



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" U.M.A.E

HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

(R-2014-3502-97)

"ALTERACIONES CLÍNICAS Y NEURO-RADIOLÓGICAS EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS EVALUADOS EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HG CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"

TESISTA:

DR. OMAR ALEJANDRO MARTINEZ FERNANDEZ
RESIDENTE DE 2º AÑO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA.
UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA. CMN LA RAZA IMSS

PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALIDAD EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DR. ARTURO MARTIN SILVA RAMÍREZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA. CMN LA RAZA IMSS

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DRA. MARÍA CASTRO TARÍN
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA. CMN LA RAZA IMSS



MEXICO D.F. JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

Identificación de los Autores

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Arturo Martin Silva Ramírez

Medico Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica; UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social; Jacarandas y Vallejo S/N, Col. La Raza, 02990 México, D.F.

Matricula: 11025158

Teléfono: 57 24 59 00 Ext. 23 464

Correo Electrónico: neuro_marturosilva@yahoo.com

TESISTA

Dr. Martínez Fernández Omar Alejandro

Residente de Neurología Pediátrica 2º año; UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza,” Ce Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social; Jacarandas y Vallejo S/N, Col. La Raza, 02990 México, D.F.

Matricula: 99368657

Tel. 5724-59-00 Ext 23517; Cel: (55) 41862159

Correo: travis1057200@yahoo.com.mx

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. María Castro Tarín

Medico Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica; UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social; Jacarandas y Vallejo S/N, Col. La Raza, 02990 México, D.F.

Matricula: 2878318

Teléfono: 57 24 59 00 Ext. 23 464

Correo Electrónico: castrotarinmaria@yahoo.com.mx

AGRADECIMIENTOS

A *Dios*, por darme vida, salud, sabiduría e inteligencia en todo tiempo para alcanzar mi meta.

A *mi Mamá y a mi Papa*; por la educación, amor, comprensión, tolerancia y apoyo que me brindaron en todo momento, los amo.

A mis hermanas, *Yolanda y Yuridia*, por su apoyo y cariño.

A la *Dr. Arturo Silva Ramírez*, por ser un gran profesor y enseñarme lo grande que es la Neurología Pediátrica, gracias su dedicación y paciencia.

A la *Dra. María Castro Tarín*, por llevarme de la mano en el campo maravillosa especialidad, por su infinita comprensión y apoyo.

A todos *mis excelentes maestros* del grupo de Neurología Pediátrica del Hospital General UMAE La Raza, por sus enseñanzas.

Myriam y Alejandro, por el apoyo, confianza y amistad, por lo cual esto fue posible.

A *todos mis amigos*; en cuyo párrafo no alcanzaría para escribir todos sus nombres, en agradecimiento su infinita amistad.

A mis *queridos pacientes*, por permitirme a través de ellos, aprender cosas nuevas y verlo reflejado a través de sus sonrisas, que han dado felicidad y satisfacción a mi vida profesional.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"ALTERACIONES CLÍNICAS Y NEURO-RADIOLÓGICAS EN PACIENTES CON
MUCOPOLISACARIDOSIS EVALUADOS EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DE
LA UMAE HG CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"
(R-2014-3502-97)**

AUTORIZACIÓN

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA, IMSS**

**DR. ARTURO SILVA RAMIREZ
ASESOR DE TESIS E INVESTIGADOR PRINCIPAL
PROFESORA ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA, IMSS**

**DRA. MARIA CASTRO TARIN
INVESTIGADOR ASOCIADO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA, IMSS**

**DR. OMAR ALEJANDRO MARTINEZ FERNANDEZ
TESISTA
RESIDENTE DE 2º AÑO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA, IMSS**



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 08/07/2014

M.C. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Alteraciones clínicas y neuro-radiológicas en pacientes con Mucopolisacaridosis evaluados en el Servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE HG Centro Médico Nacional La Raza.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-97

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**“ALTERACIONES CLÍNICAS Y NEURO-RADIOLÓGICAS EN PACIENTES CON
MUCOPOLISACARIDOSIS EVALUADOS EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
PEDIÁTRICA DE LA UMAE HG CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”**

INDICE

1. Resumen del Proyecto	9
2. Introducción.....	11
3. Marco Teórico	
a. Generalidades de Mucopolisacaridosis.....	13
b. Alteraciones Clínicas Neurológicas en los Pacientes con Mucopolisacaridosis	15
c. Alteraciones Neuro-radiológicas en los pacientes con Mucopolisacaridosis.....	17
4. Justificación.....	21
5. Planteamiento del Problema.....	23
6. Objetivos.....	24
7. Hipótesis.....	24
8. Materiales y Métodos	
a. Tipo de Estudio	24
b. Población y Lugar de Estudio	25
c. Criterios de Inclusión.....	25
d. Criterios de Exclusión.....	25
e. Criterios de Eliminación.....	25
f. Variables Demográficas.....	26
g. Variables Clínicas de la Enfermedad.....	26
h. Variables Neuro-radiológicas.....	26
9. Metodología.....	27
10. Aspectos Estadísticos.....	27
11. Aspectos Éticos.....	28
12. Cronograma de Actividades.....	29
13. Recursos Humanos y Materiales.....	29
14. Resultados	31
15. Discusión.....	34

16. Conclusión.....	36
17. Bibliografía.....	37
18. Anexo 1. Alteraciones Clínicas y Neuro - radiológicas en los pacientes con Mucopolisacaridosis.....	39
19. Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos.....	40
20. Anexo 3. Carta de Consentimiento Informado.....	41

RESUMEN DEL PROYECTO.

TITULO: Alteraciones clínicas y neuro-radiológicas en pacientes con mucopolisacaridosis evaluados en el Servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE HG Centro Médico Nacional La Raza.

AUTORES: Martínez- Fernández O.A, Castro -Tarín M. Silva -Ramírez A.M.
Servicio de Neurología Pediátrica HG. CMNR.

INTRODUCCION. Las Mucopolisacaridosis (MPS) representan un grupo heterogéneo de enfermedades lisosomales caracterizadas por un defecto en la degradación de carbohidratos complejos de cadena larga, llamados glucosaminoglicanos (GAGs). En relación a la evaluación neurológica, los síntomas varían de acuerdo a la frecuencia y a la severidad de cada subtipo de la enfermedad. Entre las alteraciones neurológicas se encuentran: retraso mental, hidrocefalia, espasticidad progresiva, epilepsia, infartos cerebrales, ataxia, compresión espinal cervical y mielopatía, apnea del sueño, atrofia óptica, hiperactividad y agresividad. Un método auxiliar para su diagnóstico y evolución son los hallazgos neuro-radiológicos en Resonancia Magnética nuclear. Las principales alteraciones por estudio de imagen son: alteraciones en la sustancia blanca y ganglios basales, dilatación de los espacios periventriculares, atrofia cortical y subcortical, ensanchamiento de los espacios extraventriculares y compresión de medula espinal.

OBJETIVO: Describir las principales alteraciones clínicas y neuro-radiológicas de los pacientes con mucopolisacaridosis.

MATERIAL Y METODOS. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal de una serie de casos de niños con MPS y se identificaron las alteraciones clínicas neurológicas y de imagen en un periodo comprendido de Junio 2014 - Agosto 2014 en el servicio de neurología pediátrica de UMAE HG Gaudencio González Garza.

RESULTADOS: Se identificaron 40 niños con Mucopolisacaridosis, de los cuales solo 19 pacientes completaron los criterios de inclusión (47.5%); el sexo masculino fue el más afectado (89% vs 11%). Se determinó que la enfermedad de Hunter

(MPS Tipo II) fue la más frecuente con 57.8% de los casos. Las manifestaciones clínicas neurológicas de la enfermedad, encontradas fueron: retraso global del desarrollo (100%), déficit motor (94.7%), epilepsia (10.5%), hidrocefalia (10.5%) y atrofia óptica (5.26%). Se encontró un amplio espectro de lesiones correspondientes a las alteraciones neuro-radiológicas en la Mucopolisacaridosis: hiperintensidades en la sustancia blanca (57.8% vs 61.1%), aumento del espacio de Virchow Robín peri ventricular (42.1% vs 63.6%) y cuerpo caloso (10.5% vs 11.1%), atrofia cortico-subcortical (73.6% vs 66.6%), hidrocefalia (26.3% vs 22.2%) y estenosis espinal (26.3% vs 27.7%).

CONCLUSION: El número de niños con MPS incluidos en este estudio descriptivo de serie casos es uno de los que tiene un mayor número a nivel internacional; y además encontramos que las alteraciones clínicas y neuro-radiológicas en nuestros pacientes coinciden con lo descrito por otros grupos de trabajo. Serán necesarios estudios de seguimiento que informen de los cambios a mediano y largo plazo, tanto clínicos como radiológicos con el tratamiento enzimático, y así determinar si existe una correlación entre ellos.

INTRODUCCION.

Las Mucopolisacaridososis (MPS) representan un grupo heterogéneo de enfermedades lisosomales caracterizadas por un defecto en la degradación de carbohidratos complejos de cadena larga, llamados glucosaminoglicanos (GAGs). A la fecha existen 11 distintos tipos de MPS las que han sido descritas, cada una debida a una deficiencia enzimática lisosomal específica. En cada enfermedad, la deficiencia primaria de la enzima resulta de la de la acumulación parcial de la degradación de los glicosaminoglicanos dentro de los lisosomas de varios tipos celulares, con degradación multisistémicas progresiva. Las manifestaciones son diversas, incluyendo talla baja y deformidades esqueléticas, hepatoesplenomegalia, hernias, alteraciones del macizo facial así como diversas afección a diferentes sistemas como el cardiovascular, respiratorio y SNC.

En relación a la evaluación neurológica, los síntomas varían de acuerdo a la frecuencia y a la severidad de cada subtipo de la enfermedad. El déficit intelectual es más evidente en pacientes con MPS III y las formas más severas de la MPS I, II y VII cursan con una cognición normal en relación a otros tipos. En lo que a la herencia se refiere, todos los tipos se transmiten de forma Autosómica recesiva, salvo la MPS II o Síndrome de Hunter que se hereda recesiva ligada al X.

Las alteraciones que encontramos más frecuentemente en el SNC están el retraso mental, hidrocefalia, espasticidad progresiva, epilepsia, infartos cerebrales, ataxia, compresión espinal cervical y mielopatía, apnea del sueño, atrofia óptica, hiperactividad y agresividad. Entre otros encontramos al síndrome de túnel del carpo como las afecciones más comunes en el sistema nervioso periférico. Los Pacientes con neurodegeneración presentan gran discapacidad y mueren en la primera o segunda década de la vida.

Los primeros estudios neuro-radiológicos en la evaluación de las MPS se realizaron en la tomografía computada (TC), observándose datos no específicos en estas enfermedades, entre los hallazgos encontrados se encuentran: aéreas hipodensas en la sustancia blanca (SB) y dilatación ventricular y de los espacio subaracnoideos. Estudios posteriores mostraron que la resonancia magnética

(RM) es más sensible que la TC y ofrece información más detallada de las alteraciones del sistema nervioso central.

El objetivo de esta revisión es describir las alteraciones clínicas y neuro-radiológicas de los niños con diagnóstico de Mucopolisacaridosis en nuestro centro hospitalario, correlacionarlas de acuerdo al tipo de MPS y comparar los resultados de acuerdo a lo descrito en la literatura.

MARCO TEORICO.

Generalidades de Mucopolisacaridosis.

Las Mucopolisacaridosis (MPS) es un grupo heterogéneo de enfermedades que están dentro de los desordenes hereditarios lisosomales debido a la deficiencia enzimática específica para el metabolismo de los glucosaminoglicanos. La acumulación de los productos no procesados de los GAGs – dermatán sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato y condroitin sulfato - en los lisosomas causan un daño progresivo que afecta a diversos tejidos, incluyendo corazón, huesos, articulaciones y sistema nervioso central. Se han descrito clínicamente siete subtipos de MPS provocadas por diferentes deficiencias enzimáticas. Hoy se conoce la incidencia exacta de cada uno de los subtipos de MPS, pero se estima que a nivel mundial sea de 1 por cada 25 000 nacimientos. La transmisión de estos desordenes es Autosómico Recesivo, a excepción de la MPS II, la cual es ligada al X. A continuación se muestra una tabla acerca de las características epidemiológicas, fisiopatológicas u evolución clínica de los diferentes tipos de Mucopolisacaridosis ^(9,12):

Tipo	Nombre	Incidencia	Deficiencia Enzimática	Acumulación Productos	Síntomas
I	Hurler (IH)	1: 100 000	Alfa L- hialuronidasa	HS	Opacidad corneal, disostosis múltiple, organomegalia, cardiopatía, retraso mental, muerte en la infancia. Opacidad corneal, afección articular, inteligencias normal. Fenotipo intermedio entre MPS IH y MPS IS
	Scheie (IS)			DS	
	Hurler – Scheie (IHS)				
II	Hunter	1:250 000	Iduronato sulfatasa	HS DS	Disostosis múltiple, organomegalia, estatura corta, muerte antes de los 15 años en casos severos, y sobreviven mas allá de los 20 años escasos casos.
III	Sanfilippo A	1:150 000	Heparán sulfamidasa N-Acetil-glucosaminosidasa Acetil-CoA: Alfa glucosamida acetiltransferasa N-acetilglucosamino 6 sulfato	HS	Leves alteraciones somáticas, hiperactividad, deterioro mental importante
	Sanfilippo B				
	Sanfilippo C				
	Sanfilippo D				

IV	Morquio A	1:75 000	Galactosa – 6 –	QS	Disostosis múltiple, talla baja y disfunción motora
	Morquio B		sulfato sulfatasa Beta galactosidasa	CH QS	
V	Esta designación no ha sido usada, el fenotipo que se clasifico primariamente como MPS V se encuentra como MPS IS				
VI	Maroteaux - Lamy	< 1: 250 000	N-acetilgalactosamina 4 sulfatasa	DS	Disostosis múltiple, estatura baja. Disfunción motora, xifosis, defectos cardiacos, sobreviven pocos la adolescencia en formas severas.
VII	Sly	< 1: 250 000	Beta glucuronidasa	HS DS CH	Hepatomegalia, disostosis múltiple, estatura corta, opacidad corneal, discapacidad intelectual, alteraciones fetales

Los síntomas típicos, encontrados en la mayoría de las MPS, incluyen organomegalia, disostosis múltiple, retardo mental y retraso en el desarrollo. Los problemas otológicos (otitis media e hipoacusia) y respiratoria (obstrucción de la vía aérea y apnea obstructiva del sueño) son problemas frecuentemente presentes. Otras manifestaciones que están presentes son las alteraciones visuales (opacidad corneal y fotofobia), cardiovasculares (hipertrofia miocárdica, disfunción sistólica y disfunción valvular) y afectación de la piel ^(2,3,4,5).

Las alteraciones que encontramos más frecuentemente en el SNC están el retraso mental, hidrocefalia, espasticidad progresiva, epilepsia, infartos cerebrales, ataxia, compresión espinal cervical y mielopatía, apnea del sueño, atrofia óptica, hiperactividad y agresividad. ^(1,2,3,11) El sustrato patogénico a nivel de sistema nervioso central también va en relación a la acumulación anormal de mucopolisacaridos a nivel de los espacios perivasculares y unidades neuroaxonales con afección secundariamente de la formación y metabolismo de la mielina (degeneración).

El diagnóstico de las MPS se basa en el análisis cuantitativo de los GAG en la orina del paciente. Actualmente se procede a estudio enzimático específico de cada forma de MPS y al estudio molecular. Un método auxiliar son los hallazgos radiográficos, los cuales fueron totalmente descritos por Langer y Carry. Las alteraciones esqueléticas que encontramos más frecuentemente se pueden resumir en costillas en forma de pala, clavículas anchas y gruesas, cuerpos vertebrales en forma de cuña, hipoplasia del odontoides, platiespondilia, giba

lumbar, xifosis dorsal, espacios interdiscales anchos y estenosis de canal espinal. (7,8,9)

Los primeros estudios neuro-radiológicos en la evaluación de las MPS se realizaron en la tomografía computada (TC), observándose datos no específicos en estas enfermedades, entre los hallazgos encontrados se encuentran: áreas hipodensas en la sustancia blanca (SB) y dilatación ventricular y de los espacios subaracnoideos. Respecto a los hallazgos encontrados en la RM, encontramos diversas anomalías ⁽¹¹⁾, desde afecciones leves hasta muy severas. Las características que se encuentran frecuentemente neuroradiológicamente son: alteraciones en la intensidad de la materia blanca y ganglios basales, dilatación de los espacios periventriculares, atrofia cortical y subcortical, ensanchamiento de los espacios extraventriculares y compresión de medula espinal. Recientemente, algunos casos se han demostrado la presencia de cefalocele. ^(7,8,9,10) .

Renzo et al, realizó un estudio en 36 pacientes con enfermedad de Hunter encontrando que las principales alteraciones en los pacientes con este tipo de MPS fueron aumento en el espacio perivascular (Virchow-Robín), lesiones en sustancia blanca, así como dilatación del espacio subaracnoideo y tercer ventrículo. A continuación presento cada uno de los hallazgos clínicos y neuro – radiológicos que se han mostrado en la literatura ^(7,8).

Alteraciones Clínicas Neurológicas en los pacientes con Mucopolisacaridosis.

Se denomina las alteraciones clínicas neurológicas en las MPS como aquellos hallazgos clínicos neurológicos encontrados en los pacientes con Mucopolisacaridosis. Dentro de estas enfermedades lisosomales, se encuentra una amplia gama de manifestaciones clínicas neurológicas, predominando de acuerdo al subtipo de MPS. Las MPS que se ha visto se ven más afectadas neurológicamente son las MPS Tipo I (Hurler – Scheie), MPS Tipo II (Hunter), MPS Tipo III (Morquio) y MPS Tipo VII (Sly).

Fisiopatológicamente no se ha logrado establecer exactamente el mecanismo por el cual se reproducen dichas manifestaciones clínicas, sin embargo, existen

muchas teorías respecto al déficit motor, retraso global del desarrollo, alteraciones del lenguaje, hipoacusia entre otras.

En todas las MPS que se acumula sobre todo heparán sulfato son las que se ven más asociadas a retraso global del desarrollo, por lo que juega un papel especial en las alteraciones del SNC. Además del depósito de GAG, en el cerebro de estos pacientes se almacenan gangliosido, recordando en las inclusiones lisosomales de las esfingolipidosis, lo cual se estima a la disminución de su degradación por el acumulo de GAG. Parte del retraso del desarrollo puede estar asociado a esta alteración, además el propio acumulo de GAG dentro de las células nerviosas incrementa la presión intracraneal debido a almacenamiento dentro de las meninges y puede contribuir a una alteración en el crecimiento propio cerebral y maduración meníngea contribuyendo aun mas al retraso psicomotor.

Matheus y cols. Refieren que la mayoría de los paciente portadores de MPS I y II presentan una reabsorción anormal de liquido cefalorraquídeo (principal causa de hidrocefalia), aunado a un deposito en la intima de la microvasculatura cerebral y en los espacios perivenulares inducen a pequeñas zonas de isquemia lo que traduce a su vez a pérdida de tejido cerebral, atrofia y retraso psicomotor ^(7,8,11,14).

En los niños se ha demostrado que existe un déficit motor de acuerdo al tipo de MPS, muy pocos casos se han relacionado por una alteración propia del SNC; esta alteración está directamente relacionada con la disostosis y la acumulación de GAGs en los músculos, tendones y tejido central y periférico (síndrome del túnel del carpo, compresión medular e hidrocefalia).

Las alteraciones que encontramos más frecuentemente en el SNC están el retraso mental, hidrocefalia, espasticidad progresiva, epilepsia, infartos cerebrales, ataxia, compresión espinal cervical y mielopatía, apnea del sueño, atrofia óptica, hiperactividad y agresividad. El sustrato patogénico a nivel de sistema nervioso central también va en relación a la acumulación anormal de mucopolisacaridos a nivel de los espacios perivascuales y unidades neuro-axonales con afección secundariamente de la formación y metabolismo de la mielina (degeneración).

Alteraciones Neuro-radiológicas en los pacientes con Mucopolisacaridosis

Intensidad Anormal en la Materia Blanca y Ganglios Basales.

Uno de los hallazgos neuro-radiológicos más encontrados a través de RMI son las lesiones focales o difusas de la sustancia blanca, detectadas como áreas de alta intensidad en las secuencias ponderadas de T2. Estas alteraciones muestran un incremento con el envejecimiento, llegando a ser más extensas con el tiempo.

Las alteraciones difusas de la sustancia blanca usualmente muestran una distribución simétrica peri ventricular, aunque también se pueden encontrar lesiones dispersas en regiones subcorticales. Estas lesiones son resultado de una disminución en la mielinización y de la progresiva desmielinización durante la evolución de la enfermedad, lo cual puede traducirse a gliosis.

Las lesiones focales de la sustancia blanca consiste en múltiples lesiones puntiformes isointensas, que se vuelven hiperintensas en las secuencias ponderadas de T2 y FLAIR. El cuerpo caloso, es mejor descrito en cortes sagitales, es en algunas ocasiones el sitio donde se observan dichas lesiones, sin embargo, existen otros sitios tales como en el lóbulo parietal y occipital, ganglios basales, talamos y en la regiones yuxtacorticales (unión de sustancia gris con sustancia blanca) donde pueden ser encontrados. Un dato característico en las MPS son las lesiones semejantes a panal de abejas a nivel de ganglios basales y talamos, las cuales frecuentemente encontramos en las MPS I, II y IIIB. Shimoda-Matsubayashi et al en un paciente de 44 años de edad fue identificado lesiones hipo e hiperintensas en T1 y T2 con las lesiones previamente lesionadas hasta en un 90% ⁽⁷⁾.

Dos teorías que han estado inmiscuidas en la afección en este tipo de pacientes de los ganglios basales son las siguientes: la primera por la acumulación de glucosaminoglicanos (GAGs) en las neuronas y los astrocitos, seguida de una pérdida neuronal y desmielinización; y otra teoría en la cual se refiere que podría ser resultado de un alto contenido líquidos en los espacios periventriculares que produjeran compresión de los ganglios basales ^(7,8,14).

Los espacios de Virchow Robín también pueden observarse dilatados en las MPS, y es un hallazgo característico; dichos espacios perivasculares se observan como figuras hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR (isointensas al LCR). El aumento de tamaño de los espacios de Virchow Robín PVS se ha observado especialmente en las MPS I, II, IIIA, IIIB y VI. Las dimensiones son variables observándose en promedio de 8 a 15 mm y su localización más frecuente es sustancia blanca periventricular, cuerpo calloso, ganglios basales, y tallo cerebral (7,14,15).

La fisiopatología respecto al aumento de los espacios periventriculares aun no está del todo clara, sin diversas hipótesis las que se han propuesto, siendo las aceptadas las siguientes: la primera por la acumulación de GAGs alrededor de los vasos, o bien, como lo referido por Mathew et al que es una disfunción en la reabsorción de líquido cefalorraquídeo (LCR) causada por un acúmulo de GAGs en las leptomeninges, la cual es la teoría actualmente más aceptada.

Podemos encontrar en la sustancia blanca de lóbulo parietal y occipital, lesiones multifocales hiperintensas de diverso tamaño - el cual no corresponde a LCR - en las secuencias ponderadas de T2 y FLAIR, que probablemente se observen por ser producto de la gliosis, llegando a ser extensas y confluentes. Barón et al describió en pacientes con Síndrome de Hunter lesiones en sustancia blanca que afectaron las fibras U, la cual es menos frecuente en estos pacientes, y algo más característico en las leucodistrofias (7,9).

Hidrocefalia y Atrofia Cortico-Subcortical

El crecimiento ventricular, con o sin afección de los espacios subaracnoideos, es un hallazgo muy frecuentemente encontrado en los pacientes con MPS. La hidrocefalia comunicante puede ser resultado de una atrofia cerebral difusa o una disfunción en la reabsorción de LCR por disfunción de las vellosidades aracnoideas, se ha observado principalmente en la MPS I y II, así como en la III A y B. Se han realizado diversos estudios respecto a este hallazgo neuro

radiológicos, uno representativo fue Manara y et al quien encontró que todos los pacientes con Síndrome de Hunter presentaban ventriculomegalia.

La atrofia cerebral es predominantemente cortical y difusa, y puede ser simétrica o asimétrica. Matheus et al refiere probablemente la atrofia es debida al atesoramiento de los GAG que producen una irregular absorción de LCR; otros autores proponen la hipótesis a la muerte neuronal y perdida de la mielina (gliosis) por la acumulación de los mucopolisacaridos, o bien, una combinación de activación de macrófagos que inducen a una dendritogenesis anormal y y distrofia neuroaxonal, observándose como un aumento del espacio subaracnoideos. La muerte neuronal puede ser reflejo de múltiples eventos isquémicos en las neuronas debido a la acumulación de GAG en los vasos sanguíneos y acumulo intracelular en las propias neuronas.

A través de la RM es usualmente observar atrofia cerebral en etapas tempranas de las MPS I, II, III y VII, llegando a ser visible durante los primero años de vida; por el contrario, pacientes con MPS IV y VI cursan con un grado de inteligencia normal pero no muestran datos de atrofia hasta la segunda década de la vida. La atrofia puede ser presentarse en diferentes grados, Lee et al. Propuso una clasificación de severidad de la atrofia cerebral en los pacientes con MPS:

1. Ausente
2. Leve: Aumento de la cisura de Silvio e Interhemisferica menor de 3 mm pero no todos son incluidos.
3. Moderada: Aumento de las fisuras y surcos entre 3 a 5 mm con visualización completa de la cisterna mesencefálica.
4. Severa: Aumento de todas las fisuras y surcos mayor a 5 mm o disminución en la definición de la corteza cerebral.

También se ha descrito la presencia de quistes cerebelo-medulares o en la cisterna supracelar, siendo este hallazgo muy poco frecuente en la población afectada

Compresión Medular.

La compresión espinal ocurre muy frecuentemente en estos pacientes, generalmente a nivel de la articulación atlanto-axial (C1-C2). Dentro de las MPS, las que se asocian más frecuentemente a este hallazgo son la MPS IV y VI. Los pacientes presenta anormalidades severos en la unión craneocervical, las mas importante es la subluxación atlanto-axial, siendo de causa multifactorial: por hiperlaxitud de ligamento transverso debidas al depósito de GAGs, hipoplasia o ausencia del odontoides, región anterior del odontoides más suave y aposición posterior de arco posterior de la primer vértebra cervical (C1). Se ha establecido que la acumulación de GAGs es muy importante en la dura madre, observándose iso o hipointenso en T1 e hipointenso en T2. Hite et al en un estudio de serie de casos con Maroteaux Lamy encontró hallazgos similares a la desmielinizacion y siringomielia ⁽⁷⁾.

Las anormalidades del odontoides son variables, desde aplasia hasta una configuración triangular lo que reduce el calibre y longitud de la columna vertebral y una inclinación amplia de las mismas con lesión secundaria de la propia medula espinal. A nivel torácico también puede observase Giba Dorsal la cuales es resultado de malformación de los cuerpos vertebrales torácicos (frecuentemente visto en Enfermedad de Morquio).

La mielopatía cervical progresiva es el resultado final de la compresión medular, es una problema severo en un tiempo no determinad ya que puede causar daños a nivel de la unión bulbo-espinal, y por ende, producir falla respiratoria y muerte.

JUSTIFICACION.

Las Mucopolisacaridosis representan un grupo heterogéneo de enfermedades de atesoramiento lisosomales por un defecto en la degradación de carbohidratos glucosaminoglicanos. Son enfermedades multisistémicas, degenerativas, crónicas y progresivas, que incluyen numerosas alteraciones físicas y mentales, entre las cuales están las alteraciones neurológicas que condicionan a una discapacidad grave en los pacientes a edades tempranas.

Actualmente ya están establecidas diferentes alteraciones neurológicas en los pacientes con Mucopolisacaridosis entre las que destacan retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual en edades posteriores hasta alteraciones sensitivo motoras que condicionan a una discapacidad y dependencia de los pacientes.

Así mismo, se han identificado diferentes alteraciones neuro-radiológicas en este grupo de pacientes como son las alteraciones en sustancia blanca, hidrocefalia y mielopatía. La Resonancia Magnética de Cráneo es el estudio de elección actual, ya que tiene mayor sensibilidad para identificar las alteraciones del sistema nervioso central.

Se han realizado estudios europeos retrospectivos, como el efectuado por el Grupo Español analizando 19 pacientes con MPS reportando como principal alteración las lesiones en sustancia blanca y ventriculomegalia, no encontrando ninguna correlación con los hallazgos encontrados por estudios de imagen y la forma de presentación clínica. En contraste, el grupo americano encontró una correlación entre las alteraciones de la sustancia blanca y la cronicidad de la enfermedad, encontrando una $r = 0.28$, siendo más frecuente en los pacientes con MPS Tipo II ($r = 0.44$), no correlacionándose con los niveles séricos de la enzima ($p > 0.5$)^(7,8,9,11).

En Latinoamérica y México no hay reportes de casos de ningún centro hospitalario que identifique las alteraciones neurológicas y neuro-radiológicas en los pacientes con MPS. Por lo que nuestro proyecto será el primero en describir las alteraciones clínicas y neuro-radiológicas en los niños evaluados en esta UMAE con diagnóstico MPS; y buscar la posible correlación de estas alteraciones con el tipo de MPS y con la gravedad de la forma clínica, y comparar nuestros resultados con lo descrito en la literatura.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son las principales alteraciones clínicas y neuro-radiológicas de los pacientes con mucopolisacaridosis evaluados en el servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE HG CMN La Raza?

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Describir las principales alteraciones clínicas y neuro-radiológicas de los pacientes con Mucopolisacaridosis evaluados en el servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE HG CMN La Raza.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar los tipos de Mucopolisacaridosis más frecuentes en nuestra unidad hospitalaria.
- Determinar las diferentes alteraciones estructurales y su evolución por estudios de imagen en los pacientes con Mucopolisacaridosis.
- Identificar las diferentes alteraciones clínicas neurológicas que cursan los pacientes con Mucopolisacaridosis.
- Correlacionar si las alteraciones clínicas coinciden con las alteraciones radiológicas en los pacientes con Mucopolisacaridosis.
- Identificar las Mucopolisacaridosis con mayor alteración neurológica, clínica y radiológicamente.

HIPOTESIS:

Hipótesis alterna: los pacientes con mucopolisacaridosis evaluados en el servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE HG CMN La Raza presentaran alteraciones clínicas neurológicas y Neuro-radiológicas.

Hipótesis nula: los pacientes con mucopolisacaridosis evaluados en el servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE HG CMN La Raza no presentaran alteraciones clínicas neurológicas y Neuro-radiológicas.

MATERIALES Y METODOS

Tipo de Estudio

El presente estudio es de tipo observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

Población y Lugar de Estudio:

Se identificaron a todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Mucopolisacaridosis que hayan sido evaluados en el servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE HG Dr. Gaudencio Garza González del Centro Médico Nacional La Raza.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Niños de 2 meses a 5 años de edad con diagnóstico de Mucopolisacaridosis que hayan sido evaluados en el servicio de neurología pediátrica de la UMAE HG CMN La Raza y que cuenten con resonancia magnética nuclear de cráneo.
- Pacientes con expediente clínico completo.
- Pacientes con estudios de neuroimagen completos (resonancia magnética nuclear).

CRITERIOS EXCLUSION.

- Pacientes que durante la evaluación radiológica presenten alteraciones neuro-radiológicas diferentes a las descritas en la literatura internacional para las Mucopolisacaridosis.
- Pacientes que no tenga confirmado el diagnóstico de Mucopolisacaridosis mediante estudio de laboratorio genético.
- Pacientes que hayan presentado comorbilidades tales como Encefalopatía Hipoxico – isquémica, infartos o hemorragia cerebral y/o neuroinfección.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes en los que por algún motivo se encuentre expediente clínico y/o de neuroimagen incompleto. O que por algún motivo haya pérdida del expediente radiológico.

VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFNICION OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE OBSERVACION
Mucopolisacaridosis	Grupo heterogéneo de enfermedades lisosomales caracterizadas por un defecto en la degradación de carbohidratos complejos de cadena larga, llamados glucosaminoglicanos (GAGs).	Se anotó de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.	Cualitativa politómica	Tipo I. Hurler - Scheie Tipo II. Hunter Tipo III. Sanfilippo (A,B,C,D) Tipo IV. Morquio (A,B) Tipo VI. Maroteaux – Lamy Tipo VII. Sly
VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Edad	Número de años cumplidos por el paciente hasta el día de estudio	Se obtuvo mediante interrogatorio indirecto con padre y/o tutor de acuerdo a fecha de nacimiento.	Cuantitativa discreta	Años
Genero	Refiere al sexo que pertenece el paciente masculino o femenino.	Se anotó lo descrito de acuerdo al expediente clínico	Cualitativa Nominal	Uno u otro genero
VARIABLES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD				
Alteraciones Neurológicas en Mucopolisacaridosis	Diferentes formas clínicas de afectación neurológica presentes en los pacientes con Mucopolisacaridosis de acuerdo a la literatura internacional.	Las características clínicas neurológicas se obtuvieron mediante la evaluación neurológica plasmada en el expediente clínico. Ver ANEXO No. 1.	Cualitativa Nominal	
VARIABLES NEURO-RADIOLOGICAS				
Alteraciones Radiológicas en Mucopolisacaridosis	Diferentes características radiológicas de afección presentes en los pacientes con Mucopolisacaridosis de acuerdo a la literatura internacional	Las características clínicas neurológicas se obtuvieron mediante la evaluación neurológica plasmada en el expediente clínico. Ver ANEXO No. 1	Cualitativa Nominal	Hidrocefalia Alteraciones Sustancia Blanca Atrofia Cortico – Subcortical Compresión Medular

METODOLOGIA.

Selección de los Individuos: Se solicitó la aprobación del comité de Bioética del UMAE Hospital General CMN La Raza. Ya autorizado, se recabará los datos clínicos mediante la revisión de los expedientes consulta externa del servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE comprendidas entre el año 2010 a 2014, para enlistar a los pacientes con el diagnóstico. El estudio se realizó en dos fases.

FASE I:

En la revisión de los expedientes de los pacientes clínicos de los pacientes valorados en la consulta externa. Se procedió a localizar la historia clínica y/o nota de ingreso, en la sección de datos generales, para obtener la fecha de ingreso, edad y sexo del paciente y fecha de diagnóstico. De las notas subsecuentes, se revisó la sección de exploración física neurológica e interpretación radiológica de los estudios de imagen realizados en los pacientes. La información recolectada fue vaciada en el instrumento elaborado para este fin.

FASE II: Se realizó revisión de los estudios de imagen a través del sistema electrónico de imagen (SYNAPSE) de nuestra unidad hospitalaria con la ayuda de médico radiólogo colaborador (Dra. Adriana Horta) para identificar las diversas alteraciones Neuro-radiológicas en los pacientes con MPS mediante Resonancia Magnética Nuclear.

ASPECTOS ESTADISTICOS

De acuerdo a la distribución de los datos se uso estadística paramétrica y no paramétrica. Se utilizó estadística descriptiva para variables universales y de relevancia, se presentó mediante el uso de tablas.

ASPECTOS ETICOS

Nuestro proyecto respeta las normas internacionales, nacionales e institucionales en materia de investigación en seres humanos.

Ante la intención de divulgar a las autoridades docentes y hospitalarias la información obtenida en esta investigación, para nuestro proyecto no se requiere consentimiento informado de pacientes para recolección de datos, sin embargo, se guardara de forma confidencial los datos de cada paciente de acuerdo a los lineamientos médico-éticos nacionales e internacionales.

Todos los procedimientos se realizarán en apego a las normas del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, del Título Segundo con aspectos éticos de investigación en seres humanos, así como los estatutos internos del comité de ética del Hospital, así como apoyados en las recomendaciones de las guías propuestas en la Declaración de Helsinki, donde se involucren seres humanos en la investigación biomédica.

La información recolectada será vaciada en el instrumento elaborado por el autor.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2014	Junio	Junio	Julio	Agosto
Revisión y aprobación del proyecto por el comité local de investigación				
Revisión de Expedientes y Estudio de Imagen				
Recolección de resultados				
Procesamiento de datos				
Entrega de Informe Final y Elaboración de Tesis				

a) Recursos Humanos

- a) Cada aspecto del proyecto estuvo a cargo del alumno Omar Alejandro Martínez Fernández.
- b) Para la recolección de datos se solicitó el apoyo a los Residentes de Pediatría, Neurología Pediátrica y Médicos Neurólogos Pediatras.
- c) Este protocolo de investigación está bajo la dirección de la Dra. María Castro Tarín y el Dr. Martin Silva Ramírez.

b) Recursos Materiales

- a) Computadora Gateway
- b) Impresora Samsung ML-240
- c) Papel bond tamaño carta
- d) Lápices-bolígrafos de escritura.

c) Presupuesto.

<i>Concepto</i>	<i>Costo</i>
Impresiones en blanco y negro	--
Fotocopias	--
Transporte	--

d) Difusión

Esta investigación se realizó para fines de titulación a manera de tesis de posgrado.

RESULTADOS.

Se identificaron 40 niños con Mucopolisacaridosis, de los cuales se excluyeron 21 casos (52.5%) por contar con expediente radiológico incompleto, por lo que para se incluyeron únicamente 19 pacientes (47.5%); de los cuales, el sexo masculino fue el más afectado (89% vs 11%).

La distribución de los subtipos de mucopolisacaridosis se observa en la tabla 1. Siendo claro que la enfermedad de Hunter (MPS Tipo II) fue la más frecuente, reportando el 57.8% de los casos.

Tabla 1. Frecuencia de subtipos de Mucopolisacaridosis.

Subtipo	N	Porcentaje
Tipo I. Hurler – Scheie	7	36.84%
Tipo II. Hunter	11	57.89%
Tipo III. San Fillippo	-	-
Tipo IV. Morquio	-	-
Tipo VI. Maroteaux Lamy	1	5.2%
Tipo VII. Sly	-	-

Fuente: Archivo UMAE.

Con respecto a las manifestaciones clínicas neurológicas de la enfermedad, encontramos las siguientes manifestaciones: retraso global del desarrollo (100%), déficit motor (94.7%), epilepsia (10.5%), hidrocefalia (10.5%) y atrofia óptica (5.26%). Dichas manifestaciones por subtipo de mucopolisacaridosis se observan en la tabla 2, evidenciando que el subtipo II desarrolla más eventualidades neurológicas.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en mucopolisacaridosis

Manifestaciones	Tipo I (n=7)	Tipo II (n=11)	Tipo VI (n=1)
Retraso Global del Desarrollo	7 (36.84%)	11(57.89%)	1 (5.2%)
Epilepsia	-	2(10.52%)	-
Déficit Motor	6 (31.57%)	11(57.89%)	1(5.2%)
Hidrocefalia	1 (5.2%)	1 (5.2%)	-
Atrofia Óptica	-	1 (5.2%)	-
Movimientos Anormales	-	-	-

Fuente: Archivo UMAE.

En todos los casos se encontró algún tipo de alteración neuro-radiológica en la RM, destacando las lesiones hiperintensas en sustancia blanca (63.1%), atrofia cortico-subcortical (78.9%), aumento del espacio de Virchow Robín (47.3%), estenosis espinal (26.31%), hidrocefalia (15.78%) y mega cisterna magna (15.78%). Las alteraciones neuro-radiológicas se resumen en la tabla 3, y nuevamente el subtipo II es el que presenta más alteraciones neuro-radiológicas.

Tabla 3. Alteraciones Neuro-radiológicas en mucopolisacaridosis

Alteración Radiológica	Tipo I (n=7)	Tipo II (n=11)	Tipo VI (n=1)	Porcentaje (n=19)
Lesiones Hiperintensas				
a. Sustancia blanca	4 (57.14%)	7 (63.33%)	1 (100%)	63.15% (12/19)
b. Ganglios Basales	-	-	-	-
Espacio Virchow-Robín				
a. Peri ventricular	4 (57.14%)	5 (45.45%)	--	47.36% (9/19)
b. Cuerpo Calloso	-	2 (18.18%)	--	10.52% (2/19)
c. Ganglios Basales	-	-	--	--
d. Tálamo	-	-	--	--
e. Tallo Cerebral	-	-	--	--
Hidrocefalia	1 (14.28%)	2 (18.18%)	--	15.78% (3/19)
Atrofia Cerebral				
a. Cortical	1 (14.28%)	1 (9.09%)	--	10.52% (2 /19)
b. Subcortical	-	-	--	--
c. Cortico-Subcortical	5 (71.42%)	10 (90.9%)	--	78.94% (15/19)
Estenosis Espinal	3 (42.85%)	2 (18.18%)	--	26.31% (5/19)
Alteraciones Fosa Posterior:				
Dandy Walker	1 (14.28%)	1(9.09%)	--	10.52% (2/19)
Atrofia Cerebelosa	-	1(9.09%)	--	5.23% (1/19)
Mega-cisterna magna	1 (14.28%)	2 (18.18%)	--	15.78% (3/19)

Fuente: Archivo UMAE.

La información relacionada con los síntomas y alteraciones neuro-radiológicas en la mucopolisacaridosis se refiere en la tabla 4. Se observó que el retraso de global del desarrollo y déficit motor presentan amplio espectro de lesiones como hiperintensidades en la sustancia blanca (57.8% vs 61.1%), aumento del espacio de Virchow Robín peri ventricular (42.1% vs 63.6%) y cuerpo calloso (10.5% vs 11.1%), atrofia cortico-subcortical (73.6% vs 66.6%), hidrocefalia (26.3% vs 22.2%) y estenosis espinal (26.3% vs 27.7%).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas y cambios Neuro-radiológicos en mucopolisacaridosis.

		Retraso global del desarrollo (n=19)	Epilepsia (n=2)	Déficit Motor (n=18)	Hidrocefalia (n=2)	Atrofia Optica (n=1)	Movimientos Anormales (n=0)
Lesiones Hiperintensas							
	Sustancia Blanca	11 (57.8%)	2 (100%)	11(61.1%)	-	1 (100%)	-
	Ganglios Basales	-	-	-	-	-	-
Espacio de Virchow	Periventricular	8 (42.1%)	1 (50%)	7 (63.6%)	-	-	-
	Cuerpo Calloso	2 (10.5%)	1 (50%)	2 (11.1%)	-	-	-
	Ganglios Basales	1 (5.2%)	1 (50%)	1 (5.5%)	-	-	-
	Talamo	-	-	-	-	-	-
	Tallo Cerebral	-	-	-	-	-	-
Hidrocefalia							
	Cortical	5 (26.3%)	1 (50%)	4 (22.2%)	-	-	-
Atrofia Cerebral	Subcortical	2 (10.5%)	-	2 (11.1%)	-	-	-
	Cortico-subcortical	-	-	-	-	-	-
	Cortico-subcortical	14 (73.6%)	2 (100%)	12 (66.6%)	-	1 (100%)	-
Estenosis Espinal							
	Danny Walker	5 (26.3%)	2 (100%)	5 (27.7%)	-	-	-
Alteraciones Fosa posterior	Atrofia Cerebelosa	1 (5.2%)	-	1 (5.5%)	-	-	-
	Mega-cisterna Magna	1 (5.2%)	1 (50%)	1 (5.5%)	-	-	-
	Platibasia	3 (15.7%)	1 (50%)	3 (16.6%)	-	-	-

Fuente: Archivo UMAE.

DISCUSION

Las MPS son enfermedades sistémicas secundarias a un déficit enzimático lisosomal en el metabolismo de los GAGs, con su consecuente acumulación en diversos tejidos produciendo afección multi-orgánica. Actualmente su diagnóstico se realiza a través de las características clínicas según corresponda al subtipo de MPS, determinación en orina de los mucopolisacáridos acumulados y estudio genético.

A nivel de SNC la acumulación de GAGs produce neuro-degeneración (efecto directo en el parénquima cerebral) y alteración en la vasculatura cerebral (espacios perivenulares) cuya expresión clínica es variable, y pueden observarse dichos cambios a través de estudios de imagen por TC o RMN de encéfalo y médula espinal; sin embargo, existen escasos estudios que permitan correlacionar dichas alteraciones clínicas y neuro-radiológicas.

En nuestro estudio se incluyeron 19 pacientes, las alteraciones clínicas más representativas en nuestro grupo de estudio fueron el retraso global del desarrollo y el déficit motor con mayor frecuencia en los pacientes con MPS Tipo II.

Toshiyuki et al, en un estudio japonés ⁽¹⁶⁾ informaron como principales hallazgos neuro-radiológicos el aumento de los espacios de Virchow Robin principalmente en la MPS Tipo II; mientras que las lesiones hiperintensas en sustancia blanca y la hidrocefalia fueron reportadas tanto en la MPS Tipo I y II; lo cual se correlaciona con nuestros resultados, ya que los hallazgos neuro-radiológicos encontrados en nuestros pacientes fueron las lesiones hiperintensas en la sustancia blanca y el aumento de los espacios de Virchow Robin, la hidrocefalia y además la atrofia cerebral en 17 pacientes.

Nosotros encontramos sólo dos casos de epilepsia parcial que se correlacionó con un electroencefalograma focal, posiblemente asociadas a las lesiones hiperintensas en la sustancia blanca.

Por otro lado, al igual que lo informado en la literatura internacional el hallazgo de la atrofia óptica es aislado y solo lo encontramos en un paciente; igual que en ningún caso se encontró la presencia de movimientos anormales.

Gabrielli et al ⁽¹⁷⁾, en un estudio descriptivo de 20 pacientes con MPS reportó a 5 pacientes con alteraciones mínimas en la sustancia blanca con desarrollo neurológico normal y a 4 pacientes con estudio de imagen y desarrollo neurológico normales; en contraste encontró a 11 pacientes con retraso global del desarrollo asociados a alteraciones en la sustancia blanca, por lo que sugirió que existe una posible asociación entre la presencia de lesiones en sustancia blanca y el retraso global del desarrollo. Lo antes mencionado es similar a nuestros resultados, ya que en la mayoría de los pacientes con retraso global del desarrollo se observaron lesiones hiperintensas en la sustancia blanca.

El déficit motor también es una manifestación neurológica muy frecuente en nuestros pacientes. Se encontró que aquellos pacientes con déficit motor presentaron en el estudio de imagen lesiones hiperintensas en sustancia blanca, aumento de los espacios de Virchow Robin y la atrofia cortico subcortical; sin embargo, no existen estudios en la literatura mundial que correlacionen el déficit motor con los hallazgos neuro-radiológicos.

Lee et al ⁽¹⁸⁾, en un estudio de cohorte, encontró que la mayoría de los pacientes con MPS Tipo I y II, presentaron como principales hallazgos quistes aracnoideos y mega cisterna magna; hallazgos similares los encontramos sólo en 4 pacientes.

CONCLUSION.

El número de niños con MPS incluidos en este estudio descriptivo de serie casos es uno de los que tiene un mayor número a nivel internacional; y además encontramos que las alteraciones clínicas y neuro-radiológicas en nuestros pacientes coinciden con lo descrito por otros grupos de trabajo.

Serán necesarios estudios de seguimiento que informen de los cambios a mediano y largo plazo, tanto clínicos como radiológicos con el tratamiento enzimático, y así determinar si existe una correlación entre ellos.

BIBLIOGRAFIA.

1. D'aco K, Underhill , Rangachari L, Arn P, Cox FC, Giugliani R, Okuyama T (2012) Diagnosis and Treatment trends in Mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr* 2012;171:911-919.
2. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, Muenzer J Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome) *Pediatrics* 2008;121:e377-e386.
3. González-Meneses A, Barcia Ramírez A, Díaz Rodríguez JL Protocolo de Actuación en las Mucopolisacaridosis. *Protoc diagn ter pediatra*. 2010;1:24-36.
4. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics* 2009;123(1):19-29.
5. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE Management Guidelines of Mucopolysaccharidosis Type VI *Pediatrics* 2007; 120(2):405-418.
6. Holt JB, Poe M, Escolar ME (2011) Natural Progression of Neurological Disease in Mucopolysaccharidosis Type II *Pediatrics* 2011; 127(5):e1258-1285.
7. Zaferioiu DI, Batzios SP (2013) Brain and Spinal Imaging Findings in Mucopolysaccharidoses: A review *Am J Neuroradiol* 2013 34:5-13.
8. Vedolin L, Schwartz IV, Kolmos M, Schuch A, Azevedo AC, Vieira T., Maeda FK, Marques de Silva AM, Giugliani R Brain MRI in mucopolysaccharidosis: Effect of aging and correlation with biochemical findings *Neurology* 2007;69:917-924.
9. Calleja Gero ML, Gutiérrez-Solana L, López Marín L, López Pino MA, Fourier del Castillo C, Duat Rodríguez A Hallazgos Neuro-radiológicos en una serie de pacientes con mucopolisacaridosis *Neurología* 2012; 27(7):407-413.
10. Lachman R, Kenneth WM, Castro S, Ayres Basto M, Adams A, Leao Teles E; Radiologic and Neuroradiologic findings in mucopolysaccharidosis *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine* 2010;109–118.

11. Rasalkar D, Chu WC, Hui J, Chu C-M, Pauinpagar BK, Li CK Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *The British Journal of Radiology* 2011;84:469-477.
12. Prenzo M, Priante E, Grimaldi M, Santoro L e.tal Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy *J Inherit Metab Dis* 2011;34:763-780.
13. Muller-Forell W, Schulze G, Amraoui Y, Beck M Mucopolysaccharidosis: Clinical and Neuroradiological of the Different Types *Clin Neuroradiol* 2007; 17:141-158.
14. Palmucci S, Attina G, Lanza ML, Belfiore G, Capello G, e.tal Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review *Insights Imaging* 2013; 4:443–459.
15. Matheus M, Castillo M, Keith Smith J, Armao D, Towel D, Muenzer J Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology* 2004; 46:666-672.
16. 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; 50:79-92.
17. Gabrielli O, Polonara G, Regnicolo L, Petroni V, Scarabino T, Coppa GV, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. *Am J Med Genet A* 2004; 125A:224–31.
18. Lee C, Dineen TE, Brack M, et al. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:1285–92

ANEXOS 1.

Cuadro 1. Características Neurológicas Principales en Pacientes con Mucopolisacaridosis.

Epilepsia
Retraso Global del Desarrollo
Atrofia Óptica
Hemiparesia /Cuadriparesia
Síndrome Túnel del Carpo
Apnea del Sueño
Ataxia
Mielopatía por Compresión
Hidrocefalia Comunicante
Trastorno de Aprendizaje y Conducta
Alteraciones del Lenguaje e Hipoacusia

Cuadro 2. Alteraciones Neuro-radiologicas en Pacientes con Mucopolisacaridosis

Lesiones en Sustancia Blanca y Ganglios Basales
Hidrocefalia / Ventriculomegalia
Aumento de Espacios de Virchow Robín: <ul style="list-style-type: none">- Sustancia Blanca Peri ventricular- Cuerpo Calloso- Ganglios Basales- Sustancia Blanca Subcortical- Tálamo- Tallo Cerebral
Atrofia Cerebral: <ul style="list-style-type: none">- Cortical- Subcortical
Anormalidades de la Unión Cráneo-Cervical: <ul style="list-style-type: none">- Estenosis Espinal- Mielopatía por Compresión- Displasia Odontoidea- Engrosamiento de Duramadre
Alteraciones de la Fosa Posterior

ANEXO 2.

Hoja de Recolección de Datos

1. **Edad:** _____ años
2. **Género:** Masculino Femenino
3. **Mucopolisacaridosis:**

Tipo	Nombre	Diagnostico Molecular (Si/No)
I	Hurler (IH)	
	Scheie (IS)	
	Hurler - Scheie (IHS)	
II	Hunter	
III	Sanfilippo A	
	Sanfilippo B	
	Sanfilippo C	
	Sanfilippo D	
IV	Morquio A	
	Morquio B	
VI	Maroteaux - Lamy	
VII	Sly	

4. Alteraciones Clínicas Neurológicas

	SI	NO
a. Retraso Global del Desarrollo	_____	_____
b. Epilepsia	_____	_____
c. Déficit Motor (Hemi o Cuadriparesia)	_____	_____
d. Hidrocefalia	_____	_____
e. Atrofia Óptica	_____	_____
f. Movimientos anormales (Extrapiramidales)	_____	_____

5. Alteraciones Neuro-radiológicas

	SI	NO
a. Lesiones de Hiperintensas en Sustancia Blanca y Ganglio Basales	_____	_____
b. Espacio de Virchow Robín	_____	_____
Localización: Peri ventricular Cuerpo Calloso GB		
Tálamo Tallo Cerebral		
c. Hidrocefalia	_____	_____
d. Atrofia Cerebral:	_____	_____
Tipo: Cortical Subcortical Cortico-subcortical		
e. Estenosis Espinal (Mielopatía por Compresión)	_____	_____
f. Alteraciones de Fosa Posterior	_____	_____

ANEXO 3.

Carta de Consentimiento Informado

En este estudio no se requiere carta de consentimiento informado, ya que se revisaran expedientes y no pacientes. En todo momento se mantendrá la confidencialidad de los niños en publicaciones nacionales e internacionales

