

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**Mucopolissacaridose e Fossa Posterior: Achados de Imagem por Estudo de  
Ressonância Magnética**

Dissertação de Mestrado

Roberta Reichert

Porto Alegre, 2018

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**Mucopolissacaridose e Fossa Posterior: Achados de Imagem por Estudo de Ressonância Magnética**

Roberta Reichert

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Stefani

*Dissertação apresentada como requisito parcial para  
Obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação  
em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

Porto Alegre, 2018

## **Dedicatória**

Dedico esta dissertação a todos os pacientes com mucopolissacaridose, que enfrentam desafios diários no convívio com a doença.

## **Agradecimentos**

Ao meu noivo Bruno pelo apoio incondicional e incentivo constante desde a época da graduação, fundamentais para a conclusão desta etapa.

Aos meus pais Rogerio e Elaine por todo o amor recebido e pelos valores ensinados desde a infância, valorizando a educação, o esforço e o trabalho para o alcance de nossos sonhos.

Aos meus professores orientador e co-orientador, Prof. Dr. Marco Antônio Stefani e Prof. Dr. Gustavo Rassier Isolan, respectivamente, exemplos de profissionais, minha gratidão pela oportunidade, permitindo mais um passo na minha formação acadêmica.

Ao Dr. Juliano Adams Perez, por todos os ensinamentos e paciência deste o período da residência médica, imprescindíveis na minha formação e na de todos os demais médicos residentes.

Ao Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas e a todos os seus profissionais, pela intensa vivência e conhecimento adquirido desde os anos da graduação e residência, permitindo uma formação médica de excelência.

A todos os pacientes, fundamentais em nossa formação médica, pelos ensinamentos nos mais diversos aspectos da vida.

## Índice Geral

Resumo.....	6
Abstract.....	7
Introdução.....	8
Revisão da Literatura.....	11
Justificativa.....	20
Objetivo.....	21
Artigo Original em Português.....	22
Artigo Original em Inglês.....	42

## Resumo

### AVALIAÇÃO DA FOSSA POSTERIOR POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM 47 PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE: ACHADOS NOVOS E PRÉVIOS

**Introdução:** Mucopolissacaridose (MPS) é uma doença multissistêmica hereditária integrante do grupo das desordens de depósito lisossomais. O sistema nervoso central é frequentemente acometido em pacientes com MPS, e exame de ressonância magnética (RM) é o método de escolha para avaliação do neuroeixo. A maioria dos estudos de imagem em MPS enfatizam as anormalidades do compartimento supratentorial e da junção craniocervical, enquanto estudos abordando os achados da fossa posterior nestes pacientes são escassos. **Objetivo:** Descrever os achados observados na fossa posterior em estudos de RM de pacientes com MPS. **Métodos:** Foi conduzido estudo transversal incluindo todos os casos confirmados de MPS em um hospital universitário do sul do Brasil que realizaram estudo de RM encefálica de rotina. As imagens foram avaliadas através de consenso de dois médicos radiologistas com experiência. Foi realizada avaliação qualitativa da presença de lesão de substância branca no tronco encefálico e cerebelo, volume cerebelar, tamanho e formato da fossa posterior e alargamento dos espaços liquóricos. Alargamento dos espaços perivasculares e espessura dos pedúnculos cerebelares médios (PCM) foram mensurados quantitativamente. Teste exato de Fischer foi utilizado para avaliar a associação entre fossa posterior em J invertido, macrocerebelo e alargamento dos espaços liquóricos. **Resultados:** 47 pacientes com diagnóstico confirmado de MPS tipos I, II, III, IV e VI foram incluídos (29 do sexo masculino e 18 do sexo feminino; idade entre 0,8 e 36,9 anos). Espaços perivasculares alargados foram comumente encontrados no mesencéfalo e adjacente ao núcleo denteado (em 85% e 55% dos indivíduos, respectivamente), apresentando pequenas dimensões (maior diâmetro axial médio: 0,24 cm  $\pm$  0,06 cm). Lesões de substância branca foram identificadas qualitativamente na ponte e no cerebelo com maior frequência (em 34% e 30% dos pacientes, respectivamente). O volume cerebelar foi classificado como normal em 38% dos pacientes, assim como o macrocerebelo foi identificado em outros 38%. Os valores da espessura média dos PCMs nos planos sagital e axial foram de 1,17 cm (SD  $\pm$  0,17 cm) e 1,66 cm (SD  $\pm$  0,17 cm), respectivamente. A fossa posterior foi identificada como de tamanho normal na maioria dos pacientes (97%). Em relação ao formato, a depressão no assoalho da fossa posterior na linha média, avaliada no plano sagital e denominada de fossa posterior em J-invertido, foi encontrada em 47% dos pacientes. Alargamento dos espaços liquóricos na fossa posterior estava presente em 55% dos indivíduos. No presente estudo, foi encontrada associação entre fossa posterior em J invertido e a presença de macrocerebelo ou de alargamento dos espaços liquóricos (teste exato de Fischer  $p = 0,04$  para ambas análises). **Conclusão:** Dois novos achados foram descritos no atual estudo: fossa posterior em J invertido e aparente espessamento dos PCMs. Na população descrita, a fossa posterior em J invertido esteve associada com a presença de macrocerebelo ou de alargamento dos espaços liquóricos.

**Palavras-chave:** mucopolissacaridose; fossa posterior; tronco encefálico; cerebelo; ressonância magnética.

## Abstract

### POSTERIOR FOSSA MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN 47 PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS: NEW AND KNOWN FINDINGS

**Background:** Mucopolysaccharidosis (MPS) is a hereditary multisystemic metabolic disease part of the group of lysosomal storage disorders. Central nervous system is highly affected in MPS patients, and magnetic resonance (MR) imaging is the method of choice for neuroaxis evaluation. Most imaging studies in MPS focus on supratentorial compartment and craniocervical junction abnormalities, while studies specifically describing posterior fossa findings in these patients are scarce. **Aim:** To describe the posterior fossa findings observed in MR imaging studies of MPS patients. **Methods:** It was conducted a cross-sectional study including all confirmed MPS cases from genetic division of a university hospital in southern Brazil who underwent a routine brain MR imaging. Images were evaluated by consensus of two experienced radiologists. It was performed a qualitative evaluation of white matter lesions on brain stem and cerebellum, cerebellar volume, posterior fossa shape and size, and enlargement of cerebrospinal fluid (CSF) spaces. Enlarged perivascular spaces and middle cerebellar peduncle (MCP) width were quantitatively assessed. Fisher's exact test was used to evaluate the association between inverted J-shaped posterior fossa and macrocerebellum and enlargement of CSF spaces. **Results:** A total of 47 patients with confirmed diagnosis of MPS was included (29 males and 18 females; age range, 0.8 - 36.9 years), with I, II, III, IV and VI types. Enlarged perivascular spaces were commonly found in midbrain and adjacent to the dentate nuclei (present in 85% and 55% of individuals, respectively), and they were usually small (mean maximum axial diameter, 0.24 cm  $\pm$  0.06 cm). Areas of white matter lesion were qualitatively identified most frequently in the pons and in the cerebellum (in 34% and 30% of the patients, respectively). Cerebellar volume was qualitatively classified as normal in 38% of patients and macrocerebellum also was identified in 38% of individuals. Mean MCP width in sagittal and in axial planes in MPS patients were 1.17 cm (SD  $\pm$  0.17 cm) and 1.66 cm (SD  $\pm$  0.17 cm), respectively. Most patients have a normal posterior fossa size (97%). Regarding the shape, a depression of the posterior fossa floor in midline sagittal plane, defined as an inverted J-shaped posterior fossa, was found in 47% of patients. Enlargement of CSF spaces in the posterior fossa was present in 55% of individuals. In this study, inverted J-shaped posterior fossa was associated with the presence of macrocerebellum and enlargement of CSF spaces (Fisher's exact test p-value = 0.04 for both analyses). **Conclusion:** Two new findings were described in the present study: inverted J-shaped posterior fossa and thickened aspect of MCPs. Inverted J-shaped posterior fossa was associated with the presence of macrocerebellum and enlargement of CSF spaces in this population.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis; posterior fossa; brain stem; cerebellum; magnetic resonance imaging.

## Introdução

A mucopolissacaridose (MPS) é uma doença metabólica hereditária integrante do grupo das desordens de depósito lisossomais, com incidência estimada em 1 a cada 25.000 habitantes (1,2). O seu mecanismo central é a deficiência de enzimas lisossomais determinada por mutações nos seus respectivos genes codificadores, as quais estão envolvidas na degradação de macromoléculas denominadas glicosaminoglicanos. Como consequência, há acúmulo de glicosaminoglicanos parcialmente degradados no interior dos lisossomos e no meio extracelular, interferindo na metabolização de outras macromoléculas. Por fim, este processo determina disfunção celular em diferentes tecidos e órgãos (1,3).

Existem sete tipos de MPS, denominadas I, II, III, IV, VI, VII e IX, diferenciadas conforme a enzima lisossomal deficiente (3). O padrão de herança da MPS é autossômico recessivo, exceto pelo tipo II, que apresenta padrão de herança recessivo ligado ao X (1). Assim, a MPS é uma desordem multissistêmica, composta por um grupo heterogêneo de subtipos, com diferentes apresentações clínicas e gravidade de acometimento (4).

Em relação ao diagnóstico da MPS, a detecção de glicosaminoglicanos na urina é utilizada como método inicial em pacientes com quadro clínico suspeito. No entanto, exame de urina normal não é suficiente para excluir o diagnóstico, devido à ocorrência de resultados falso-negativos. O diagnóstico definitivo é realizado através de ensaio enzimático, o qual detecta a enzima deficiente específica, permitindo a classificação do seu subtipo (1,5).

Dentre os diferentes órgãos e sistemas que podem ser afetados na MPS, o sistema nervoso central recebe destaque pela frequência de acometimento nestes pacientes (2,4). O estudo de ressonância magnética é o método de imagem de escolha para avaliação do neuroeixo de pacientes com MPS, assim como em outras doenças metabólicas hereditárias (2). A imagem tem papel fundamental no seguimento destes pacientes, além de auxiliar no processo diagnóstico, podendo sugerir esta entidade em casos ainda não elucidados. Lesões de substância branca, atrofia cortical, hidrocefalia, dilatação dos espaços perivasculares e estenose da junção craniocervical são os



principais achados descritos na literatura. Cabe salientar que estes achados ocorrem em diferentes combinações e com gravidade variada nos pacientes com MPS, mesmo em indivíduos com o mesmo subtipo (6–11).

A maior parte da literatura disponível sobre o assunto está focada na descrição dos achados de neuroimagem do compartimento supratentorial ou das alterações acometendo a junção craniocervical. Estudos descrevendo especificamente os achados na fossa posterior destes pacientes são escassos e com amostras pequenas. Um dos principais estudos disponíveis focados na fossa posterior de pacientes com MPS incluiu uma amostra de 12 pacientes. Na conclusão os autores afirmaram a necessidade de novos estudos para confirmar os achados apresentados, de preferência com amostras maiores (12).

Assim, tendo em vista a escassez de material na literatura abordando especificamente os achados da fossa posterior em pacientes com MPS, a realização de estudo com ênfase no compartimento infratentorial pode adicionar informações relevantes à literatura existente, contribuindo para o entendimento do processo fisiopatológico da MPS.

## Referência Bibliográfica

1. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(Suppl 5):v4–v12.
2. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology* 2007;69(9):917–924.
3. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e1.
4. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144(5 suppl):S27–S34.
5. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol* 2010;33(4):589–604.
6. Zafeiriou DI, Batziou SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(1):5–13.
7. Rasalkar DD, Chu WC, Hui J, Chu CM, Paunipagar BK, Li CK. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *Br J Radiol* 2011;84(1001):469–477.
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):1285–1292.
9. Murata R, Nakajima S, Tanaka A, et al. MR imaging of the brain in patients with mucopolysaccharidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10(6):1165–1170.
10. Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, et al. Development of a scoring system to evaluate the severity of craniocervical spinal cord compression in patients with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). *JIMD Rep* 2013;11:65–72.
11. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(2):339–355.
12. Alqahtani E, Huisman TA, Boltshauser E, et al. Mucopolysaccharidoses type I and II: new neuroimaging findings in the cerebellum. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(2):211–217.

## Revisão da Literatura

O sistema nervoso central é um dos principais sítios acometidos em pacientes com mucopolissacaridose (MPS) (1,2). As estruturas encefálicas podem ser acometidas de diversas formas, assim como o seu arcabouço ósseo, incluindo a calota e a base do crânio. Essas alterações ocorrem em diferentes combinações e níveis de gravidade, inclusive entre pacientes com o mesmo subtipo (1,3).

Existem sete tipos documentados de MPS, os quais apresentam manifestações clínicas neurológicas variadas (4). A tabela 1 sumariza a classificação dos tipos de MPS. Classicamente, pacientes com os tipos I, II, III e VII apresentam alterações cognitivas, como atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e regressão de marcos do desenvolvimento (4–7). O tipo I de MPS é dividido em três categorias distintas conforme a gravidade de acometimento (1,5,6):

- 1) Síndrome de Hurler: é o fenótipo mais grave, com acentuadas alterações multissistêmicas, incluindo o sistema nervoso central. Os sintomas iniciam logo após o nascimento e progridem rapidamente;
- 2) Síndrome de Hurler-Scheie: é o fenótipo intermediário. Pacientes com esse subtipo geralmente não apresentam alterações cognitivas significativas. As alterações em outros sistemas, como cardiovascular e musculoesquelético são mais brandas em relação à síndrome de Hurler;
- 3) Síndrome de Scheie: é o fenótipo menos grave. Não há declínio cognitivo e as manifestações clínicas em outros sistemas aparecem mais tardiamente em relação às síndromes de Hurler e Hurler-Scheie.

O tipo II de MPS também é subdividido em duas categorias: 1) forma neuropata, na qual ocorre acometimento mais acentuado do sistema nervoso central, com atraso ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor; 2) forma não-neuropata, na qual os pacientes apresentam nenhum ou leve afecção do sistema nervoso central, geralmente com inteligência preservada (1,5).

Os tipos IV e VI usualmente não apresentam declínio cognitivo. Mielopatia secundária a alterações esqueléticas é a principal forma de acometimento do sistema

nervoso central nesses pacientes (6,7). O tipo IX de MPS possui apenas poucos casos descritos na literatura, sendo alterações articulares a principal manifestação clínica relatada (6). É importante salientar que os tipos V e VIII não são mais utilizados devido a reanálise destes casos (1,6,8).

**Tabela 1. Classificação da Mucopolissacaridose (MPS)**

<b>Tipo de MPS</b>	<b>Epônimo</b>	<b>Gene</b>	<b>Padrão de herança</b>
<b>I</b>	Síndrome de Hurler	<i>IDUA</i>	Autossômico recessivo
	Síndrome de Hurler-Scheie		
	Síndrome de Scheie		
<b>II</b>	Síndrome de Hunter forma neuropata	<i>IDS</i>	Recessivo ligado ao X
	Síndrome de Hunter forma não-neuropata		
<b>III</b>	Síndrome de Sanfilippo A	<i>SGSH</i>	Autossômico recessivo
	Síndrome de Sanfilippo B	<i>NAGLU</i>	
	Síndrome de Sanfilippo C	<i>HGSNAT</i>	
	Síndrome de Sanfilippo D	<i>GNS</i>	
<b>IV</b>	Síndrome de Morquio A	<i>GALNS</i>	Autossômico recessivo
	Síndrome de Morquio B	<i>GLB1</i>	
<b>VI</b>	Síndrome de Maroteaux-Lamy	<i>ARSB</i>	Autossômico recessivo
<b>VII</b>	Síndrome de Sly	<i>GUSB</i>	Autossômico recessivo
<b>IX</b>	Síndrome de Natowicz	<i>HYAL1</i>	Autossômico recessivo

### ***Mucopolissacaridose e Neuroimagem***

O estudo de ressonância magnética (RM) é o método de escolha para avaliação do neuroeixo em pacientes com MPS, assim como em outras doenças metabólicas

hereditárias (2). As alterações encefálicas descritas na MPS não são específicas, porém, quando em conjunto, são altamente sugestivas do diagnóstico (3,9–13). Os principais achados de neuroimagem relatados nestes pacientes são:

*1. Espaços perivasculares alargados:*

Conhecidos como espaços de Virchow-Robin, os espaços perivasculares circundam os vasos no seu trajeto através do parênquima encefálico (14,15). Fazem parte do sistema de drenagem linfática do encéfalo e contêm líquido intersticial (16). O acúmulo meníngeo de macromoléculas parcialmente degradadas interfere nesta função, determinando alargamento dos espaços perivasculares por acúmulo de líquido intersticial, líquido e macromoléculas (7,17,18). No estudo de RM, os espaços perivasculares são isointensos em relação ao líquido em todas as sequências (Fig 1) (19).

*2. Lesões de substância branca:*

As alterações de substância branca na MPS são relacionadas ao acúmulo de macromoléculas não degradadas em células neuronais e gliais (7). O seu mecanismo exato, no entanto, é desconhecido. Uma das hipóteses aventadas é a presença de defeito estrutural na mielina de pacientes com MPS (20,21). À RM, estas áreas apresentam hipersinal nas imagens adquiridas em T2 e FLAIR (*fluid-attenuated inversion-recovery*) (Fig 2) (3,7).

*3. Atrofia encefálica:*

Assim como nas alterações de substância branca, o seu mecanismo não é totalmente conhecido (22). A principal hipótese sugerida é a morte neuronal e gliose induzidas pelo acúmulo de macromoléculas no parênquima encefálico (2). Em pacientes com MPS, a atrofia ocorre especialmente na camada cortical e se manifesta à RM como alargamento dos sulcos e demais espaços liquóricos (Fig 2) (3,23).

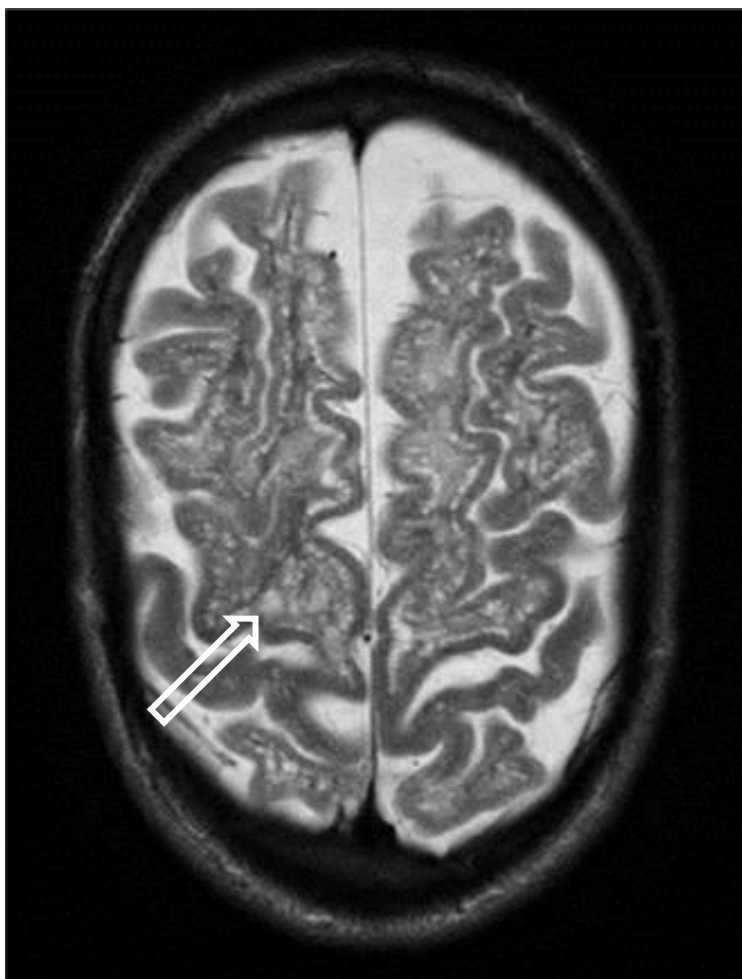
*4. Hidrocefalia:*

A hidrocefalia em paciente com MPS pode ser explicada por dois mecanismos principais. O primeiro é o acúmulo meníngeo de macromoléculas parcialmente degradadas altera a reabsorção liquórica pelas granulações aracnoides. O segundo

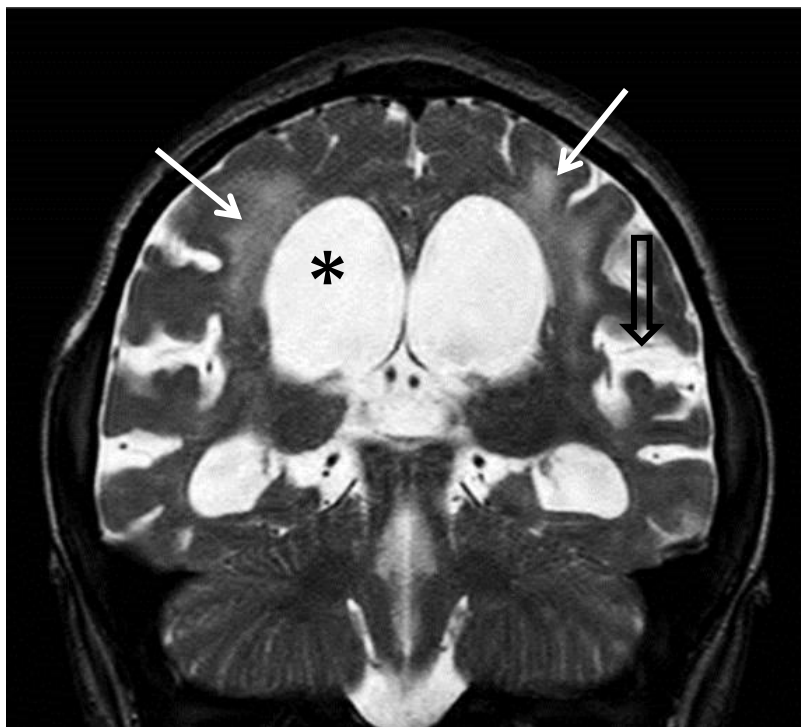
determinante é a obstrução ao fluxo venoso por alterações ósseas na base do crânio (7,17). Como resultado, a hidrocefalia nos pacientes com MPS geralmente é do tipo comunicante, com acometimento preferencial dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo (Fig 2) (3).

#### *5. Estenose da junção craniocervical:*

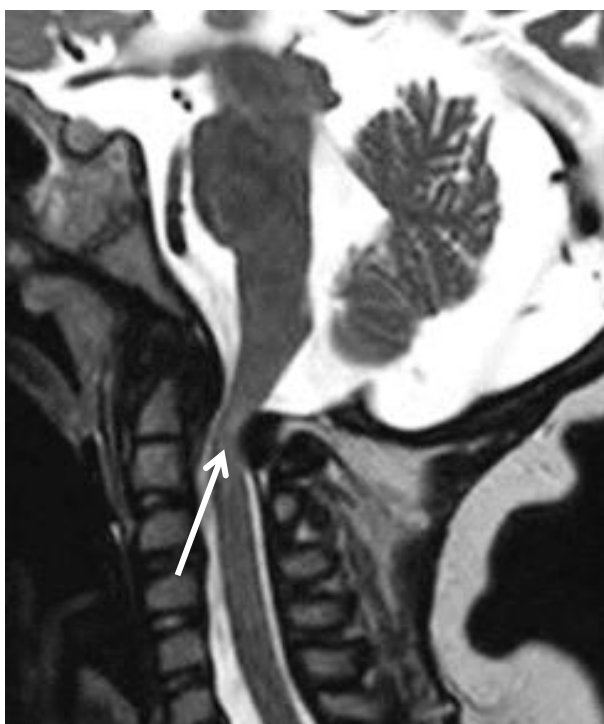
A associação de alterações ósseas e ligamentares (displasia do processo odontoide, instabilidade atlantoaxial e hipertrofia ligamentar) associadas a espessamento da dura-máter por deposição de macromoléculas determina redução do diâmetro do canal medular ao nível da junção craniocervical (10,24,25). Como consequência, mielopatia compressiva pode ser identificada ao estudo de RM, caracterizada como áreas intramedulares de hipersinal em T2 e FLAIR (Fig 3) (3,10).



**Fig 1.** Imagem axial ponderada em T2 de paciente de 20 anos de idade, sexo masculino, portador de MPS tipo II forma não-neuropata demonstra múltiplos pequenos espaços císticos difusamente distribuídos na substância branca com intensidade de sinal semelhante ao líquido (seta aberta).



**Fig 2.** Imagem coronal ponderada em T2 de paciente de 6 anos de idade, sexo masculino, portador de MPS tipo II forma neuropata. Lesões de substância branca periventriculares com hipersinal em T2 são observadas (setas brancas). Dilatação dos ventrículos laterais (asterisco) e alargamento dos sulcos corticais (seta aberta preta) também são identificados.



**Fig 3.** Imagem sagital ponderada em T2 de paciente com 6 anos de idade, sexo masculino, portador de MPS tipo II forma neuropata. Há importante redução do diâmetro do canal medular ao nível da junção craniocervical, com hipersinal em T2 intramedular (seta), compatível com mielopatia compressiva.

### ***Mucopolissacaridose e Fossa Posterior***

A maior parte da literatura disponível sobre neuroimagem e MPS enfatiza os achados no compartimento supratentorial e/ou na junção craniocervical (2,12,13,26,27). Os dados disponíveis para a fossa posterior são escassos (3).

O primeiro relato de cisto de aracnoide na fossa posterior em pacientes com MPS tipos I, II e III foi em 1993 no estudo efetuado por Lee e colaboradores (23). Desde então outros trabalhos descreveram a presença de mega cisterna magna em pacientes com MPS tipos I, II e III (28–30). Espaços perivasculares alargados no tronco encefálico em pacientes com MPS tipos I e II foi descrito por Matheus e colaboradores em 2004 (17). Manara e colaboradores também descreveram outros achados de fossa posterior em pacientes com MPS tipo II: fossa posterior de pequenas dimensões e malformação de Chiari tipo I (30). Cabe salientar que as amostras populacionais destes estudos são usualmente pequenas.

Um dos maiores trabalhos disponíveis com ênfase na fossa posterior foi realizado por Alqahtani e colaboradores, no qual foram incluídos 12 pacientes com MPS dos tipos I e II (31). Neste estudo, foram descritos dois achados de neuroimagem sem relato prévio: alargamento de espaços perivasculares cerebelares e macrocerebelo em 50% e 17% dos indivíduos, respectivamente. Foi identificado apenas um paciente com hipoplasia cerebelar e nenhum caso de atrofia cerebelar. Mega cisterna magna foi identificada em 25% dos pacientes.

Em conclusão, há escassez de estudos descrevendo de forma sistematizada a frequência dos achados de neuroimagem da fossa posterior de pacientes com MPS. Os estudos disponíveis possuem amostras populacionais reduzidas e geralmente limitadas aos tipos I, II e III de MPS.



## Referência Bibliográfica

1. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144(5 suppl):S27–S34.
2. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology* 2007;69(9):917–924.
3. Zafeiriou DI, Batziros SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(1):5–13.
4. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e1.
5. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol* 2010;33(4):589–604.
6. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(Suppl 5):v4–v12.
7. Barkovich AJ, Patay Z. Metabolic, toxic and inflammatory brain disorders. In: Barkovich AJ, Raybaud C, eds. *Pediatric neuroimaging*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2012; 81–239.
8. Di Ferrante N. N-acetylglucosamine-6-sulfate sulfatase deficiency reconsidered. *Science* 1980;210(4468):448.
9. Reichert R, Campos LG, Vairo F et al. Neuroimaging findings in patients with mucopolysaccharidosis: what you really need to know. *Radiographics* 2016; 36(5):1448-62.
10. Rasalkar DD, Chu WC, Hui J, Chu CM, Paunipagar BK, Li CK. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *Br J Radiol* 2011;84(1001):469–477.
11. Murata R, Nakajima S, Tanaka A, et al. MR imaging of the brain in patients with mucopolysaccharidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10(6):1165–1170.
12. Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, et al. Development of a scoring system to evaluate the severity of craniocervical spinal cord compression in patients with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). *JIMD Rep* 2013;11:65–72.

13. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2013;36(2):339–355.
14. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *RadioGraphics* 2007;27(4):1071–1086.
15. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat* 1990;170:111–123.
16. Schley D, Carare-Nnadi R, Please CP, Perry VH, Weller RO. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol* 2006;238(4):962–974.
17. 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):666–672.
18. Dekaban AS, Constantopoulos G. Mucopolysaccharidosis type I, II, IIIA and V: pathological and biochemical abnormalities in the neural and mesenchymal elements of the brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1977;39(1):1–7.
19. van der Knaap MS, Valk J. Mucopolysaccharidoses. In: *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. 3rd ed. New York, NY: Springer, 2005; 123–132.
20. Shapiro E, Guler OE, Rudser K, et al. An exploratory study of brain function and structure in mucopolysaccharidosis type I: long term observations following hematopoietic cell transplantation (HCT). *Mol Genet Metab* 2012;107(1-2):116–121.
21. Satzer D, DiBartolomeo C, Ritchie MM, et al. Assessment of dysmyelination with RAFFn MRI: application to murine MPS I. *PLoS One* 2015;10(2):e0116788.
22. Finn CT, Vedolin L, Schwartz IV, et al. Magnetic resonance imaging findings in Hunter syndrome. *Acta Paediatr* 2008;97(457):61–68.
23. Lee C, Dineen TE, Brack M, Kirsch JE, Runge VM. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(6):1285–1292.

24. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120(2):405–418.
25. Żuber Z, Jurecka A, Jurkiewicz E, Kieć-Wilk B, Tyłki-Szymańska A. Cervical spine MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis type II. *Pediatr Neurosurg* 2015;50(1):26–30.
26. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28(6):1029–1033.
27. Bulut E, Pektas E, Sivri HS, Bilginer B, Umaroglu MM, Ozgen B. Evaluation of spinal involvement in children with mucopolysaccharidosis VI: the role of MRI. *Br J Radiol* 2018;91(1085):20170744.
28. Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter's syndrome (mucopolysaccharidosis type II). *Clin Radiol* 1996 Oct;51(10):719-23.
29. Seto T, Kono K, Morimoto K, et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidosis and the effect of bone marrow transplantation. *Ann Neurol* 2001;50(1):79-92.
30. Manara R, Priante E, Grimaldi M, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inher Metab Dis* 2011; 34(3):763–780.
31. Alqahtani E, Huisman TA, Boltshauser E, et al. Mucopolysaccharidosis type I and II: new neuroimaging findings in the cerebellum. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(2):211–217.

## **Justificativa**

A mucopolissacaridose (MPS) é uma das principais doenças metabólicas hereditárias descritas na literatura, e o sistema nervoso central é frequentemente acometido nesses pacientes. Os achados de neuroimagem são parte fundamental da avaliação de pacientes em investigação ou de casos confirmados de MPS, tendo papel desde o processo diagnóstico inicial até o acompanhamento e a monitorização do tratamento. Estudos avaliando especificamente os achados de imagem da fossa posterior de pacientes com MPS são escassos e com amostras pequenas. Nesse cenário, a realização de um estudo com ênfase nas alterações de imagem infratentoriais poderia adicionar informações relevantes à literatura existente e auxiliar o médico radiologista na interpretação de estudos de neuroimagem.

## **Objetivo**

Descrever os achados verificados em estudos de ressonância magnética encefálica de pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose, bem como suas respectivas frequências, com ênfase na avaliação da fossa posterior.

**AVALIAÇÃO DA FOSSA POSTERIOR POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM 47 PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE: ACHADOS NOVOS E PRÉVIOS**

**1. INTRODUÇÃO**

A mucopolissacaridose (MPS) é uma doença metabólica hereditária integrante do grupo das desordens de depósito lisossomal, com incidência estimada de 1 caso por 25 mil habitantes (1). Nesta condição, há deficiência de enzimas lisossomais devido a mutações genéticas, alterando o processo de degradação de macromoléculas denominadas glicosaminoglicanos. Como resultado, há acúmulo de macromoléculas parcialmente degradadas no interior dos lisossomos e no meio extracelular, determinando disfunção celular em diversos órgãos e tecidos. Há sete formas de MPS (tipos I, II, III, IV, VI e IX) classificados de acordo com a deficiência enzimática. O padrão de herança é autossômico recessivo, exceto do tipo II, o qual ocorre como doença recessiva ligada ao X (2). Assim, a MPS é uma desordem multissistêmica e heterogênea, com apresentações clínicas diferentes e de gravidade variável (3).

O sistema nervoso central é frequentemente acometido em pacientes com MPS. O estudo de ressonância magnética (RM) é o método de imagem de escolha para avaliação do neuroeixo de pacientes com MPS, assim como em outras doenças metabólicas hereditárias (4). Lesões de substância branca, atrofia cortical, hidrocefalia, alargamento dos espaços perivasculares e estenose da junção craniocervical são os principais achados de imagem descritos em pacientes com MPS. Estas alterações ocorrem em diferentes combinações e gravidade, inclusive em indivíduos com o mesmo tipo de MPS (5–7). A maioria dos estudos de imagem em pacientes com MPS enfatizam as anormalidades do compartimento supratentorial e da junção craniocervical (4,8–11). Estudos abordando especificamente os achados da fossa posterior são escassos. Lesões de substância branca e alargamento dos espaços perivasculares foram descritos no tronco encefálico e no cerebelo. Alterações do volume cerebelar (hipoplasia e macrocerebelo), mega cisterna magna, cisto de aracnoide e malformação de Chiari tipo I são outros achados já relatados (12–15).

O objetivo do presente estudo é descrever os achados observados em estudos de RM encefálicos de pacientes com MPS, com enfoque nas estruturas da fossa posterior.

## **2. MÉTODOS**

### **2.1. Delineamento do Estudo e Participantes**

Foi realizado um estudo transversal incluindo todos os casos confirmados de MPS acompanhados no serviço de genética de um hospital terciário do sul do Brasil, com estudo de RM encefálica disponível no arquivo digital da mesma instituição. Os estudos de RM foram realizados no período de outubro de 2012 até o presente. Os critérios de inclusão utilizados foram: 1) todos os pacientes com diagnóstico confirmado de MPS (ensaio enzimático e/ou testagem genética) acompanhados no serviço de genética de um hospital terciário do sul Brasil, sem restrição quanto ao tipo de MPS ou de idade (pacientes adultos e pediátricos) e 2) estudo de RM encefálica disponível no arquivo digital da mesma instituição, contendo pelo menos imagens axiais na sequência *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) e ponderadas em T2 e imagens tridimensionais ponderadas em T1. Caso houvesse mais de um exame do mesmo paciente, o estudo mais recente ou o de melhor qualidade (sem artefato por exemplo) era selecionado para análise. Pacientes sem estudo de imagem disponível no arquivo digital foram excluídos. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

### **2.2. Protocolo de RM**

Os estudos de RM foram realizados em aparelho de 1,5 Tesla (Achieva, Philips, Best, Holanda). Todos os exames incluíram as seguintes sequências e ponderações: axial *fast spin-echo* FLAIR (tempo de repetição msec/tempo de eco msec/tempo de inversão msec, 11000/140/2800 msec; espessura do corte, 5 mm; codificação da frequência e da fase da matriz, 169 x 225), axial *fast spin-echo* ponderada em T2 (tempo de repetição msec/tempo de eco msec, 3390/120; espessura do corte, 4 mm; codificação da frequência e da fase da matriz, 140 x 140) e gradiente eco rápido preparado por magnetização ponderado em T1 (tempo de repetição msec/tempo de eco msec, 8.69/4; espessura do corte, 1 mm; codificação da frequência e da fase da matriz, 232 x 256; ângulo de giro, 8°).

### **2.3. Análise das Imagens e Variáveis**

As imagens dos estudos de RM foram avaliadas por consenso de dois médicos radiologistas experientes. As seguintes variáveis da fossa posterior foram analisadas:

### *2.3.1. Espaços Perivasculares Alargados*

Definidos como lesões císticas isointensas ao líquido em todas as sequências de pulso. Os espaços perivasculares foram classificados como presente ou ausente. Nos casos positivos, o seu maior diâmetro axial foi mensurado, assim como a sua localização foi definida (mesencéfalo, ponte, bulbo e/ou cerebelo).

### *2.3.2. Lesões de Substância Branca*

Caracterizadas como áreas focais ou confluentes de hipersinal em T2/FLAIR e hipossinal em T1 na substância branca. Sua presença e localização nas estruturas da fossa posterior foram avaliadas.

### *2.3.3. Volume Cerebelar*

O volume cerebelar foi analisado qualitativamente utilizando as imagens nos planos sagital e axial e classificado como normal, atrófico (sulcos cerebelares alargados), hipoplásico (cerebelo com dimensões reduzidas, porém de morfologia preservada) ou macrocerebelo (aumento das dimensões cerebelares determinando redução ou ausência dos espaços liquóricos adjacentes ao cerebelo).

### *2.3.4. Espessura do Pedúnculo Cerebelar Médio*

Durante a análise das imagens, os avaliadores perceberam subjetivamente a presença de pedúnculos cerebelares médios (PCMs) espessados em diversos pacientes. Não há descrição prévia deste achado em pacientes com MPS e, no nosso conhecimento, não há medidas padronizadas para mensuração. Foi encontrado um artigo que descreve a espessura dos PCMs em pacientes com atrofia de múltiplos sistemas, em indivíduos com doença de Parkinson e em controles (16). Assim, os mesmos parâmetros deste estudo foram utilizados: os PCMs direito e esquerdo foram identificados em planos parassagitais e a distância entre suas margens superior e inferior foi mensurada (Fig. 1a). Foi também medido o maior diâmetro laterolateral dos PCMs no plano axial, perpendicular ao seu eixo anteroposterior (Fig. 1b). Os PCMs direito e esquerdo foram medidos separadamente e a média de ambos foi calculada.

### *2.3.5. Dimensões e Formato da Fossa Posterior*

Durante a análise das imagens, também foi notado uma depressão no assoalho da fossa posterior, de formato semelhante a um gancho na linha média do plano sagital (Fig. 2). No conhecimento dos autores, não há descrição prévia deste achado na literatura. Nós



denominamos esta alteração morfológica como fossa posterior em J-invertido, a qual foi classificada como ausente ou presente. As dimensões da fossa posterior foram avaliadas qualitativamente como normal, reduzida ou alargada.

#### *2.3.6. Mega Cisterna Magna e Cisto de Aracnoide*

No início do estudo foi definido que mega cisterna magna e cisto de aracnoide seriam estudados separadamente. No entanto, no decorrer da análise das imagens, os avaliadores perceberam que em muitos casos essa distinção não poderia ser realizada de forma confiável, devido às suas dimensões reduzidas e localizações semelhantes. Assim, as duas entidades foram reunidas em uma categoria: alargamento dos espaços liquóricos. Este, por sua vez, foi classificado como ausente ou presente e, se positivo, unilateral ou bilateral.

#### *2.3.7. Malformação de Chiari*

Deslocamento caudal das tonsilas cerebelares e do tronco encefálico foi avaliado e classificado como ausente ou presente.

Além da avaliação dos estudos de RM encefálica, foram coletados dados clínicos como tipo de MPS, sexo e idade no momento do exame de imagem.

## **2.4. Métodos Estatísticos**

As variáveis serão descritas para toda a população de pacientes com MPS, assim como para cada tipo de MPS separadamente. Não há intenção de comparação estatística entre grupos de pacientes devido ao tamanho amostral.

Considerando a grande variabilidade de idade entre os participantes, a mesma será apresentada como variação entre a menor e a maior idade em cada grupo e na população total. Outras variáveis contínuas (maior diâmetro axial dos espaços perivasculares alargados e espessura dos PCMs) serão descritos como média e desvio-padrão (DP).

As demais variáveis são categóricas e serão apresentadas em valores absolutos e relativos (porcentagem).

Teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar a associação entre fossa posterior em J-invertido e macrocerebelo ou alargamento dos espaços liquóricos.

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. Participantes e Dados Descritivos**

Cinquenta e nove indivíduos com diagnóstico confirmado de MPS estavam registrados no serviço de genética. Destes, 12 indivíduos não possuíam estudo de RM encefálica disponível em arquivo digital. Portanto, 47 pacientes (29 do sexo masculino e 18 do sexo feminino) apresentavam todos os critérios de inclusão e foram incluídos no presente estudo. Em relação aos tipos de MPS, 13 pacientes eram do tipo I, 15 do tipo II, 6 do tipo III, 10 do tipo IV e 3 do tipo VI. Não havia paciente com MPS tipo VII ou IX. A idade no momento do estudo de RM variou entre 0,8 e 36,9 anos. Todos estes dados descritivos estão sumarizados na Tabela 1 e são apresentados para a população total e para cada tipo de MPS separadamente.

#### **3.2. Resultados Principais**

Os resultados da análise da fossa posterior nos estudos de RM encefálica estão descritos na Tabela 2. Espaços perivasculares alargados foram encontrados mais comumente no mesencéfalo (presente em 85% dos indivíduos), todos localizados nos pedúnculos cerebrais (Fig. 3a). A substância branca adjacente aos núcleos denteados foi a segunda localização mais comum (presente em 55% dos pacientes) (Fig. 3b). O bulbo foi a localização menos comum de espaços perivasculares alargados, acometido em apenas 4% dos indivíduos. A média do maior diâmetro axial foi de 0,24 cm (DP  $\pm$  0,06 cm).

Lesões de substância branca foram mais comumente identificadas na ponte e no cerebelo (em 34% e 30% dos pacientes, respectivamente) (Fig. 4). Apenas 2 indivíduos (4%) apresentaram discretas lesões no mesencéfalo. Nenhum caso de acometimento do bulbo foi identificado.

O volume cerebelar foi classificado como normal em 18 pacientes (38%). Macrocerbelo também foi identificado em 18 indivíduos (38%). Atrofia cerebelar estava presente em 10 pacientes (21%). Foi identificado apenas um caso de hipoplasia cerebelar (3%). Exemplos ilustrativos de cada categoria estão presentes na Fig. 5.

Conforme descrito no item “Métodos” acima, os avaliadores subjetivamente perceberam um espessamento dos PCMs em diversos casos durante a análise das imagens. Como esse achado não é previamente descrito em pacientes com MPS e não há método para medição padronizado, optou-se por mensurá-los no plano sagital, conforme descrito em

estudo prévio sobre atrofia de múltiplos sistemas e doença de Parkinson (16) (Fig. 1a). Apenas como citação, a largura média dos PCMs no plano sagital em 14 indivíduos controles foi de 0,98 cm (DP  $\pm$  0,07 cm), os quais apresentavam idade média de 66,9 anos (DP  $\pm$  6,5 anos). No presente estudo, além da medida no plano sagital, foi mensurada também a largura dos PCMs no plano axial, com o objetivo de fornecer uma referência para estudos futuros (Fig. 1b). Na atual amostra de pacientes com MPS, as larguras médias dos PCMs nos planos sagital e axial foram de 1,17 cm (DP  $\pm$  0,17 cm) e 1,66 cm (DP  $\pm$  0,17 cm), respectivamente.

O tamanho da fossa posterior foi classificado qualitativamente como normal em 46 pacientes (97%) e aumentado em apenas 1 indivíduo (3%). Nenhum caso de fossa posterior pequena foi detectado. Em relação ao formato, a depressão do assoalho da fossa posterior na linha média do plano sagital, denominada de fossa posterior em J-invertido, foi encontrada em 22 pacientes (47%) (Fig. 2).

Aumento dos espaços liquóricos da fossa posterior estava presente em 26 indivíduos (55%), sendo bilateral em 22 pacientes (Fig. 6). Dos 4 indivíduos com aumento unilateral dos espaços liquóricos, todos estavam localizados à esquerda da linha média. Em todos os casos, o aumento dos espaços liquóricos estava situado inferomedialmente aos hemisférios cerebelares.

Não houve nenhum caso de malformação de Chiari no presente grupo de pacientes com MPS.

### **3.3. Outras Análises**

Na presente amostra de pacientes com MPS, foi encontrada associação entre fossa posterior em J-invertido e a presença de macrocerebelo ou de alargamento dos espaços liquóricos ( $p = 0,04$  pelo teste exato de Fisher para ambas as análises). Os resultados estão expostos nas Tabelas 3 e 4.

## **4. DISCUSSÃO**

Como a maioria dos estudos de neuroimagem em pacientes com MPS apresenta enfoque nas alterações supratentoriais, o presente trabalho teve como objetivo analisar e compilar os principais achados da fossa posterior nessa população. Foram incluídos 47 pacientes com MPS tipos I, II, III, IV e VI, o que representa uma amostra relativamente grande

devido à raridade dessa condição. Como resumo, verificou-se que os espaços perivasculares aumentados e as lesões da substância branca também ocorrem na fossa posterior. Os primeiros são geralmente pequenos e localizados nos pedúnculos cerebrais e junto aos núcleos dentados. As últimas ocorrem mais comumente na ponte, embora em menor frequência quando comparadas ao compartimento supratentorial. Atrofia, achado comumente descrito nos hemisférios cerebrais de pacientes com MPS, não foi a morfologia cerebelar mais frequentemente encontrada. Aproximadamente três quartos dos pacientes apresentaram volume cerebelar normal ou aumentado (macrocerebelo). Dois novos achados foram encontrados durante a avaliação das imagens de RM: o primeiro foi a depressão do assoalho da fossa posterior na linha média do plano sagital em alguns pacientes, denominada de fossa posterior em J-invertido; o segundo foi o aspecto espessado dos PCMs, também em parte da população. No nosso conhecimento, não há descrição prévia destas alterações na literatura. Finalmente, foi encontrada associação entre fossa posterior em J-invertido e a presença de macrocerebelo ou de aumento dos espaços liquóricos.

O presente estudo apresenta algumas limitações, uma vez que as análises foram em sua maioria qualitativas. A fim de reduzir o efeito da subjetividade, todas as imagens de RM foram avaliadas por consenso de dois médicos radiologistas. Estudos quantitativos com medidas precisas, avaliando, por exemplo, o volume de lesão da substância branca, podem acrescentar informações importantes à literatura atual. Outro fator limitante é o tamanho da amostra. Estudos com pacientes com MPS costumam ter uma pequena amostra, devido à sua baixa frequência na população em geral. Foram incluídos 47 pacientes, um número relativamente grande em comparação com estudos anteriores. No entanto, o número absoluto de participantes ainda é pequeno, limitando comparações entre grupos ou análises de acordo com o tipo de MPS. A ausência de medição padronizada da largura dos PCMs, bem como de valores normais de referência, foi outra dificuldade encontrada durante o estudo. Para realizar uma medida objetiva, adotaram-se os mesmos parâmetros utilizados em estudo avaliando outras condições (doença de Parkinson e atrofia de múltiplos sistemas). É importante ressaltar que este foi o único artigo encontrado contendo descrição do método de mensuração dos PCMs nas imagens de RM. Para a correta interpretação dos valores encontrados na nossa amostra, estudos com indivíduos controles são necessários.

De uma maneira geral, os achados são consistentes com os dados disponíveis na literatura, especialmente em relação ao estudo de Alqahtani E et al (12), o qual descreveu a frequência dos achados da fossa posterior de 12 pacientes com MPS tipo I e II. Além de avaliar a frequência dos padrões de imagem descritos anteriormente, novos achados e associações

foram encontrados, o que pode levar a um novo potencial campo de estudo na MPS. Como exemplo de algumas questões que surgem no momento: o macrocerebelo e o alargamento dos espaços liquóricos estão relacionados com a gênese da fossa posterior em J-invertido?; ou são processos concomitantes resultantes do mesmo fator causal?; qual é a explicação para o aspecto espessado dos PCMs? E esse fator também está relacionado ao surgimento de macrocerebelo? A associação de técnicas de neuroimagem, incluindo técnicas avançadas de RM, com estudos moleculares pode auxiliar na busca por essas respostas (17).

O presente estudo incluiu uma amostra representativa de pacientes com MPS, incluindo os tipos I, II, III, IV e VI, permitindo que nossos resultados sejam aplicados a indivíduos com MPS em acompanhamento em outras instituições. É importante ressaltar que as análises de subgrupos são limitadas pelo pequeno tamanho amostral. Não há pacientes com MPS tipos VII e IX na população de estudo, as quais são formas extremamente raras de MPS.

## **5. OUTRAS INFORMAÇÕES**

Os autores declaram nenhum conflito de interesse. Não houve financiamento ou patrocínio para o presente estudo.

## 6. REFERÊNCIAS

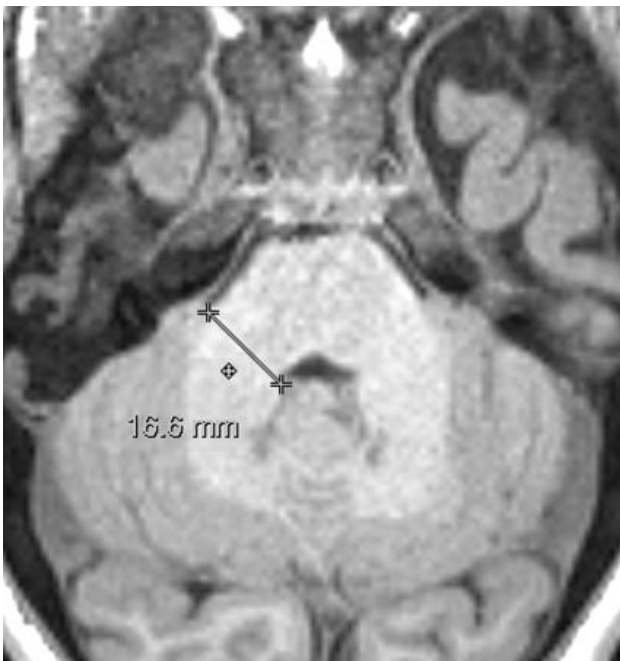
1. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(Suppl 5):v4-v12.
2. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e1.
3. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144(5 suppl):S27-S34.
4. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology* 2007;69(9):917-924.
5. Reichert R, Campos LG, Vairo F et al. Neuroimaging findings in patients with mucopolysaccharidosis: what you really need to know. *Radiographics* 2016; 36(5):1448-62.
6. Zafeiriou DI, Batziou SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(1):5-13.
7. Rasalkar DD, Chu WC, Hui J, Chu CM, Paunipagar BK, Li CK. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *Br J Radiol* 2011;84(1001):469-477.
8. Vedolin L, Schwartz IVD, Komlos M et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in MPS II. *AJNR* 2007;22(10):1029-33.
9. Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, et al. Development of a scoring system to evaluate the severity of craniocervical spinal cord compression in patients with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). *JIMD Rep* 2013;11:65-72.
10. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(2):339-355.
11. Bulut E, Pektas E, Sivri HS, Bilginer B, Umaroglu MM, Ozgen B. Evaluation of spinal involvement in children with mucopolysaccharidosis VI: the role of MRI. *Br J Radiol* 2018;91(1085):20170744.
12. Alqahtani E, Huisman TA, Boltshauser E, et al. Mucopolysaccharidoses type I and II: new neuroimaging findings in the cerebellum. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(2):211-217.
13. Lee C, Dineen TE, Brack M, Kirsch JE, Runge VM. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(6):1285-1292.
14. Seto T, Kono K, Morimoto K 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.
15. Manara R, Priante E, Grimaldi M 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.

16. Nicoletti G, Fera F, Condino F et al. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. *Radiology* 2006;239(3):825-30.
17. Nestrasil I, Vedolin L. Quantitative neuroimaging in mucopolysaccharidoses clinical trials. *Mol Genet Metab* 2017; 122S:17-24.

## 7. ANEXOS



**Figura 1. (a)** Aquisição volumétrica ponderada em T1 demonstrando a medida da espessura do pedúnculo cerebelar médio no plano sagital (distância entre suas margens superior e inferior).

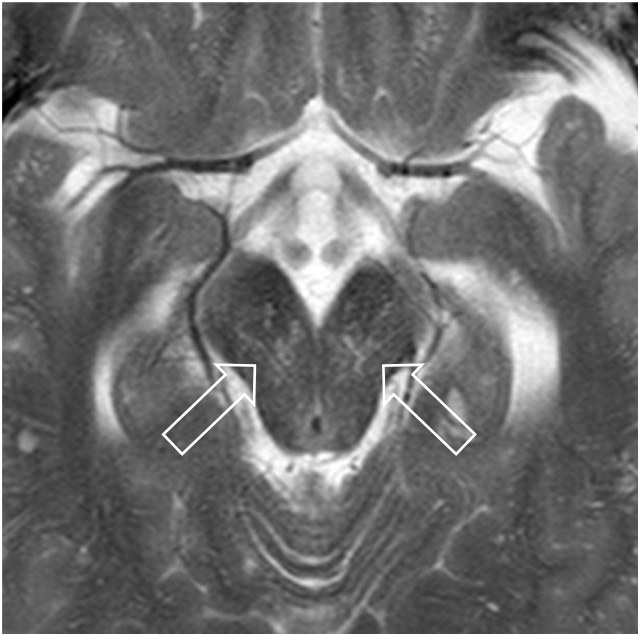


**Figura 1. (b)** Aquisição volumétrica ponderada em T1 demonstrando a medida da espessura do pedúnculo cerebelar médio no plano axial, perpendicular ao seu eixo anteroposterior.





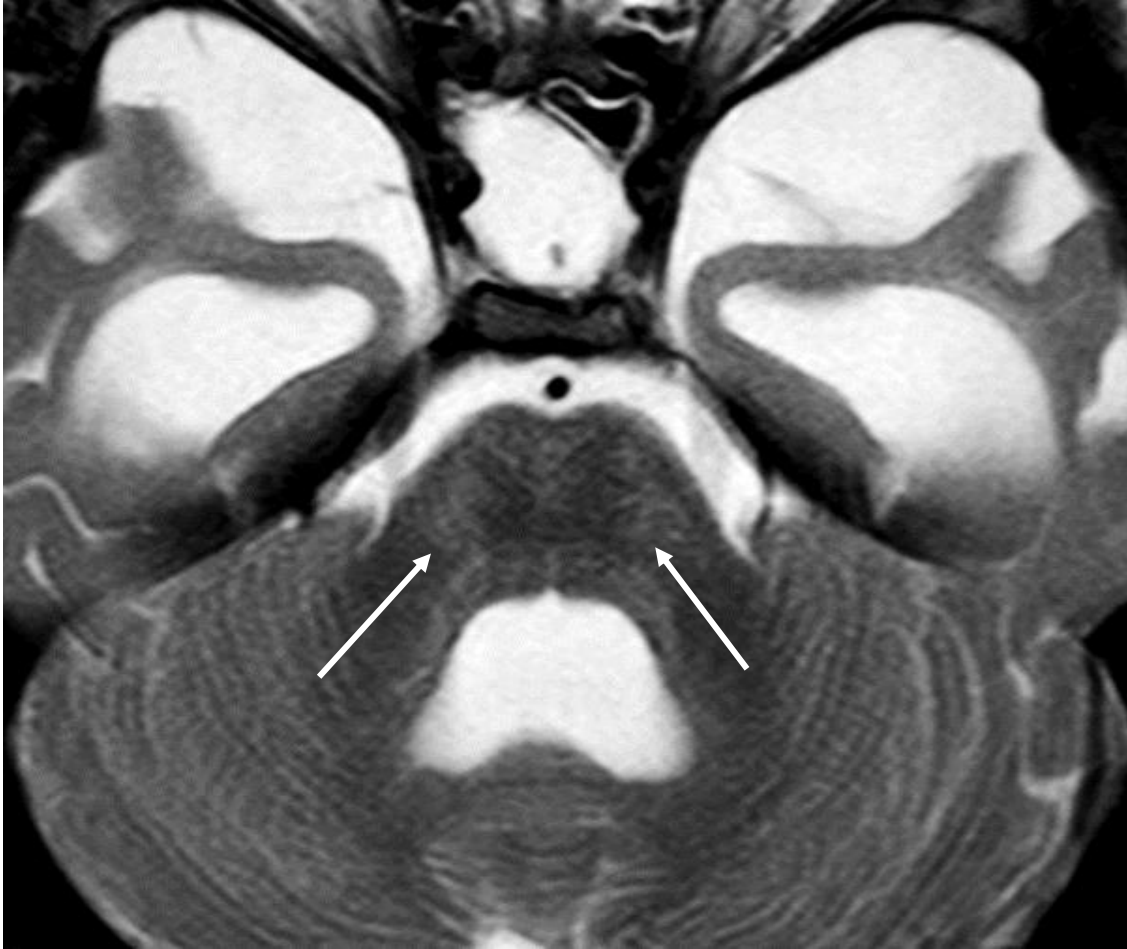
**Figura 2.** Paciente com MPS tipo IIA, 7 anos de idade, sexo masculino. Aquisição volumétrica ponderada em T1 demonstra depressão do assoalho da fossa posterior na linha média do plano sagital (seta), achado denominado de fossa posterior em J-invertido.



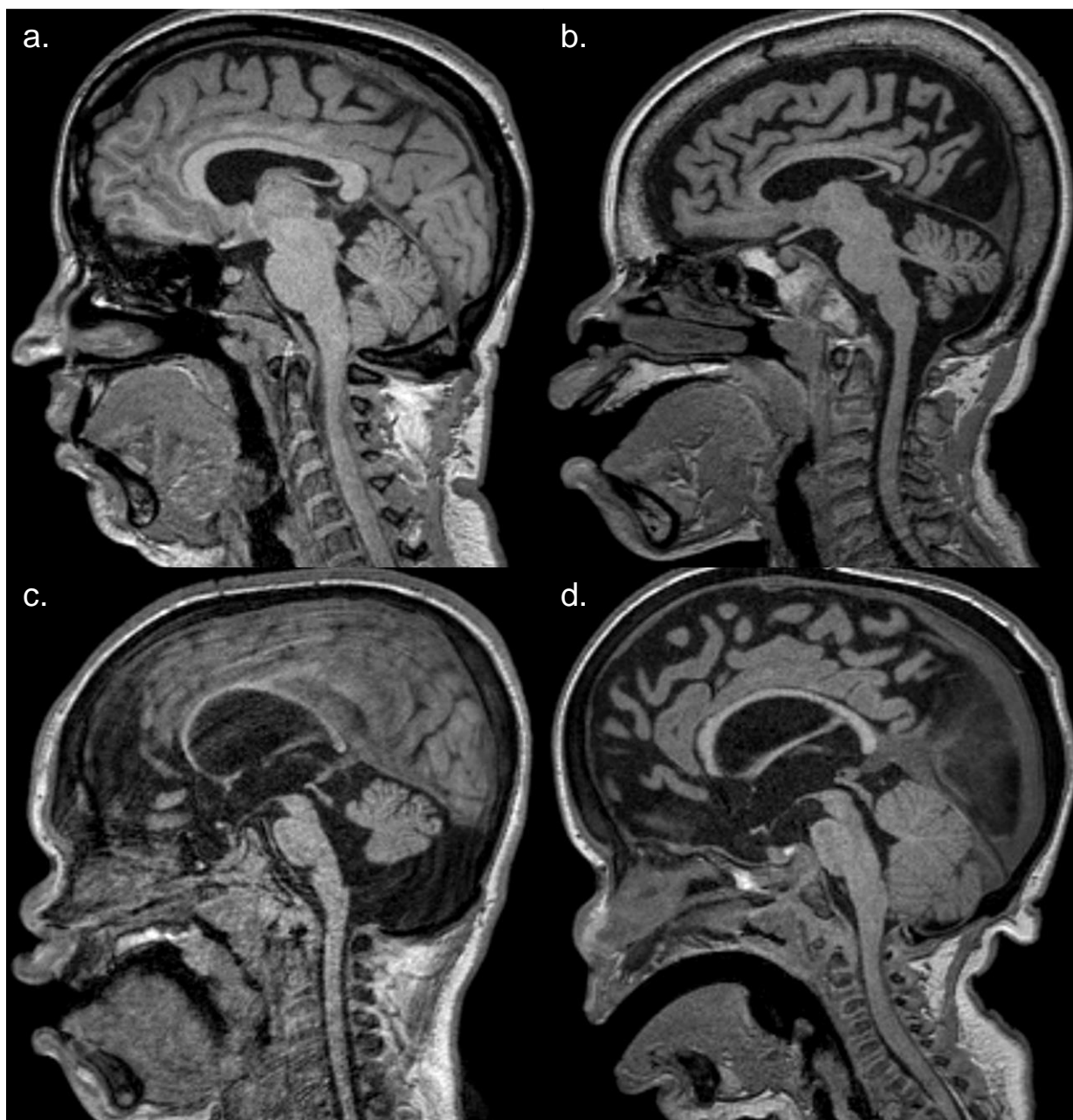
**Figura 3. (a)** Paciente com MPS tipo IIB, 26 anos de idade, sexo masculino. Imagem axial ponderada em T2 evidencia a presença de espaços perivascularres alargados nos pedúnculos cerebrais (setas abertas).



**Figura 3. (b)** Paciente com MPS tipo IIB, 26 anos de idade, sexo masculino. Imagem axial ponderada em T2 demonstrando espaços perivascularres alargados na substância branca adjacente aos núcleos denteados (setas).



**Figura 4.** Paciente com MPS tipo IIA, 7 anos de idade, sexo masculino. Imagem axial ponderada em T2 demonstra discretas áreas com hipersinal em T2/FLAIR na ponte, caracterizando a presença de lesões de substância branca.



**Figura 5.** Aquisições volumétricas ponderadas em T1 demonstrando diferentes volumes cerebelares. **(a)** Volume cerebelar normal em paciente com MPS tipo I Scheie, 30 anos de idade, sexo feminino. **(b)** Cerebelo atrófico em paciente com MPS tipo IIIC, 10 anos de idade, sexo masculino, caracterizado por alargamento dos sulcos cerebelares. **(c)** Cerebelo hipoplásico em paciente com MPS tipo IIA, 7 anos de idade, sexo masculino, o qual apresenta dimensões reduzidas, porém com morfologia preservada. **(d)** Macrocerebelo em paciente com MPS tipo I Hurler, 4 anos de idade, sexo masculino, com consequente redução dos espaços liquóricos adjacentes.



**Figura 6.** Paciente com MPS tipo IIA, 7 anos de idade, sexo masculino. Imagem axial ponderada em T2 evidencia a presença de alargamento dos espaços liquóricos da fossa posterior (asteriscos), situados inferomedialmente aos hemisférios cerebelares.

**Tabela 1. Dados Clínicos e Demográficos**

Parâmetros	MPS tipo I (n = 13)	MPS tipo II (n = 15)	MPS tipo III (n = 6)	MPS tipo IV (n = 10)	MPS tipo VI (n = 3)	Total (n = 47)
Subtipos de MPS (n)	Hurler: 8 Hurler-Scheie: 2 Scheie: 3	IIA: 8 IIB: 7	IIIA: 1 IIIB: 4 IIIC: 1 IIID: 0	IVA: 10 IVB: 0	Não aplicável	Não aplicável
Sexo masculino (n)	7 (54%)	15 (100%)	3 (50%)	2 (20%)	2 (67%)	29 (62%)
Variação da idade em anos (mínimo-máximo)	1 - 36,9	1,9 - 34,4	2,8 - 15,2	0,8 - 30,7	15,3 - 21,1	0,8 - 36,9
MPS = mucopolissacaridose						

**Tabela 2. Achados da Fossa Posterior em Pacientes com Mucopolissacaridose**

Parâmetros	MPS tipo I (n = 13)	MPS tipo II (n = 15)	MPS tipo III (n = 6)	MPS tipo IV (n = 10)	MPS tipo VI (n = 3)	Total (n = 47)
Alargamento dos espaços perivasculares						
Mesencéfalo (n)	10 (77%)	14 (93%)	6 (100%)	7 (70%)	3 (100%)	40 (85%)
Ponte (n)	3 (23%)	5 (33%)	1 (17%)	0	1 (33%)	10 (21%)
Bulbo (n)	1 (8%)	3 (20%)	0	0	0	4 (8%)
Cerebelo (n)	10 (77%)	11 (73%)	0	2 (20%)	3 (100%)	26 (55%)
Média do maior diâmetro axial (cm ± DP)	0,24 ± 0,06	0,26 ± 0,05	0,22 ± 0,08	0,19 ± 0,08	0,26 ± 0,05	0,24 ± 0,06

Lesão de substância branca						
Mesencéfalo (n)	0	1 (7%)	1 (17%)	0	0	2 (4%)
Ponte (n)	4 (31%)	8 (53%)	1 (17%)	3 (30%)	0	16 (34%)
Bulbo (n)	0	0	0	0	0	0
Cerebelo (n)	2 (15%)	6 (40%)	2 (33%)	3 (30%)	1 (33%)	14 (30%)
Volume cerebelar						
Normal (n)	4 (31%)	7 (47%)	3 (50%)	4 (40%)	0	18 (38%)
Atrófico (n)	2 (15%)	3 (20%)	2 (33%)	2 (20%)	1 (33%)	10 (21%)
Hipoplástico (n)	0	1 (7%)	0	0	0	1 (3%)
Macrocerebelo (n)	7 (54%)	4 (26%)	1 (17%)	4 (40%)	2 (67%)	18 (38%)
Espessura dos pedúnculos cerebelares médios (plano sagital)						
PCM direito (cm ± DP)	1,18 ± 0,25	1,15 ± 0,16	1,18 ± 0,13	1,15 ± 0,18	1,30 ± 0,10	1,17 ± 0,18
PCM esquerdo (cm ± DP)	1,21 ± 0,22	1,18 ± 0,15	1,20 ± 0,09	1,16 ± 0,17	1,33 ± 0,06	1,20 ± 0,17
Média (cm ± DP)	1,20 ± 0,23	1,17 ± 0,15	1,19 ± 0,11	1,15 ± 0,17	1,32 ± 0,08	1,17 ± 0,17
Espessura dos pedúnculos cerebelares médios (plano axial)						
PCM direito (cm ± DP)	1,61 ± 0,14	1,65 ± 0,17	1,55 ± 0,23	1,73 ± 0,18	1,90 ± 0,20	1,66 ± 0,19
PCM esquerdo (cm ± DP)	1,60 ± 0,13	1,67 ± 0,17	1,53 ± 0,19	1,72 ± 0,15	1,87 ± 0,15	1,65 ± 0,17
Média (cm ± DP)	1,61 ± 0,13	1,66 ± 0,17	1,54 ± 0,20	1,72 ± 0,16	1,88 ± 0,18	1,66 ± 0,17
Tamanho da fossa posterior						
Normal (n)	13 (100%)	14 (93%)	6 (100%)	10 (100%)	3 (100%)	46 (97%)
Aumentada (n)	0	1 (7%)	0	0	0	1 (3%)
Pequena (n)	0	0	0	0	0	0
Fossa posterior em J-invertido (n)	5 (38%)	10 (67%)	1 (17%)	4 (40%)	2 (67%)	22 (47%)

Alargamento dos espaços liquóricos						
Ausente (n)	6 (46%)	2 (13%)	2 (33%)	9 (90%)	2 (67%)	21 (45%)
Bilateral (n)	4 (31%)	13 (87%)	3 (50%)	1 (10%)	1 (33%)	22 (47%)
Unilateral (n)	3 (23%)	0	1 (17%)	0	0	4 (8%)
Malformação de Chiari (n)	0	0	0	0	0	0
MPS = mucopolissacaridose						
DP = desvio-padrão						
PCM = pedúnculo cerebelar médio						

**Tabela 3. Fossa Posterior em J-invertido e Macrocerbelo**

	Pacientes com fossa posterior em J-invertido	Pacientes sem fossa posterior em J-invertido	Total (n)
<b>Macrocerbelo presente (n)</b>	12	6	18
<b>Macrocerbelo ausente (n)</b>	10	19	29
<b>Total (n)</b>	22	25	47

P = 0,04 pelo teste exato de Fisher



**Tabela 4. Fossa Posterior em J-invertido e Alargamento dos Espaços Liquóricos**

	<b>Pacientes com fossa posterior em J-invertido</b>	<b>Pacientes sem fossa posterior em J-invertido</b>	<b>Total (n)</b>
<b>Alargamento dos espaços liquóricos presente (n)</b>	16	10	26
<b>Alargamento dos espaços liquóricos ausente (n)</b>	6	15	21
<b>Total (n)</b>	22	25	47

P = 0,04 pelo teste exato de Fisher

**POSTERIOR FOSSA MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN 47 PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS: NEW AND KNOWN FINDINGS**

**1. INTRODUCTION**

Mucopolysaccharidosis (MPS) is a hereditary metabolic disease part of the group of lysosomal storage disorders, with an estimated incidence of 1 in 25,000 inhabitants (1). Genetic mutations lead to lysosomal enzymes deficiency, which are involved in the degradation process of glycosaminoglycans. Therefore, there is accumulation of these partially degraded macromolecules within lysosomes and in extracellular space, leading to cell dysfunction of several organs and body tissues. There are seven types of MPS (types I, II, III, IV, VI, VII and IX), classified according to the deficient lysosomal enzyme. Their inheritance pattern is autosomal recessive, except for type II, which is a X-linked recessive disease (2). Thus, MPS is a multisystemic and heterogeneous disorder with different clinical presentations and impairment severity (3).

Central nervous system is highly affected in MPS patients. Magnetic resonance (MR) imaging is the method of choice for neuroaxis evaluation in MPS, as well as in other hereditary metabolic diseases (4). White matter lesions, cortical atrophy, hydrocephalus, enlarged perivascular spaces and craniocervical junction stenosis are the main imaging findings described in MPS patients. These alterations occur in different combinations and severity, even in individuals with the same MPS type (5–7). Most imaging studies in MPS focus on supratentorial compartment and craniocervical junction abnormalities (4,8–11) and studies specifically describing posterior fossa findings in these patients are scarce. White matter lesions and enlarged perivascular spaces are described in the brainstem and cerebellum. Abnormal cerebellar volume (hypoplasia and macrocerebellum), mega cisterna magna, arachnoid cyst and Chiari I malformation are other reported findings (12–15).

This study aims to describe the findings observed in brain MR imaging studies of MPS patients focusing on posterior fossa structures.

## **2. METHODS**

### **2.1. Study Design and Participants**

It was conducted a cross-sectional study including all confirmed MPS cases from genetic division of a university hospital in southern Brazil, with routine brain MR imaging at the same institution. The MR examinations were performed from October 2012 to present. The inclusion criteria used were: 1) all patients with confirmed diagnosis of MPS (enzyme assay and/or DNA testing) from genetic division of a university hospital in southern Brazil, including all MPS types, without age restriction (adult and pediatric patients) and 2) available brain MR images in the digital archive of the same institution, including at least axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and T2-weighted images and three-dimensional T1-weighted images. If a patient had more than one MR study, the most recent one or the highest quality one (without artifacts for example) was selected for analysis. Patients without a brain MR imaging available in our digital archive were excluded. This study received institutional review board approval.

### **2.2. MR Imaging Protocol**

MR imaging studies were performed on 1.5 Tesla scanner (Achieva, Philips, Best, Netherlands). All MR examinations included axial fast spin-echo FLAIR (repetition time msec/echo time msec/inversion time msec, 11000/140/2800 msec; section thickness, 5 mm; frequency- and phase-encoding matrix, 169 x 225), axial fast spin-echo T2-weighted (repetition time msec/echo time msec, 3390/120; section thickness, 4 mm; frequency- and phase-encoding matrix, 140 x 140), and magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo T1-weighted (repetition time msec/echo time msec, 8.69/4; section thickness, 1 mm; frequency- and phase-encoding matrix, 232 x 256; flip angle, 8°) images.

### **2.3. Image Analysis and Variables**

The images were evaluated by consensus of two experienced radiologists. The following variables were analyzed from posterior fossa (brain stem and cerebellum) MR images:

### *2.3.1. Enlarged Perivascular Spaces*

Defined as cystic lesions with the same signal intensity of cerebrospinal fluid (CSF) in all pulse sequences. The perivascular spaces were classified as absent or present. If positive, its maximum axial diameter was measured, as well as its location was defined (midbrain, pons, medulla and/or cerebellum).

### *2.3.2. White Matter Lesions*

Characterized as focal or confluent T2-FLAIR hyperintensity and T1 hypointensity lesions in white matter areas. Its presence and location in the posterior fossa structures were evaluated.

### *2.3.3. Cerebellar Volume*

The cerebellar volume was evaluated qualitatively using the sagittal and axial images and classified as normal, atrophic (enlarged cerebellar sulci), hypoplastic (cerebellum of reduced dimensions, but preserved morphology), or macrocerebellum (increased cerebellar dimensions with reduction or absence of pericerebellar CSF).

### *2.3.4. Middle Cerebellar Peduncle Width*

During the analysis of the images, the evaluators subjectively perceived thickening of the middle cerebellar peduncles (MCPs) in several cases. This finding is not previously described in patients with MPS and to our knowledge there is no standardized measurement for this evaluation. It was found an article that describes MCP width in multiple system atrophy and Parkinson disease patients and control subjects (16). Thus the same parameters described in this study were used: right and left MCPs were identified on the parasagittal view and the distance between their superior and inferior borders was measured (Fig. 1a). The largest laterolateral diameter of MCPs in axial images, perpendicular to their anteroposterior axis, was also measured (Fig. 1b). Right and left MCPs were measured, and a mean value for the two MCPs was calculated.

### *2.3.5. Posterior Fossa Shape and Size*

It was noticed part of the patients presented a depression of the posterior fossa floor, with a shape similar to a hook in midline sagittal plane (Fig. 2). To our knowledge there is no previous description of this finding in the literature. We denominated this morphologic alteration as inverted J-shaped posterior fossa and it was classified as absent or present. The size of posterior fossa was qualitatively evaluated as normal, reduced or enlarged.

#### *2.3.6. Mega Cisterna Magna and Arachnoid Cyst*

Firstly, it was intended to study the presence of mega cisterna magna and arachnoid cyst individually. However, the evaluators realized it was not possible to distinguish between these two entities in several patients, due to their small size and similar location. Thus, mega cisterna magna and arachnoid cyst were clustered in one category: enlargement of CSF spaces. It was classified as absent or present and bilateral or unilateral if positive.

#### *2.3.7. Chiari Malformation*

Caudal descent of cerebellar tonsils and brain stem through the foramen magnum was also recorded as absent or present.

In addition to the evaluation of brain images, it was collected clinical data as MPS type, gender and age at the time of MR study from all included patients.

### **2.4. Statistical Methods**

Variables will be described for the whole population of patients with MPS and also for each MPS type separately. There is no intention of statistical comparison of variables among different MPS types groups due to the study population number.

Due to the wide age variation among patients, this data will be presented as range between the youngest and the oldest individual in each group and in the total population. Other continuous variables (maximum axial diameter of enlarged perivascular spaces and MCP width) will be described as mean and standard deviation (SD).

All the remain variables are discrete and will be presented as absolute and relative (percentage) values.

Fisher's exact test was used to evaluate the association between inverted J-shaped posterior fossa and macrocerebellum or enlargement of CSF spaces.

## **3. RESULTS**

### **3.1. Participants and Descriptive Data**

Fifty-nine individuals with confirmed diagnosis of MPS are registered in the genetic division. Of these patients, 12 did not have brain MR imaging study in the digital archive. Thus,

47 patients (29 males and 18 females) met the inclusion criteria and were included in the present study. In this population, 13 patients had diagnosis of MPS type I, 15 had MPS type II, 6 had MPS type 3, 10 had MPS type IV and 3 had MPS type VI. There was no case of MPS type VII or IX. The age of the patients at the MR study ranged between 0.8 and 36.9 years. All these descriptive data are summarized in Table 1 and are described for the total population and separately for each group according to MPS type.

### 3.2. Main Results

The results of the posterior fossa MR images analysis are described in Table 2. Enlarged perivascular spaces were commonly found in midbrain (present in 85% of individuals), all located in the cerebral peduncles (Fig. 3a). The white matter adjacent to the dentate nuclei was the second most common site (present in 55% of patients) (Fig. 3b). Medulla was the least common location for enlarged perivascular spaces, affected in only 4% of individuals. The mean maximum axial diameter was 0.24 cm (SD  $\pm$  0.06 cm).

Areas of white matter lesion were identified in the pons and in the cerebellum most frequently (in 34% and 30% of the patients, respectively) (Fig. 4). Only 2 individuals (4%) had mild lesions in the midbrain. No case of medulla involvement was identified.

Cerebellar volume was classified as normal in 18 patients (38%). Macrocerebellum also was identified in 18 individuals (38%). Cerebellar atrophy was present in 10 patients (21%). Hypoplastic cerebellum was found in 1 individual (3%). Illustrative examples of each cerebellum category are present in Fig. 5.

As described in the methods section, the evaluators subjectively perceived thickening of the MCPs in several cases during the analysis of the images. Since this finding is not previously described in patients with MPS and there is no standardized measurement, it was opted to measure them in sagittal plane based on an article who studied multiple system atrophy and Parkinson disease patients and control subjects (16) (Fig. 1a). Just as a citation, the authors described a mean MCP width of 0.98 cm (SD  $\pm$  0.07 cm) measured in sagittal plane in 14 control subjects with a mean age of 66.9 years (SD  $\pm$  6.5 years). In the present study, axial plane width measurement was also performed to provide a reference for futures studies (Fig. 1b). The mean MCP widths in sagittal and in axial planes in MPS patients were 1.17 cm (SD  $\pm$  0.17 cm) and 1.66 cm (SD  $\pm$  0.17 cm), respectively.

The posterior fossa size was qualitatively classified as normal in 46 patients (97%) and enlarged in only 1 individual (3%). No case of reduced posterior fossa size was present. Regarding the shape, a depression of the posterior fossa floor in midline sagittal plane, which was denominated as inverted J-shaped posterior fossa, was found in 22 patients (47%) (Fig. 2).

Enlargement of CSF spaces in the posterior fossa was present in 26 individuals (55%), being bilateral in 22 patients (Fig. 6). Of the 4 individuals with unilateral enlargement of CSF spaces, all were located on the left. In all cases, the enlargement of CSF spaces was situated inferomedially to the cerebellar hemispheres.

There was no case of Chiari malformation in the present group of MPS patients.

### **3.3. Other Analyses**

In the present population, inverted J-shaped posterior fossa was associated with the presence of macrocerebellum or enlargement of CSF spaces (Fisher's exact test p-value = 0.04 for both analyses). The results are exposed in Table 3 and 4.

## **4. DISCUSSION**

Since most neuroimaging studies in MPS patients focus on supratentorial findings, this study aimed to analyze and compile the main posterior fossa findings in these population. It was included 47 patients with MPS types I, II, III, IV and VI, which represents a relatively large sample due to the rarity of this condition. As a summary, it was found that enlarged perivascular spaces and white matter lesions also occur in the posterior fossa. The former is usually small and located in the cerebral peduncles and adjacent to the dentate nuclei. The latter occur more commonly in the pons, although in less frequency when compared to the supratentorial compartment. Atrophy, a commonly described finding in cerebral hemispheres of MPS patients, was not the most frequent cerebellar morphology found in the present study. Approximately three-quarters of the patients present normal cerebellar volume or macrocerebellum. Two new findings were found during the evaluation of the MR images: the first one was the depression of the posterior fossa floor in midline sagittal plane in some patients, which was denominated as inverted J-shaped posterior fossa; the second one was the thickened aspect of MCPs, also in a part of participants. To our knowledge there is no previous description of these findings in the literature in MPS patients. Finally, inverted J-

shaped posterior fossa was associated with the presence of macrocerebellum and enlargement of CSF spaces in our population.

This study presents some limitations since the analyzes were mostly qualitative. In order to reduce the effect of subjectivity, all MR images were evaluated by consensus of two radiologists. Quantitative studies with volumetric evaluation of posterior fossa structures, and precise measurements, for instance, white matter lesion load, may add important information to the current literature. Another limiting factor is the sample size. Studies with MPS patients usually have a small sample, due its low frequency in general population. It was included 47 patients, a relatively large number compared to previous studies. Nevertheless, the absolute number of participants is still small, limiting comparisons among groups or analyzes according to the MPS type. The lack of standardized measurement of MCPs width as well as normal reference values was another difficulty found during the study. In order to perform an objective measurement, it was used the same parameters described in a study evaluating other conditions (Parkinson disease and multiple system atrophy). It is important to emphasize this was the only article found containing a description of the measurement method of MCPs in MR study. For correct interpretation of the values found in our sample, studies with control individuals are necessary.

Overall, present findings are consistent with data available in the literature, especially regarding the Alqahtani E et al study (12), which described posterior fossa findings frequency in 12 MPS type I and II patients. In addition to evaluating frequency of previous described imaging patterns, new findings and associations were founded, which can lead to a potential new study field in MPS. As an example of some issues that arise at the moment: are macrocerebellum and enlargement of CSF spaces related with inverted J-shaped posterior fossa genesis?; or are they concomitant processes resulting from the same causal factor?; what is the explanation for the thickened aspect of MCPs?; and is this factor also related to the presence of macrocerebellum? The association of neuroimaging techniques, including advanced MR imaging, with molecular studies could help in the search for these answers (17).

The present study included a representative sample of MPS patients, including I, II, III, IV and VI types, enabling our results to be applied to MPS individuals from other institutions. It should be noted that analyzes of subgroups are limited by the small sample. There are no patients with MPS types VII and IX in the study population, which are extremely rare forms of MPS.



## **5. OTHER INFORMATION**

The authors declare no conflict of interest. There was no funding or sponsorship for the present study.

## 6. REFERENCES

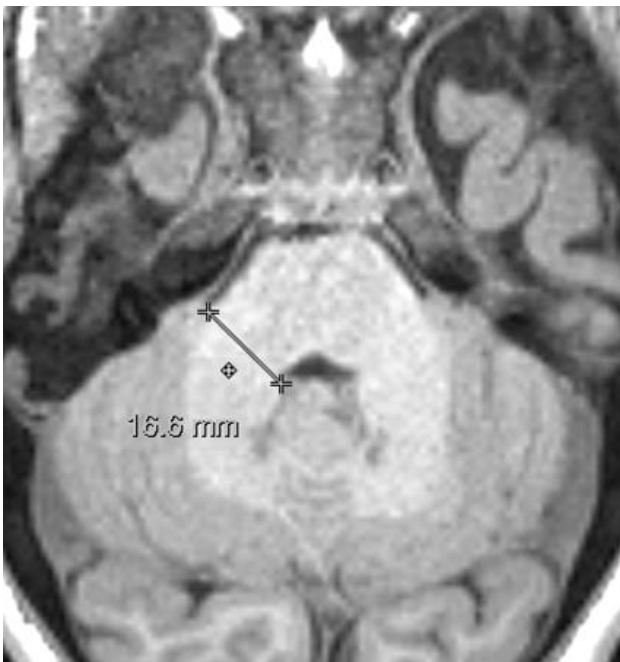
1. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(Suppl 5):v4-v12.
2. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e1.
3. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144(5 suppl):S27-S34.
4. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology* 2007;69(9):917-924.
5. Reichert R, Campos LG, Vairo F et al. Neuroimaging findings in patients with mucopolysaccharidosis: what you really need to know. *Radiographics* 2016; 36(5):1448-62.
6. Zafeiriou DI, Batziou SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(1):5-13.
7. Rasalkar DD, Chu WC, Hui J, Chu CM, Paunipagar BK, Li CK. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *Br J Radiol* 2011;84(1001):469-477.
8. Vedolin L, Schwartz IVD, Komlos M et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in MPS II. *AJNR* 2007;22(10):1029-33.
9. Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, et al. Development of a scoring system to evaluate the severity of craniocervical spinal cord compression in patients with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). *JIMD Rep* 2013;11:65-72.
10. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(2):339-355.
11. Bulut E, Pektas E, Sivri HS, Bilginer B, Umaroglu MM, Ozgen B. Evaluation of spinal involvement in children with mucopolysaccharidosis VI: the role of MRI. *Br J Radiol* 2018;91(1085):20170744.
12. Alqahtani E, Huisman TA, Boltshauser E, et al. Mucopolysaccharidoses type I and II: new neuroimaging findings in the cerebellum. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(2):211-217.
13. Lee C, Dineen TE, Brack M, Kirsch JE, Runge VM. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(6):1285-1292.
14. Seto T, Kono K, Morimoto K 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.
15. Manara R, Priante E, Grimaldi M 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.

16. Nicoletti G, Fera F, Condino F et al. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. *Radiology* 2006;239(3):825-30.
17. Nestrasil I, Vedolin L. Quantitative neuroimaging in mucopolysaccharidoses clinical trials. *Mol Genet Metab* 2017; 122S:17-24.

## 7. ANNEX



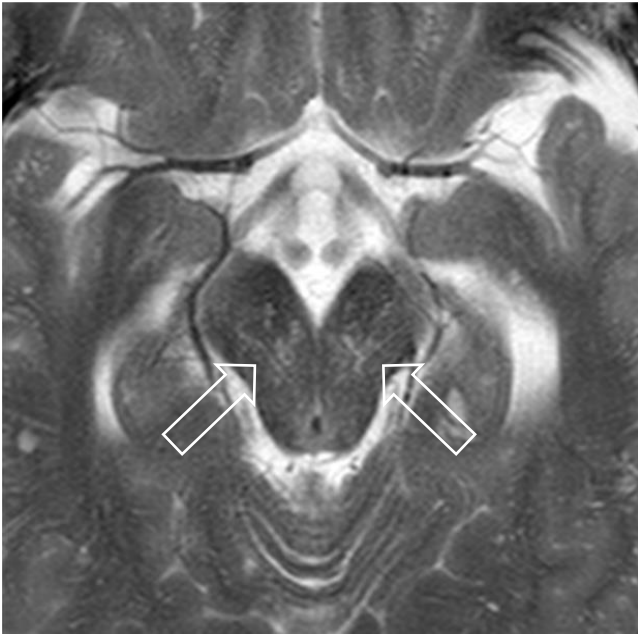
**Figure 1. (a)** Sagittal T1-weighted volumetric acquisition demonstrating the measurement of middle cerebellar peduncle width (distance between its superior and inferior borders).



**Figure 1. (b)** Axial T1-weighted volumetric acquisition demonstrating the measurement of middle cerebellar peduncle width, perpendicular to its anteroposterior axis.



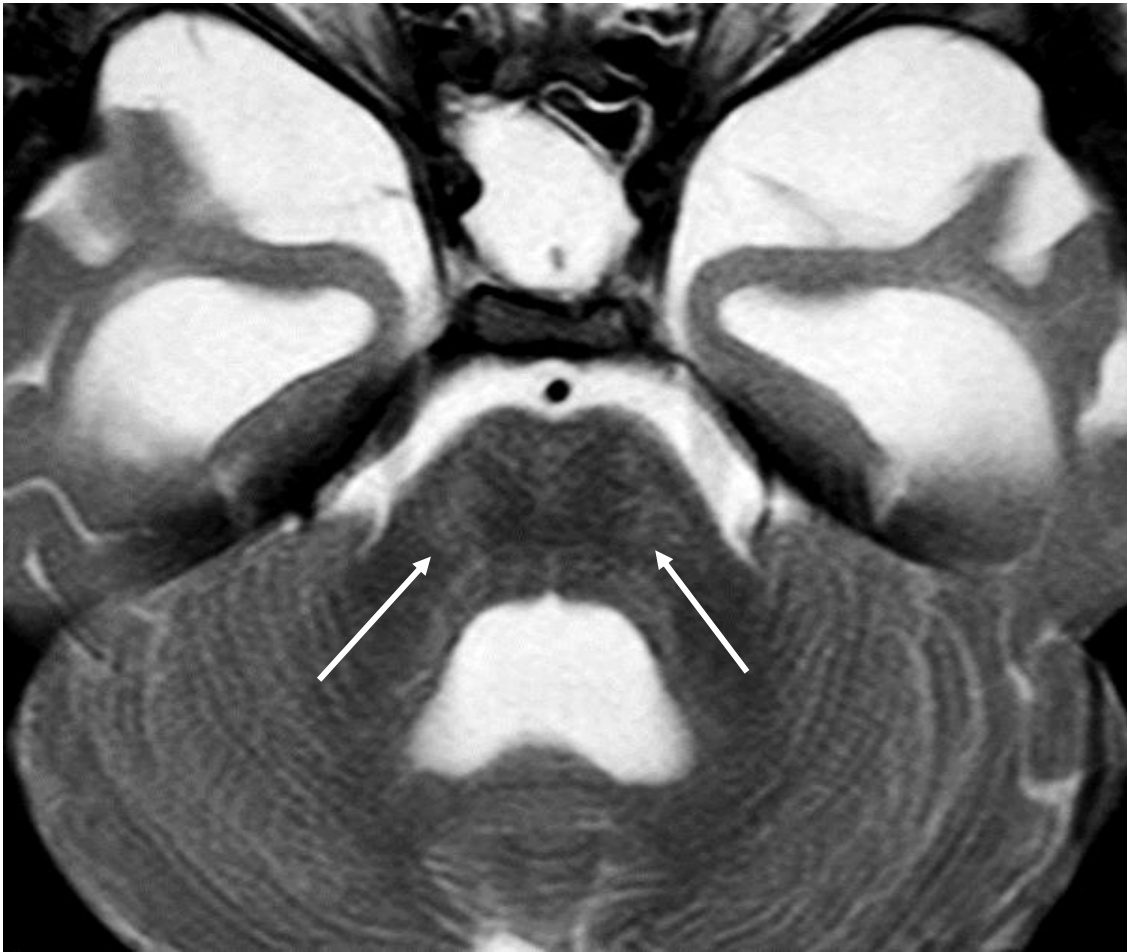
**Figure 2.** MPS IIA in a 7-year-old boy. Sagittal T1-weighted volumetric acquisition showing a depression of the posterior fossa floor in midline sagittal plane (arrow), which was denominated inverted J-shaped posterior fossa.



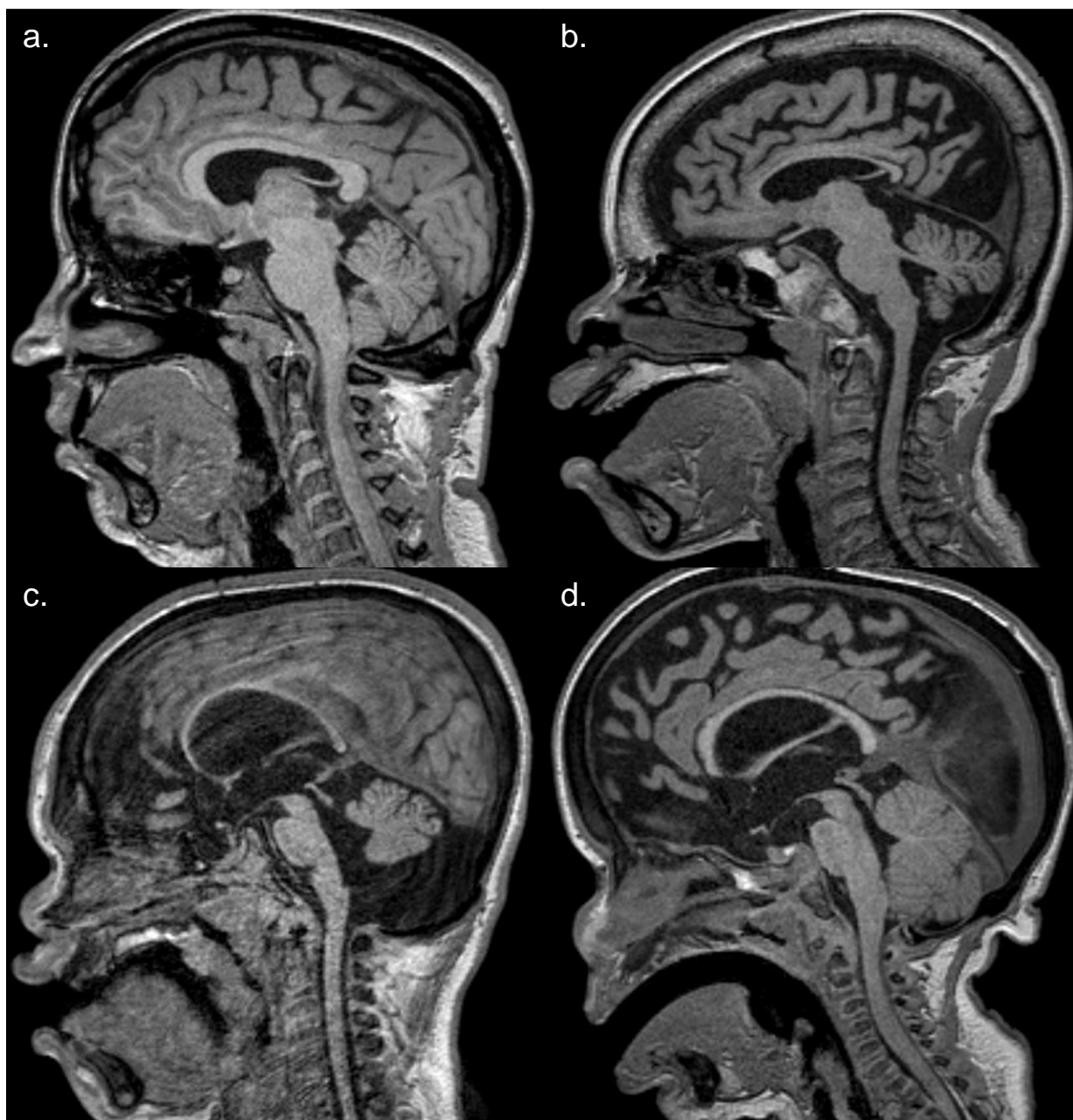
**Figure 3. (a)** MPS IIB in a 26-year-old male patient. Axial T2-weighted image shows enlarged perivascular spaces in cerebral peduncles (open arrows).



**Figure 3. (b)** MPS IIB in a 26-year-old male patient. Axial T2-weighted image demonstrating enlarged perivascular spaces in the white matter adjacent to the dentate nuclei (arrows).



**Figure 4.** MPS IIA in a 7-year-old boy. Axial T2-weighted image shows discrete areas of T2-FLAIR hyperintensity in the pons, characterizing the presence of white matter lesions.



**Figure 5.** Sagittal T1-weighted volumetric acquisition demonstrating different cerebellar volumes. **(a)** Normal cerebellar volume in a 30-year-old female patient with MPS I Scheie. **(b)** Atrophic cerebellum in a 10-year-old boy with MPS IIIC, characterized by enlargement of cerebellar sulci. **(c)** Hypoplastic cerebellum in a 7-year-old boy with MPS IIA, which is defined as cerebellum of reduced dimensions, but preserved morphology. **(d)** Macrocerebellum in a 4-year-old boy with MPS I Hurler, showing reduction of pericerebellar liquoric spaces.





**Figure 6.** MPS IIA in a 7-year-old boy. Axial T2-weighted image demonstrates enlargement of liquoric spaces in posterior fossa (asterisks) inferomedially to the cerebellar hemispheres.

**Table 1. Clinical and Demographic Data**

Parameter	MPS type I (n = 13)	MPS type II (n = 15)	MPS type III (n = 6)	MPS type IV (n = 10)	MPS type VI (n = 3)	Total (n = 47)
MPS subtypes (n)	Hurler: 8 Hurler-Scheie: 2 Scheie: 3	IIA: 8 IIB: 7	IIIA: 1 IIIB: 4 IIIC: 1 IIID: 0	IVA: 10 IVB: 0	Not applicable	Not applicable
Male patients (n)	7 (54%)	15 (100%)	3 (50%)	2 (20%)	2 (67%)	29 (62%)
Age range in years (minimum - maximum)	1 - 36.9	1.9 - 34.4	2.8 - 15.2	0.8 - 30.7	15.3 - 21.1	0.8 - 36.9
MPS = mucopolysaccharidosis						

**Table 2. Posterior Fossa Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis**

Parameter	MPS type I (n = 13)	MPS type II (n = 15)	MPS type III (n = 6)	MPS type IV (n = 10)	MPS type VI (n = 3)	Total (n = 47)
Enlarged perivascular space						
Midbrain (n)	10 (77%)	14 (93%)	6 (100%)	7 (70%)	3 (100%)	40 (85%)
Pons (n)	3 (23%)	5 (33%)	1 (17%)	0	1 (33%)	10 (21%)
Medulla (n)	1 (8%)	3 (20%)	0	0	0	4 (8%)
Cerebellum (n)	10 (77%)	11 (73%)	0	2 (20%)	3 (100%)	26 (55%)
Mean maximum axial diameter (cm ± SD)	0.24 ± 0.06	0.26 ± 0.05	0.22 ± 0.08	0.19 ± 0.08	0.26 ± 0.05	0.24± 0.06

White matter lesions						
Midbrain (n)	0	1 (7%)	1 (17%)	0	0	2 (4%)
Pons (n)	4 (31%)	8 (53%)	1 (17%)	3 (30%)	0	16 (34%)
Medulla (n)	0	0	0	0	0	0
Cerebellum (n)	2 (15%)	6 (40%)	2 (33%)	3 (30%)	1 (33%)	14 (30%)
Cerebellar volume						
Normal (n)	4 (31%)	7 (47%)	3 (50%)	4 (40%)	0	18 (38%)
Atrophic (n)	2 (15%)	3 (20%)	2 (33%)	2 (20%)	1 (33%)	10 (21%)
Hypoplastic (n)	0	1 (7%)	0	0	0	1 (3%)
Macrocerbellum (n)	7 (54%)	4 (26%)	1 (17%)	4 (40%)	2 (67%)	18 (38%)
Middle cerebellar peduncle width (sagittal plane)						
Right MCP (cm ± SD)	1.18 ± 0.25	1.15 ± 0.16	1.18 ± 0.13	1.15 ± 0.18	1.30 ± 0.10	1.17 ± 0.18
Left MCP (cm ± SD)	1.21 ± 0.22	1.18 ± 0.15	1.20 ± 0.09	1.16 ± 0.17	1.33 ± 0.06	1.20 ± 0.17
Mean (cm ± SD)	1.20 ± 0.23	1.17 ± 0.15	1.19 ± 0.11	1.15 ± 0.17	1.32 ± 0.08	1.17 ± 0.17
Middle cerebellar peduncle width (axial plane)						
Right MCP (cm ± SD)	1.61 ± 0.14	1.65 ± 0.17	1.55 ± 0.23	1.73 ± 0.18	1.90 ± 0.20	1.66 ± 0.19
Left MCP (cm ± SD)	1.60 ± 0.13	1.67 ± 0.17	1.53 ± 0.19	1.72 ± 0.15	1.87 ± 0.15	1.65 ± 0.17
Mean (cm ± SD)	1.61 ± 0.13	1.66 ± 0.17	1.54 ± 0.20	1.72 ± 0.16	1.88 ± 0.18	1.66 ± 0.17
Posterior fossa size						
Normal (n)	13 (100%)	14 (93%)	6 (100%)	10 (100%)	3 (100%)	46 (97%)
Enlarged (n)	0	1 (7%)	0	0	0	1 (3%)
Reduced (n)	0	0	0	0	0	0
Inverted J-shaped posterior fossa (n)	5 (38%)	10 (67%)	1 (17%)	4 (40%)	2 (67%)	22 (47%)

Enlargement of CSF spaces						
Absent (n)	6 (46%)	2 (13%)	2 (33%)	9 (90%)	2 (67%)	21 (45%)
Bilateral (n)	4 (31%)	13 (87%)	3 (50%)	1 (10%)	1 (33%)	22 (47%)
Unilateral (n)	3 (23%)	0	1 (17%)	0	0	4 (8%)
Chiari malformation (n)	0	0	0	0	0	0
MPS = mucopolysaccharidosis						
SD = standard deviation						
MCP = middle cerebellar peduncle						
CSF = cerebrospinal fluid						

**Table 3. Inverted J-shaped posterior fossa and Macrocerbellum**

	Patients with inverted J-shaped posterior fossa	Patients without inverted J-shaped posterior fossa	Total (n)
<b>Macrocerbellum present (n)</b>	12	6	18
<b>Macrocerbellum absent (n)</b>	10	19	29
<b>Total (n)</b>	22	25	47

Fisher's exact test p-value = 0.04

**Table 4. Inverted J-shaped posterior fossa and Enlargement of CSF Spaces**

	<b>Patients with inverted J-shaped posterior fossa</b>	<b>Patients without inverted J-shaped posterior fossa</b>	<b>Total (n)</b>
<b>Enlargement of CSF spaces present (n)</b>	16	10	26
<b>Enlargement of CSF spaces absent (n)</b>	6	15	21
<b>Total (n)</b>	22	25	47

Fisher's exact test p-value = 0.04