU INDIVÍDUO AUTORIZADO

Confirmo que o estudo foi explicado para a criança e que eu respondi a todas as dúvidas. Sou qualificado para exercer esta função.

\_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador ou indivíduo autorizado

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador ou indivíduo autorizado  
(letra de forma)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(PAIS OU REPRESENTANTES LEGAIS)

PROJETO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS À HIDROCEFALIA  
EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE

(uma cópia para o pesquisador e outra para o indivíduo)

O senhor (a) e seu filho (a) estão sendo convidados a participar do projeto de pesquisa denominado Estudo dos Fatores Associados à Hidrocefalia em Pacientes com Mucopolissacaridose (MPS). Este projeto tem como objetivo avaliar quais variáveis clínicas, bioquímicas e de neuroimagem estão significativamente associadas com a hidrocefalia de pacientes com mucopolissacaridose, e potencialmente poderiam ser usadas para recomendar o tratamento cirúrgico.

Todos os pacientes brasileiros acompanhados no Ambulatório de MPS do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA) serão convidados a participar do projeto.

Além da coleta de algumas informações sobre a sua doença (de seu filho) tais como história médica, idade de aparecimento dos primeiros sintomas de MPS, tipo de sintomas, entre outros, o projeto inclui a aplicação de testes neuropsicológicos, análise da urina e do líquido, o qual será coletado através de uma punção lombar e, ainda, a realização de exame de ressonância magnética nuclear do crânio. A aplicação dos testes cognitivos pode gerar cansaço ou impaciência no participante, às vezes sendo necessária a interrupção e até a complementação numa segunda etapa. Os riscos relacionados com a punção lombar são: dor de cabeça, que pode aparecer nas primeiras horas após o procedimento e que melhora bastante ao se deitar e com a ingestão de líquidos. E muito raramente, dor de cabeça persistente, acompanhada de vômitos e febre, levando a suspeição de meningite e requerendo tratamento futuro. Caso o participante tenha claustrofobia (medo de lugar fechado) ou não consiga ficar imóvel durante o exame de ressonância magnética, será necessária uma sedação sob a supervisão de um médico anestesista para evitar uma possível dificuldade respiratória.

Os dados coletados e exames realizados serão utilizados somente para este projeto de pesquisa e a identificação dos participantes será mantida em caráter confidencial. Este projeto não oferece nenhum tipo de benefício direto aos participantes. E também, os participantes não terão despesas decorrentes da participação na pesquisa.

A sua participação é voluntária. Caso opte por não participar deste projeto, não haverá nenhum prejuízo em seu atendimento no ambulatório de MPS do SGM-HCPA ou em qualquer outro serviço deste hospital e dos outros centros colaboradores.

Os pesquisadores responsáveis por este projeto são o médico Amauri Dalla Corte e o Prof. Dr. Roberto Giugliani. Eles estão à disposição pelo telefone (51) 3359 8011. O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimentos sobre direitos e deveres dos participantes de pesquisa. Após a assinatura, o senhor (a) receberá uma cópia deste documento.

Declaro que fui informado (a) de forma clara e detalhada sobre o projeto e que tive minhas dúvidas esclarecidas.

Concordo em fornecer as minhas informações (de meu filho) para uso neste projeto de pesquisa:    ( ) Sim    ( ) Não

**PARTICIPANTE**

Nome completo: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**REPRESENTANTE LEGAL**

Nome completo: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**ENTREVISTADOR**

Nome completo: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

PESQUISADOR RESPONSÁVEL  
Prof. Dr. ROBERTO GIUGLIANI  
Serviço de Genética Médica  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Telefone: (51) 3359 8011  
PESQUISADOR: Amauri Dalla Corte  
E-mail: [dalacorte@gmail.com](mailto:dalacorte@gmail.com)

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-  
GRADUAÇÃO DO HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
CEP: 90035-903  
Porto Alegre – RS  
Telefone: (51) 3359 8304

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(INDIVÍDUOS MAIORES DE IDADE)

PROJETO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS À HIDROCEFALIA  
EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE

(uma cópia para o pesquisador e outra para o indivíduo)

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa denominado Estudo dos Fatores Associados à Hidrocefalia em Pacientes com Mucopolissacaridose (MPS). Este projeto tem como objetivo avaliar quais variáveis clínicas, bioquímicas e de neuroimagem estão significativamente associadas com a hidrocefalia de pacientes com mucopolissacaridose, e potencialmente poderiam ser usadas para recomendar o tratamento cirúrgico.

Todos os pacientes acompanhados no Ambulatório de MPS do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA) serão convidados a participar do projeto.

Além da coleta de algumas informações sobre a sua doença tais como história médica, idade de aparecimento dos primeiros sintomas de MPS, tipo de sintomas, entre outros, o projeto inclui a aplicação de testes neuropsicológicos, análise da urina e do líquido, o qual será coletado através de uma punção lombar e, ainda, a realização de exame de ressonância magnética nuclear do crânio. A aplicação dos testes cognitivos pode gerar cansaço ou impaciência no participante, às vezes sendo necessária a interrupção e até a complementação numa segunda etapa. Os riscos relacionados com a punção lombar são: dor de cabeça, que pode aparecer nas primeiras horas após o procedimento e que melhora bastante ao se deitar e com a ingestão de líquidos. E muito raramente, dor de cabeça persistente, acompanhada de vômitos e febre, levando a suspeição de meningite e requerendo tratamento futuro. Caso o participante tenha claustrofobia (medo de lugar fechado) ou não consiga ficar imóvel durante o exame de ressonância magnética, será necessária uma sedação sob a supervisão de um médico anestesista para evitar uma possível dificuldade respiratória.

Os dados coletados e exames realizados serão utilizados somente para este projeto de pesquisa e a identificação dos participantes será mantida em caráter confidencial. Este projeto não oferece nenhum tipo de benefício direto aos participantes. E também, os participantes não terão despesas decorrentes da participação na pesquisa.

A sua participação é voluntária. Caso opte por não participar deste projeto, não haverá nenhum prejuízo em seu atendimento no ambulatório de MPS do SGM-HCPA ou em qualquer outro serviço deste hospital e dos outros centros colaboradores.

Os pesquisadores responsáveis por este projeto são o médico Amauri Dalla Corte e o Prof. Dr. Roberto Giugliani. Eles estão à disposição pelo telefone (51) 3359 8011. O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimentos sobre direitos e deveres dos participantes de pesquisa. Após a assinatura, você receberá uma cópia deste documento.

Declaro que fui informado (a) de forma clara e detalhada sobre o projeto e que tive minhas dúvidas esclarecidas.

Concordo em fornecer as minhas informações para uso neste projeto de pesquisa: ( ) Sim ( ) Não

**PARTICIPANTE**

Nome completo: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**TESTEMUNHA**

Nome completo: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**ENTREVISTADOR**

Nome completo: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_



PESQUISADOR RESPONSÁVEL  
Prof. Dr. ROBERTO GIUGLIANI  
Serviço de Genética Médica  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Telefone: (51) 3359 8011  
PESQUISADOR: Amauri Dalla Corte  
E-mail: [dalacorte@gmail.com](mailto:dalacorte@gmail.com)

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-  
GRADUAÇÃO DO HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
CEP: 90035-903  
Porto Alegre – RS  
Telefone: (51) 3359 8304

### 10.3 Questionário para exclusão de patologia neurológica

1. Assinale se você já sofreu ou apresenta:

- ( ) crise convulsiva ou alteração transitória da consciência
- ( ) traumatismo de crânio com perda de consciência
- ( ) fratura de crânio
- ( ) infecção tipo meningite ou encefalite
- ( ) perda de força ou sensibilidade em algum membro do corpo
- ( ) dificuldade na fala
- ( ) tremores involuntários
- ( ) perda visual ou auditiva importante

2. Você já esteve internado alguma vez?

- ( ) Sim ( ) Não

Quando? \_\_\_\_\_

Por que? \_\_\_\_\_

3. Você já sofreu alguma queda ou acidente grave?

- ( ) Sim ( ) Não

Quando? \_\_\_\_\_

Que tipo de lesão sofreu? \_\_\_\_\_

4. Você já fez uso de medicação do tipo anti-convulsivante, sedativo ou calmante?

- ( ) Sim ( ) Não

Qual? \_\_\_\_\_

Por que? \_\_\_\_\_

5. Você já sofreu alguma cirurgia neurológica (crânio ou coluna)?

- ( ) Sim ( ) Não

Qual? \_\_\_\_\_

Por qual motivo? \_\_\_\_\_

## 10.4 Instrumento de coleta de dados

### FICHA DE COLETA DE DADOS

#### PROJETO: ESTUDO DOS FATORES ASSOCIADOS À HIDROCEFALIA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

Registro no HCPA: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_

Cidade de procedência: \_\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

Diagnóstico (tipo de mucopolissacaridose e forma):

Data do diagnóstico:

Outros casos na família:

Mutação:

Observações:

Dados pré e perinatais:

Desenvolvimento neuropsicomotor:

Comorbidades e intervenções:

Tratamento:

Terapia de reposição enzimática. Início: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_.

Droga: \_\_\_\_\_

Transplante de medula óssea. Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

Derivação ventriculoperitoneal. Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_.

Tipo de válvula: \_\_\_\_\_

Exame físico

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

PC: \_\_\_\_\_ AP: \_\_\_\_\_ BA: \_\_\_\_\_

Exame neurológico

Linguagem:

Marcha:

Equilíbrio:

Coordenação:

Tônus muscular:

Trofismo muscular:

Força muscular:

Reflexos miotáticos:

Sensibilidade:

Nervos cranianos:

Fundoscopia:

Testagem neuropsicológica:

Data:

Escala utilizada:

Escore:

Classificação:

Comentários:

Concentração de GAGs:

Data	Urina	Líquor

Líquor:

Medida da pressão de abertura liquórica:

Complicações pós-PL:

Citológico diferencial:

Glicose:

Lactato:

Proteínas totais:

Eletroforese de proteínas:

Pré-albumina:

Albumina:

Alfa-1:

Alfa-2:

Beta-1:

Beta-2:

Gama:

## RNM craniocervical

Data	
Índice de Evans	
Largura do III ventrículo	
Ângulo do corpo caloso	
Espaços perivasculares dilatados	
Estenose craniocervical	
Medida do volume de <i>stroke</i> aquedutal	
Medida do volume de <i>stroke</i> C2–C3	
Outros comentários	

Outros exames:

Evolução:

## 11 ANEXOS

### **11.1 Outros artigos publicados sobre as manifestações neurológicas nas mucopolissacaridoses**

11.1.1 Abnormal polyamine metabolism is unique to the neuropathic forms of MPS: potential for biomarker development and insight into pathogenesis. *Human Molecular Genetics*. 2017 Oct;26(19):3837–3849. doi: 10.1093/hmg/ddx277.

11.1.2 Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*. No prelo, manuscrito aceito. Disponível *online* em 28 de setembro de 2017. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.09.011.

## **11.2 Abstracts publicados sobre as manifestações neurológicas nas mucopolissacaridoses**

11.2.1 Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique in mucopolysaccharidosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014;72(Suppl 2):26.

11.2.2 Differentiating hydrocephalus from atrophy in mucopolysaccharidosis with combined cerebrospinal fluid flow and lumbar pressure studies. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014;72(Suppl 2):26.

11.2.3 Diagnosing communicating hydrocephalus in mucopolysaccharidoses: correlation between cerebrospinal fluid flow imaging and lumbar pressure studies. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;114(2):S35–6. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.12.063.

11.2.4 Anestesia de pacientes com mucopolissacaridose em exames diagnósticos. *Clinical and Biomedical Research*. 2015;35(Supl):189.

11.2.5 Anesthesia for MRI and Diagnostic Tests in Mucopolysaccharidosis Patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2015; Suppl:60. doi: 10.1177/2326409815613261.

11.2.6 Spontaneous Subdural Hematoma in Mucopolysaccharidoses: Report of Five Cases and Literature Review. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2015; Suppl:86. doi: 10.1177/2326409815613261.

11.2.7 Intracranial Hypertension in Mucopolysaccharidosis Patients: What Should We Take Into Account? *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2015; Suppl:110. doi: 10.1177/2326409815613261.

11.2.8 How to Diagnose Intracranial Hypertension in Mucopolysaccharidosis Patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2016; Suppl:20. doi: 10.1177/2326409816653634.

11.2.9 Anaesthetic Management for Imaging Studies and Diagnostic Procedures in Mucopolysaccharidosis Patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2015; Suppl:21. doi: 10.1177/2326409816653634.



11.2.10 Risk Factors Associated with Spontaneous Subdural Hematoma in Mucopolysaccharidosis Patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2016; Suppl:21–22. doi: 10.1177/2326409816653634.

11.2.11 Safe anesthesia for imaging studies and diagnostic procedures in mucopolysaccharidosis: it is feasible? *Clinical and Biomedical Research*. 2016;36(Supl):98–99.

11.2.12 An algorithm to assess the need for CSF shunting in mucopolysaccharidosis patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;120(1):S39. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.11.075.

11.2.13 Correlation of CSF Flow by Using Phase-Contrast MRI with Ventriculomegaly and CSF Opening Pressure in Mucopolysaccharidoses. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2017;5(Suppl):295. doi: 10.1177/2326409817722292.

### **11.3 Trabalhos apresentados na modalidade oral sobre as manifestações neurológicas nas mucopolissacaridoses**

11.3.1 Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique in mucopolysaccharidosis. XXVI Congresso Brasileiro de Neurologia, de 9 a 12 de novembro de 2014, em Curitiba, PR.

11.3.2 Differentiating hydrocephalus from atrophy in mucopolysaccharidosis with combined cerebrospinal fluid flow and lumbar pressure studies. XXVI Congresso Brasileiro de Neurologia, de 9 a 12 de novembro de 2014, em Curitiba, PR.

11.3.3 O papel do estudo de fluxo liquórico usando ressonância magnética por contraste de fase no diagnóstico de hipertensão intracraniana e hidrocefalia nas Mucopolissacaridoses. 45ª Jornada Paulista de Radiologia, de 30 de abril a 3 de maio de 2015, em São Paulo, SP.

11.3.4 Anestesia de pacientes com mucopolissacaridose em exames diagnósticos. 62º Congresso Brasileiro de Anestesiologia, de 14 a 18 de novembro de 2015, em Florianópolis, SC.

11.3.5 Intracranial Hypertension in Mucopolysaccharidosis Patients: What Should We Take Into Account? X Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal, de 17 a 20 de novembro de 2015, em Santiago, Chile.

11.3.6 The management of hydrocephalus with shunts in MPS patients. The Brain in MPS: Today and Tomorrow Meeting, de 28 a 30 de abril de 2016, em Estocolmo, Suécia.

11.3.7 Case report: Complications of surgical treatment of hydrocephalus in an MPS II patient. The Brain in MPS: Today and Tomorrow Meeting, de 28 a 30 de abril de 2016, em Estocolmo, Suécia.

11.3.8 Frequency of ventricular dilation and CSF dynamic alterations in mucopolysaccharidoses. Hydrocephalus 2017, de 23 a 25 de setembro de 2017, em Kobe, Japão.

## **11.4 Trabalhos apresentados na modalidade pôster sobre as manifestações neurológicas nas mucopolissacaridoses**

11.4.1 Cerebrospinal fluid flow imaging, lumbar opening pressure and cerebral venous system anatomical variations in mucopolysaccharidoses: Are they useful for intracranial hypertension diagnosis? World Congress on Brain, Behavior and Emotions, de 29 de abril a 2 de maio de 2015, em Porto Alegre, RS.

11.4.2 Study of Factors Associated with Intracranial Hypertension in Patients with Mucopolysaccharidoses. 6<sup>th</sup> Congreso Latinoamericano de Enfermedades Lisosomales, de 24 a 26 de junho de 2015, em São Paulo, SP.

11.4.3 Subdural Hematoma in Mucopolysaccharidoses. 6<sup>th</sup> Congreso Latinoamericano de Enfermedades Lisosomales, de 24 a 26 de junho de 2015, em São Paulo, SP.

11.4.4 Anestesia de pacientes com mucopolissacaridose em exames diagnósticos. 35<sup>a</sup> Semana Científica do HCPA, de 28 de setembro a 2 de outubro de 2015, em Porto Alegre, RS.

11.4.5 Spontaneous Subdural Hematoma in Mucopolysaccharidoses: Report of Five Cases and Literature Review. X Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal, de 17 a 20 de novembro de 2015, em Santiago, Chile.

11.4.6 Anesthesia for MRI and Diagnostic Tests in Mucopolysaccharidosis Patients. X Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo Y Pesquisa Neonatal, de 17 a 20 de novembro de 2015, em Santiago, Chile.

11.4.7 How to diagnose intracranial hypertension in mucopolysaccharidosis patients. 14<sup>th</sup> International Symposium on Mucopolysaccharidosis and Related Diseases, de 13 a 17 de julho de 2016, em Bonn, Alemanha.

11.4.8 Risk factors associated with spontaneous subdural hematoma in mucopolysaccharidosis patients. 14<sup>th</sup> International Symposium on Mucopolysaccharidosis and Related Diseases, de 13 a 17 de julho de 2016, em Bonn, Alemanha.

11.4.9 Anaesthetic management for imaging studies and diagnostic procedures in mucopolysaccharidosis patients. 14<sup>th</sup> International Symposium on Mucopolysaccharidosis and Related Diseases, de 13 a 17 de julho de 2016, em Bonn, Alemanha.

11.4.10 Safe anesthesia for imaging studies and diagnostic procedures in mucopolysaccharidosis: it is feasible? 36<sup>a</sup> Semana Científica do HCPA, de 29 de agosto a 2 de setembro de 2016, em Porto Alegre, RS.

11.4.11 Correlation of CSF Flow by Using Phase-Contrast MRI with Ventriculomegaly and CSF Opening Pressure in Mucopolysaccharidoses. 13<sup>th</sup> International Congress of Inborn Errors of Metabolism, de 5 a 7 de setembro de 2017, no Rio de Janeiro, RJ.

### **11.5 Prêmio de melhor pôster**

Study of Factors Associated with Intracranial Hypertension in Patients with Mucopolysaccharidoses. 6<sup>th</sup> Congreso Latinoamericano de Enfermedades Lisosomales, de 24 a 26 de junho de 2015, em São Paulo, SP.