

Aspectos neuroquirúrgicos de las mucopolisacaridosis

Graciela Zuccaro^{1,2,3}

¹Clínica Trinidad Palermo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Centro Universitario CEMIC. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Sanatorio Mater Dei. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Mucopolisacaridosis es una rara enfermedad que afecta al metabolismo de los mucopolisacaridos debida a la ausencia o deficiencia de las enzimas encargadas de su síntesis lo que produce depósitos de aminoglucósidos en casi todos los tejidos del organismo. De acuerdo a la enzima faltante se clasifican los distintos tipos de la enfermedad, siendo más frecuente el Tipo I con sus tres variantes: Hurler, Hurler-Sheie y Sheie de distinta gravedad y tratamiento. Al nacimiento el niño no presenta síntomas, éstos van apareciendo a partir del año de vida: retardo físico y mental, múltiples deformidades esqueléticas, hepatoesplenomegalia, sordera, opacidades corneanas, entre otras. La intervención neuroquirúrgica en esta entidad es en dos patologías: la hidrocefalia, que al no presentar los signos clásicos de hipertensión endocraneana puede ser confundida con atrofia y la compresión medular cervical por los depósitos de mucopolisacáridos en vértebras, ligamentos y leptomeninges.

Palabras clave: Depósitos de Glicosaminoglicósidos; Hidrocefalia; Atrofia Cerebral; Compresión Medular Cervical

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis is a rare illness that involves the metabolism of mucopolysaccharides, that due to the absence or deficiency of corresponding enzymes, accumulate in almost all the tissues of the body. According to which enzyme is missing, different types of the disease have been identified; the most frequent being Type I with its three variants: Hurler, Hurler-Sheie, and Sheie. Symptoms of this disorder progress and range from mental and physical retardation, multiple skeletal deformities, hepatosplenomegaly, deafness, and corneal opacities among others. Children affected usually appear normal at birth and the slowness in their development may be the first evidence of the disorder whose progression is downhill. Neurosurgical intervention occurs in two pathologies: hydrocephalus that does not show signs of intracranial hypertension and can be confused with atrophy, and cervical cord compression due to storage of mucopolysaccharides in vertebrae, ligaments, and leptomeninges.

Key words: Glycosaminoglycoside Deposits; Hydrocephalus; Cerebral Atrophy; Cervical Cord Compression

La mucopolisacaridosis (MPS) es una condición infrecuente que pertenece al gran grupo de los errores congénitos del metabolismo. Se caracteriza por defectos en el catabolismo de los glicosaminoglicósidos (GAGS) por deficiencia de la enzima catalizadora, por lo que se produce el depósito progresivo de GAGS en los lisosomas celulares de diferentes tejidos de la economía produciendo lentos cambios patológicos en múltiples sistemas afectando la calidad de vida a corto o mediano plazo.

Los GAGS son polímeros de alto peso molecular en los cuales el ácido úrico y los aminoglucósidos o sus ésteres sulfatados son la principal unidad estructural y son excretados por orina en los sujetos afectados.

Según el GAG acumulado en los lisosomas celulares por el déficit de la enzima correspondiente, actualmente se describen 11 subtipos de MPS, conduciendo a fenotipos variables, con diferentes formas de progresión y severidad, y aun en pacientes con el mismo subtipo hay grandes diferencias en gravedad por el distinto nivel de enzima residual.

La acumulación de GAGS afecta prácticamente a todos los tejidos del organismo humano.

La primera mención de esta patología fue hecha por Hunter en 1917 que la describió como un síndrome con-

sistente en retardo físico y mental, múltiples deformidades esqueléticas, hepatoesplenomegalia y opacidad de las córneas.¹

Posteriormente Hurler, en 1919, y Pfaundler, en 1920, corroboraron esta descripción en casos similares, y Ellis, en 1936, sugirió el término de “gargolismo” a esta patología por la apariencia de los pacientes “large head, inhuman facies and deformed limbs”.²

Casi la totalidad de los órganos son afectados: grandes células vacuoladas conteniendo GAGS pueden encontrarse en cartílagos, tendones, periostio, pericardio, endocardio, paredes vasculares particularmente la íntima de las arterias coronarias, cartílago del árbol bronquial y los alvéolos suelen estar ocupados por células lipoides. La médula ósea es reemplazada en parte por tejido conectivo, el hígado adquiere gran volumen hasta duplicar a veces su tamaño.

A nivel del SNC la afectación es muy grave: las neuronas están edematizadas y vacuoladas por los depósitos de GAGS y sus núcleos desplazados periféricamente sobre todo a nivel de la corteza. También las células de los ganglios de la base, del tronco cerebral, de las astas anteriores de la médula y de Purkinge contienen los depósitos de GAGS. Frecuentemente las meninges están fibrosas y contienen similares depósitos de GAGS lo que suele alterar la circulación del LCR.³

En el año 2008, la Dra. Luisa Bay por entonces jefa del

Graciela Zuccaro

gnzuccaro@gmail.com

Servicio de “Errores Congénitos del Metabolismo” del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan dirigió y publicó los resultados de un “Consenso de diagnóstico y tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo 1”.⁴ Allí se estableció que los pacientes con MPS Tipo I se clasificaban según su gravedad en tres formas clínicas: Hurler, Hurler-Sheie y Sheie. Como del consenso no se pudo generar un score clínico para diferenciar cada una de las tres formas, se decidió definir una forma clínica “severa” correspondiente a lo que se llamaba síndrome de Hurler y una forma “atenuada” que comprendía los casos de Hurler-Sheie y Sheie. Esta clasificación fue muy importante porque la terapéutica difiere para los distintos tipos, y sabemos que estas terapéuticas requieren un importante esfuerzo económico dado que son excesivamente costosas.

La forma severa se define por signos clínicos antes de los 12 meses de edad o antes de los 30 meses de edad, pero con retraso madurativo y fenotipo para MPS1 o un hermano con MPS severa.

El resto de los pacientes corresponden a las formas atenuadas. El retraso madurativo, la cifosis, la artropatía, la macrocefalia y la cardiomiopatía fueron los signos más valorados por el Consenso para esta clasificación.

Según un Registro Internacional de pacientes con MPS1, en América Latina hay un 30% de formas graves versus un 60% en el resto del mundo.⁵ Ello podría deberse, según la Dra. Bay en que haya un fenotipo diferente en nuestras regiones o que se están clasificando como atenuados pacientes con formas severas, lo que impactaría mucho en el tratamiento.

El diagnóstico y tratamiento temprano en ambas formas de enfermedad, mejora el pronóstico y en niños trasplantados antes de los 9 meses el desarrollo cognitivo es normal a largo plazo, por eso es importante la pesquisa neonatal. En un recién nacido con diagnóstico confirmado, si se inicia el tratamiento con reemplazo enzimático hasta decidir la necesidad del trasplante, se puede modificar el fenotipo.⁶

Con respecto a las neuroimágenes de las MPS, en TC se observan áreas de atenuación disminuida en la sustancia blanca periventricular. A diferencia de otras leucodistrofias la atenuación no es uniforme en todas las regiones del cerebro.

La RM muestra un patrón característico: en T1 existen múltiples áreas de intensidad disminuida en la sustancia blanca que corresponden al acúmulo de células espumosas (“células gorgólicas”) dentro de espacios de Virchow-Robin dilatados. El T2 muestra áreas focales de intensidad aumentada que corresponden a los acúmulos de células que contienen GAGS entremezcladas con zonas de menor intensidad.^{4,7}

Desde el punto de vista neuroquirúrgico son dos las patologías que nos conciernen: la hidrocefalia y la compresión a nivel de la charnela occipito-atloidea y médula cervical.

En las mucopolisacaridosis la hidrocefalia puede ser multifactorial: depósitos de gangliósidos en el Sistema Nervioso Central reducción del drenaje venoso por compresión a nivel de la charnela occipito-atloidea, síndrome de Arnold Chiari, que muchas veces se detecta en esta patología.

Si los GAGS se depositan en el espacio subaracnoideo bloquean la circulación del líquido cefalorraquídeo provocando hidrocefalia, al igual que si se depositan en las granulaciones de Pacchioni, pero en este caso bloquean la absorción del LCR. En ambos casos se produce hidrocefalia comunicante. Si el depósito de GAGS es subependimario a nivel del acueducto de Silvio, situación muy poco frecuente, la hidrocefalia es obstructiva. En ambas situaciones el tratamiento es quirúrgico, pero con técnicas diferentes. En MPS el 85% de las hidrocefalias son comunicantes y sólo un 15% obstructivas.

La hidrocefalia es mucho más frecuente en las MPS I y II y menos en las otras variantes.

Si los GAGS se depositan en la sustancia blanca y ganglios de la base, se produce destrucción tisular en el SNC, compresión de los vasos del parénquima con dilatación de los espacios perivasculares y ESA conduciendo lentamente a la atrofia cerebral con dilatación pasiva de los ventrículos mimetizando hidrocefalia.

Es importante diferenciar hidrocefalia, que requiere tratamiento, de la atrofia que no lo requiere.

Los niños también pueden presentar macrocefalia sin hidrocefalia por depósitos de GAGS en los distintos tejimientos.

Los depósitos de GAGS se manifiestan en la RMN con una intensidad anormal y hay pequeños focos isquémicos alrededor de los vasos del parénquima. Cuando la RMN con espectroscopía muestra una disociación del N-fenilaspártato estaría indicando progresión hacia la atrofia cerebral y por ende al deterioro cognitivo.

Es muy importante diferenciar hidrocefalia verdadera de atrofia cerebral, dado que en esta patología la hidrocefalia no se presenta con los signos clásicos de hipertensión endocraneana, pues suele ser normotensiva, sino por un lento deterioro neurológico con progresivo decaimiento, muy similar a los pacientes que van hacia la atrofia cerebral.

Un experimentado neurorradiólogo puede diferenciar ambas patologías por la turbulencia a nivel del sistema ventricular en una RMN con dinámica de flujo de LCR. También una punción lumbar con manometría es de gran ayuda, y si la presión no es alta, porque muchas es-

tas hidrocefalias son normotensivas, la prueba terapéutica de extraer LCR y evaluar el posterior comportamiento del paciente, permite diferenciar ambas patologías.

El tratamiento de la hidrocefalia comunicante es la derivación del LCR: ventrículo-peritoneal, preferentemente en los niños y ventrículo atrial en los adultos. También se puede realizar la derivación lumboperitoneal, para acortar el recorrido por el tejido celular subcutáneo, muchas veces engrosado por los GAGS, preferentemente con válvulas programables para evitar la shunt dependencia. Este último procedimiento lo realizamos en un paciente de 12 años porque nos resultó muy dificultoso atravesar con el pasador el severo engrosamiento del subcutáneo.

La complicación más frecuente que hemos encontrado en estos pacientes fue la obstrucción del shunt por los depósitos de GAGS y menos frecuentemente las complicaciones inherentes a los shunts: infección, obstrucción, desprendimiento, etc.

En los pocos casos de hidrocefalia obstructiva, el tratamiento de elección es la tercer ventriculostomía endoscópica, que evita la incorporación de un cuerpo extraño, cual es el shunt. Solo pudimos realizarlo en un solo caso que fracasó seguramente por fallas en la reabsorción por depósitos de GAGS a nivel de las granulaciones de Pachioni y finalmente tuvimos que colocar el shunt.

La otra patología que nos concierne en esta devastante enfermedad es la compresión cervical que se debe inicialmente al depósito de GAGS en huesos, cartílagos, ligamentos y dura.

A nivel espinal son múltiples las lesiones óseas: falta de osificación anterior de los cuerpos vertebrales, vértebras hipoplásicas, estenosis del canal tanto a nivel occipito-cervical, cervical, cervicotarácico o toracolumbar. Como neurocirujana no especialista en columna, sólo he tenido experiencia con los dos primeros niveles. La patología cervical es más frecuente en los casos de MPS tipo IV y VI y menos en el tipo I.

Cuando un paciente con MPS presenta síntomas de compresión cervical, debe ser estudiado con TC sin contraste con reconstrucción 3D, RMN de columna total con y sin contraste, potenciales evocados somatosensitivos y evaluación urológica. La hipoplasia de las apófisis

odontoides combinada con la laxitud ligamentaria debe ser estudiada con radiografías en hiperflexión e hiperextensión para descartar inestabilidad atlanto-axial en cuyo caso debe procederse a la fijación.

Los pacientes que no presentan síntomas deben ser evaluados desde el punto de vista neurológico mensualmente y RMN de columna cervical cada 6 meses.

En el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan durante mi gestión operamos tres pacientes con severa compresión cervical con la técnica "open door". Uno solo de los casos fue exitoso, una niña de 6 años con cuadriparesia progresiva de corta evolución que recuperó totalmente 3 meses después y tras intensiva rehabilitación, en cambio los otros dos casos que llegaron tardíamente a la consulta con varios meses de compresión medular, no recuperaron y uno de ellos llegó a la cuadriplejía definitiva al año de la cirugía.

Respecto a la técnica: con bone scalp se incidieron las láminas en su extremo izquierdo y se limaron en su extremo derecho sin incidir totalmente, tan solo hasta permitir quebrarlas y colocar plaquetas de titanio de 2.0 en la apertura del lado izquierdo. Encontramos una dura totalmente engrosada sin latido, y ante la duda de la imposibilidad de poder realizar su posterior cierre ni siquiera con plástica, resolvimos no abrirla y tal vez haya sido la causa del fracaso de los otros dos casos, donde no fue suficiente la descompresiva osteoligamentaria.

CONCLUSIÓN

La mucopolisacaridosis es una entidad muy poco frecuente pero muy devastante dado que afecta a casi todos los tejidos de la economía. Parecería que el diagnóstico precoz neonatal y el reemplazo enzimático correspondiente, evitaría la afectación multiorgánica.

Hay poca experiencia neuroquirúrgica en esta patología. Las dos patologías de nuestra incumbencia asociadas son la hidrocefalia y la compresión medular cervical. La hidrocefalia es habitualmente comunicante, por lo que el gold standard es la derivación del LCR; y la compresión cervical cuyo tratamiento es la descompresiva osteoligamentaria y eventual plástica de duramadre.

BIBLIOGRAFÍA

- Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1917; 10:104.
- Ellis R, Sheldon W, Capon N. Gargolysm. *Quart. J. Med* 1936; 5: 11
- Colmenares-Bonilla D, Collin-Gonzalez C, Gonzalez Segoviano A, Esquivel-García E. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis base on History and Clinical Features. *Cureus*. 2018; 10(11):3617-3620.
- Bay L et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo 1. Grupo de trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106:361-368.
- Muñoz-Rojas MV. Clinical Manifestation and Treatment of Mucopolysaccharidosis Type 1 Patients in Latin America as Compared with the rest of the World. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34:1029-1037.
- Parini R. Open issues in Mucopolysaccharidosis type 1-Hurler. *Orphanet Journal of Rare Dis*. 2017;12:112-120.
- Weinsten M, Chuang S. Enfermedades de la sustancia blanca. En Richard E. Latchaw: Diagnóstico por Imagen en Resonancia Magnética y Tomografía Computada de Cabeza, Cuello y Columna. Ed Mosby-Year Book Europe Ltd, España. 1992;385-391.

COMENTARIO

Los avances en el tratamiento de las MPS, han incrementado la expectativa de vida de los pacientes afectados. Como muestra esta excelente comunicación de casos y revisión de la bibliografía, las complicaciones neuroquirúrgicas plantean aun hoy, un importante desafío para su manejo. Aunque el tratamiento de la hidrocefalia, no guarda mayores diferencias con otros pacientes, la compresión medular por aumento del espesor de la duramadre secundaria al depósito de MPS, es una causa importante de morbimortalidad. El manejo de esta compresión no se encuentra estandarizado. El autor plantea su hipótesis sobre "que podría haber mejorado" el resultado de la cirugía. Será necesario en el futuro tener en cuenta este mensaje a fin de aplicarlo en otros pacientes y poder confirmar así, su beneficio.

Víctor Muñoz

Jefe de Servicio de Neurocirugía, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba, Argentina.