



ORIGINAL

Inestabilidad occipitocervical en la enfermedad de Morquio. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura



D. Ruiz-Picazo^a y M.A. Díez-Ulloa^{b,*}

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Unidad de Raquis, Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 12 de febrero de 2014; aceptado el 17 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 18 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Morquio;
Inestabilidad occipitocervical;
Estenosis medular;
Artrodesis occipitocervical

Resumen

Introducción: El síndrome de Morquio se produce por un déficit enzimático de herencia autosómica recesiva. Presenta numerosas manifestaciones musculoesqueléticas, entre las que destaca por su riesgo vital la inestabilidad atloaxoidea. En estos casos está indicada la cirugía de artrodesis (y descompresión) occipitocervical

Objetivo: Se presentan 2 pacientes con síndrome de Morquio que precisaron de este tipo de cirugía, así como una revisión de la literatura.

Pacientes y métodos: Dos pacientes: un niño y una niña, con síndrome de Morquio e inestabilidad cervical alta, con signos y síntomas neurológicos, que fueron intervenidos quirúrgicamente mediante descompresión y artrodesis occipitocervical instrumentada; con un seguimiento de 6 y un año respectivamente

Resultados: Ambos pacientes mejoraron de sus problemas neurológicos, realizando en la actualidad una vida normal para su edad

Conclusión: La artrodesis occipitocervical con descompresión proporciona un entorno biomecánico seguro que previene de la afectación neurológica. Estaría indicada ante la aparición de sintomatología o de inestabilidad mecánica.

© 2014 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Morquio syndrome;
Occipital-cervical instability;

Occipital-cervical instability in Morquio disease: A presentation of 2 cases and a review of the literature

Abstract

Introduction: Morquio syndrome is caused by an inherited autosomal recessive enzyme deficiency. It presents with numerous musculoskeletal anomalies, among which atlantoaxial

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maximoalberto.diez@usc.es (M.A. Díez-Ulloa).

Spinal stenosis;
Occipital-cervical
arthrodesis

instability is highlighted, due it being life-threatening. Occipital-cervical arthrodesis surgery (and decompression) is indicated in these cases.

Objective: The cases of 2 patients with Morquio syndrome that required this type of surgery are presented, along with a review of the literature.

Patients and methods: Two patients: one boy and one girl, with Morquio syndrome and high cervical instability, with neurological signs and symptoms, who were subjected to surgery using decompression and instrumented occipital-cervical arthrodesis and followed up for 6 months and one year, respectively.

Results: The neurological problems of both patients improved, and are currently having a normal life for their age.

Conclusion: Occipital-cervical arthrodesis with decompression provides a safe biomechanical environment that prevents neurological involvement. It should be indicated before the appearance of symptoms or mechanical instability.

© 2014 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las mucopolisacaridosis (MPS) son una familia de trastornos hereditarios de depósito lisosomal resultantes de un déficit enzimático en el metabolismo de los glucosaminoglucanos (GAG). Hay 6 formas de MPS, cada una de las cuales presenta un fenotipo con distintos grados.

La enfermedad de Morquio (MPS IVA) es un déficit autosómico recesivo en la actividad de unas enzimas, la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (MPS IVA) o la β -galactosidasa (MPS IVB), que resultan en la acumulación de queratán sulfato y condroitín-6-sulfato¹. Las manifestaciones esqueléticas en esta displasia espondiloepifisaria son retardo en el crecimiento, hipoplasia de odontoides, cifosis toracolumbar, displasia de cadera, genu valgo, manchas cutáneas y laxitud articular, con capacidad mental normal. La incidencia estimada oscila entre 1/76.000 (Irlanda del Norte)-1/640.000 (oeste de Australia) nacidos vivos². La esperanza de vida es variable, dependiendo del grado de severidad de la enfermedad, pero muchos pacientes mueren en la edad adulta, aproximadamente en la tercera década de la vida, debido a enfermedades cardiopulmonares o a secuelas por déficits neurológicos.

La progresión natural de esta enfermedad puede llevar a la tetraplejía y muerte súbita secundarias a la inestabilidad atlantoaxial y a la compresión medular. Los niños con MPS IVA tienen hipoplasia de odontoides, laxitud articular y depósitos extradurales de GAG anteriores a la médula a nivel de C1 que pueden resultar en subluxación atlantoaxial, estenosis y mielopatía cervical. El depósito de GAG no se aprecia en las radiografías, solo se puede ver con RM, de tal manera que la estenosis occipitocervical podría ser mayor que lo sospechado en las radiografías^{1,3,4}. La compresión por los depósitos, sumada a la inestabilidad, pueden resultar en debilidad progresiva con mielopatía, lo que hace que algunos autores opten por la fijación occipitocervical una vez que la inestabilidad se ha demostrado^{1,3-7}.

Fisiopatología de la inestabilidad atlantoaxial en el síndrome de Morquio

La articulación entre el arco anterior de C1 y la odontoides permite el 50% de la rotación lateral cervical. La correcta función de los ligamentos transversos y alares mantiene la integridad de la articulación atlantoaxial, limitando la translación posterior de la odontoides.

La distancia entre el arco anterior de C1 y la apófisis odontoides (conocido como ADI; que es normal hasta 2,5 mm en los adultos y 5 mm en los niños) se ve incrementada en la flexión por la subluxación del segmento, fruto de una tendencia a la inestabilidad local. Ello no es más que una medida indirecta del espacio que queda libre para la médula, que es el parámetro realmente importante y que también se mide entre el arco posterior de C1 y dicha apófisis odontoides (PADI) cuando existe dificultad para la visualización de la articulación atlantoaxial anterior. Cuando tal desplazamiento (concepto dinámico) en las radiografías de flexión hace que el ADI sea mayor que los límites antes referidos como normales, o si hay una variación mayor de 2 mm entre el ADI en la radiografía lateral en flexión y en la de extensión, se habla de inestabilidad atlantoaxial².

La inestabilidad atlantoaxial es un hallazgo común en MPS IVA y se cree que deriva de la hipoplasia de la odontoides junto con una laxitud ligamentosa asociada⁸⁻¹⁰; en esta entidad, además, la inestabilidad puede ser multidireccional, tanto anteroposterior como mediolateral o craneocaudal, o una asociación entre todos estos componentes.

En flexión, el arco anterior de C1 se desplaza anteroinferiormente. Sin unos ligamentos competentes que aseguren que la odontoides siga el movimiento de C1, la inclinación posterior de la odontoides (pinzamiento) podría conducir a la compresión de la médula cervical.

Material y método

Presentamos 2 casos clínicos tratados en el hospital del segundo autor. El primer caso se trata de un niño de 4

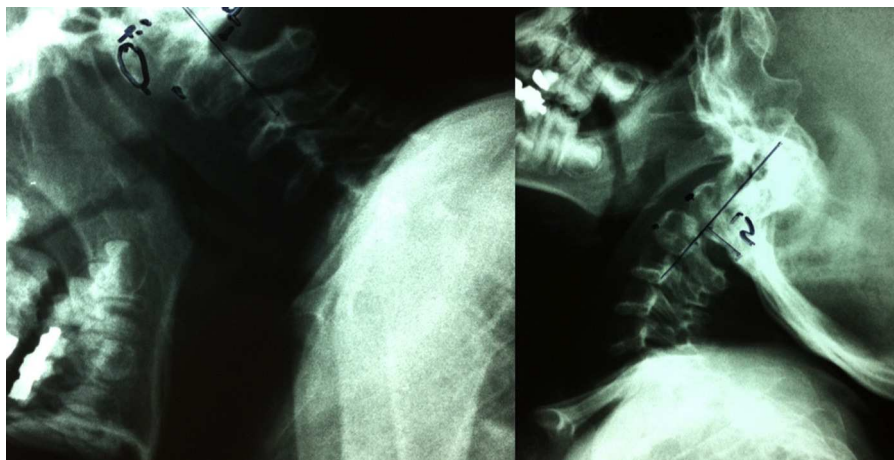


Figura 1 Radiografías dinámicas en flexión y extensión en las que se observa la inestabilidad cervical superior.

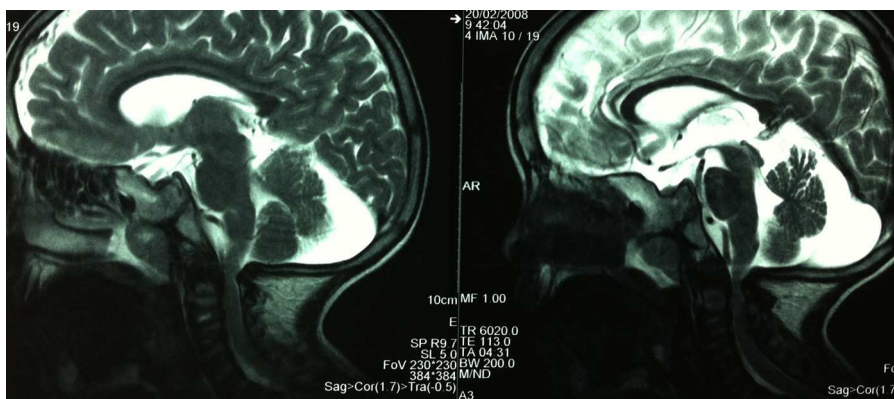


Figura 2 Compresión medular en RM. PADI de 5,1 mm.

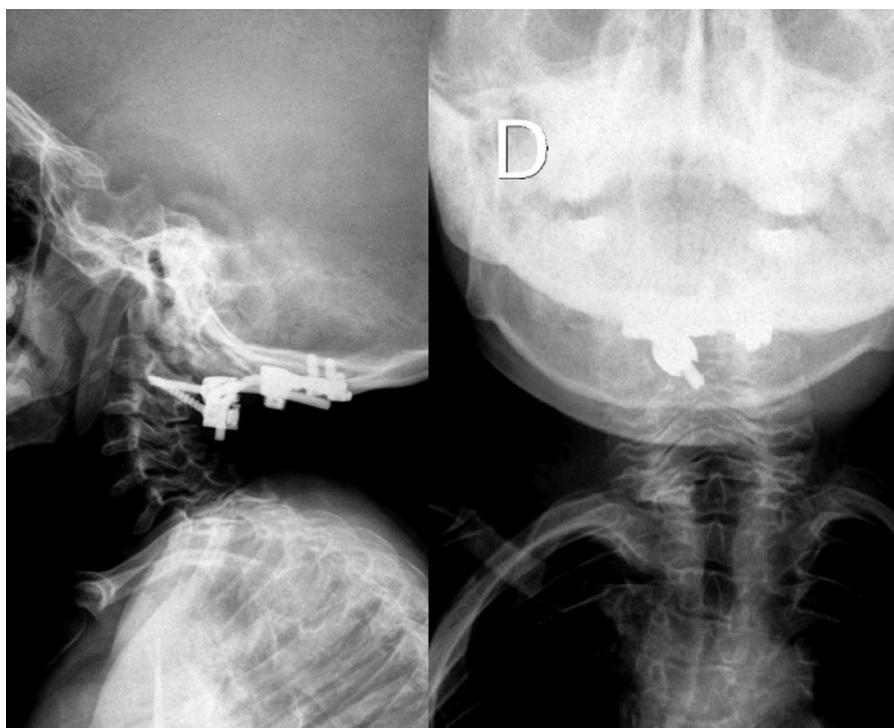


Figura 3 Radiografías posoperatorias. Seis años de seguimiento.

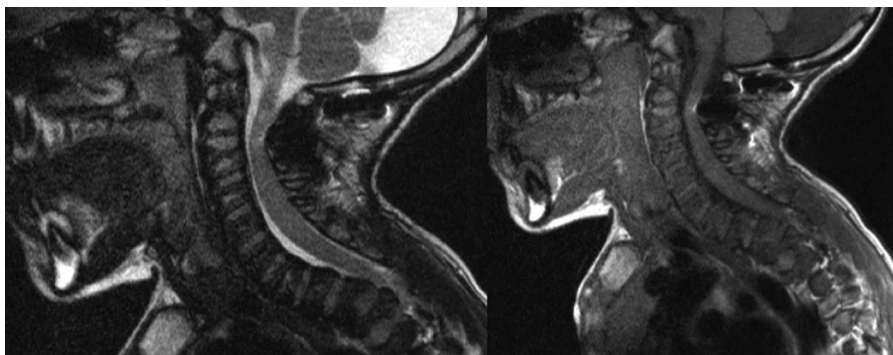


Figura 4 RM posoperatoria. Se aprecia aumento del canal medular tras descompresión de la médula.



Figura 5 Radiografías estáticas y dinámicas. Obsérvese cómo en las estáticas, la inestabilidad occipitocervical pasa desapercibida.

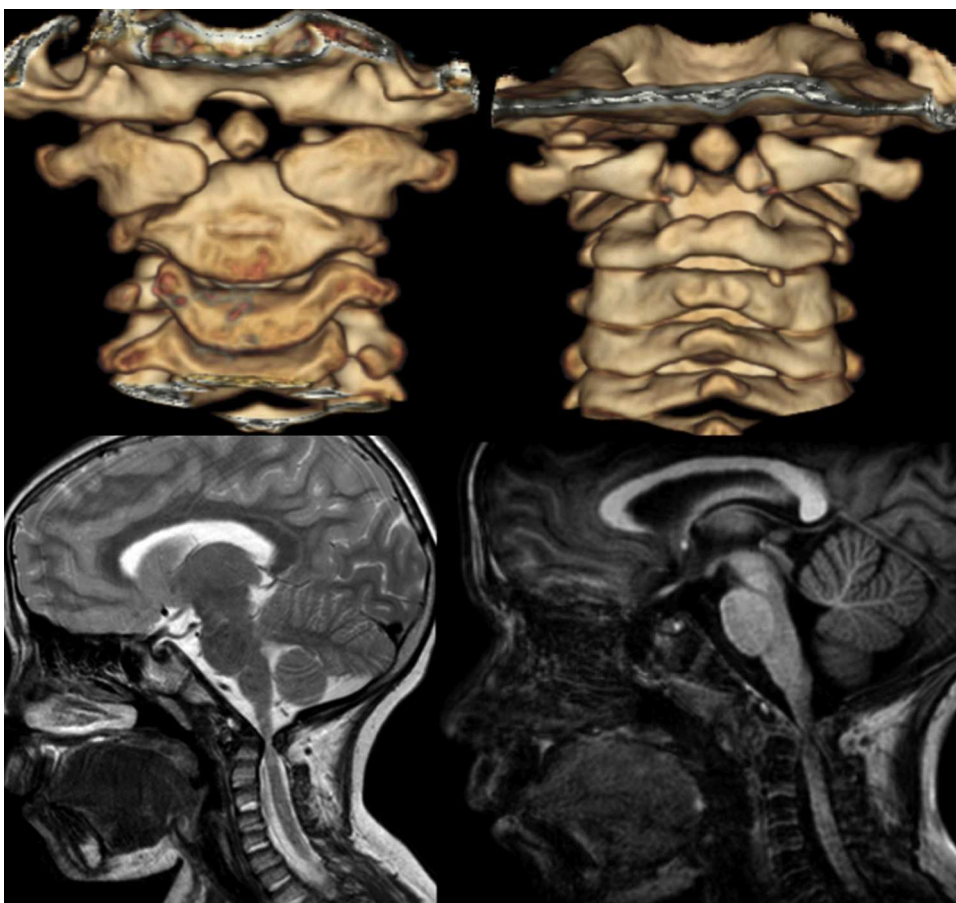


Figura 6 TC en reconstrucción 3D y RM. Identificación de anomalías de fusión de C1, presencia del os odontoideum y compresión medular a nivel occipitocervical.

años que fue derivado a la Unidad de Raquis para valoración de displasia epifisaria múltiple en el contexto de una enfermedad de Morquio. El paciente presentaba pectum carinatum, macrocefalia relativa, genu valgo bilateral severo, escoliosis y cifosis toracolumbar. Tras un tratamiento de la cifoesceliosis con yeso bajo anestesia general y corsé tipo TLSO, comenzó a presentar signos de inestabilidad C1-C2 por os odontoideum (fig. 1). En las radiografías constaba la inestabilidad occipitocervical, y en la RM, la estenosis medular con un PADI de 5,5 mm (fig. 2). Ante las características clínicas que presentaba el paciente, se realizó una descompresión-artrodesis occipitocervical a los 8 años de edad (figs. 3 y 4). En la evolución, el paciente se incluyó en un estudio con terapia de sustitución enzimática.

El segundo caso se trata de una niña de 8 años. En la exploración destacaba el adormecimiento de las manos y los pies con caídas frecuentes por inestabilidad en la marcha, con clonus gemelar bilateral de 5-6 sacudidas. La radiografía estática era anodina, no obstante, en las dinámicas se demostraba inestabilidad occipitocervical (fig. 5). Se completó estudio con TC y RM (fig. 6), confirmandose una estenosis a nivel de la unión occipitocervical (PADI 5,7 mm) y anomalías de fusión en C1 y C2 que condicionaban dicha compresión medular, por lo que se propuso la artrodesis occipitocervical a C2 (fig. 7).

Resultados

El primer caso, con un seguimiento de 6 años, se encuentra actualmente asintomático, conservando un buen eje sagital y coronal cervical, sin clínica acompañante. Fue intervenido, además, de genu valgo derecho mediante hemiepifisiodesis con placa en «8».

El posoperatorio del segundo caso cursó sin incidencias. A los 6 meses de la intervención, la sintomatología de la niña mejoró, cayéndose menos, encontrándose más ágil y desapareciendo el adormecimiento de manos y piernas. Al año de seguimiento se encuentra asintomática.

Discusión

Las MPS son un grupo de trastornos metabólicos, cada uno caracterizado por un defecto de una enzima lisosomal. Estos trastornos dan como resultado una acumulación de diferentes tipos de GAG en la célula, dando lugar a trastornos del sistema nervioso central, cardiovasculares, pulmonares, oftalmológicos, auditivos y musculoesqueléticos. La MPS tipo IV (síndrome de Morquio) tiene manifestaciones predominantemente ortopédicas, con problemas de columna vertebral graves.

El síndrome de Morquio fue descrito por primera vez por Morquio^{11,12} y Brailsford¹³ en 1929. Este raro trastorno

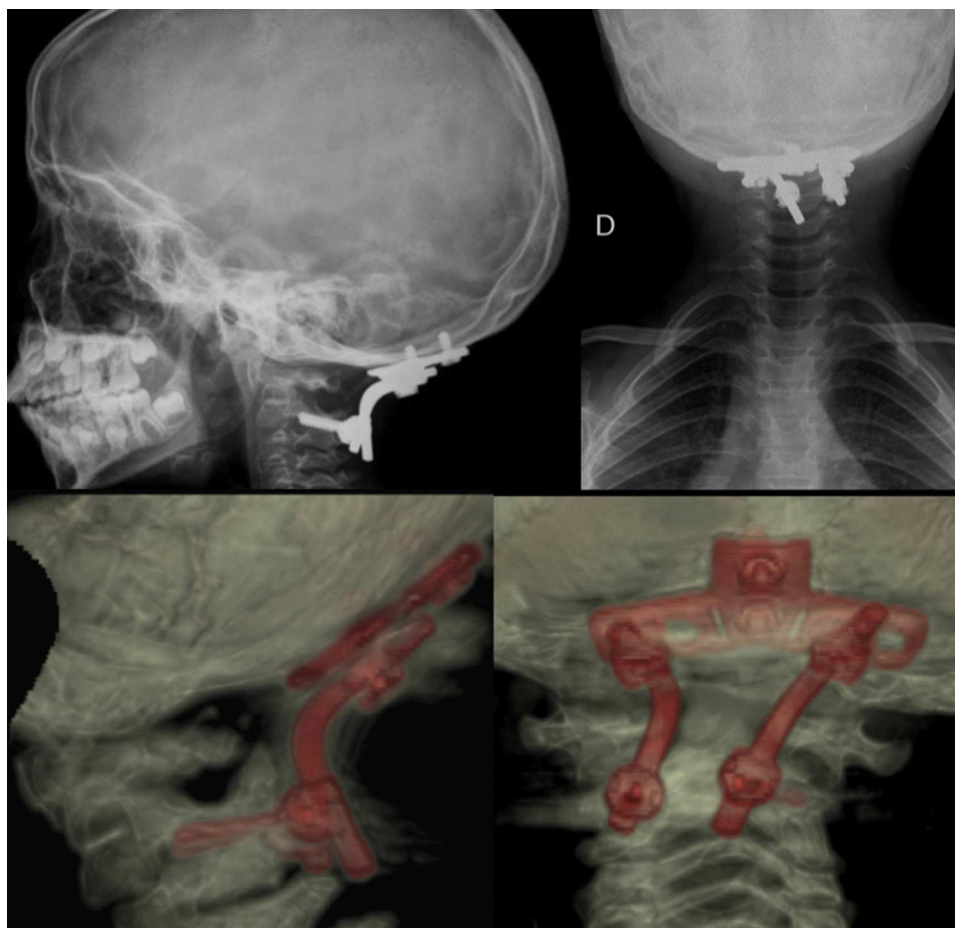


Figura 7 Radiografías posoperatorias al año y TC en reconstrucción 3D de la instrumentación occipitocervical.

hereditario, de herencia autosómica recesiva, se caracteriza por la ausencia o reducción de la actividad de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa en Morquio tipo A¹⁴, o la enzima β -galactosidasa en Morquio tipo B¹⁵. Estas deficiencias enzimáticas conducen a una ausencia de degradación del queratán y condroitín sulfato, que causan las características clínicas de la displasia esquelética a través de la acumulación intracelular.

En MPS IVA existe una interrupción del desarrollo normal y la maduración del cartilago y el hueso que dan lugar a numerosas anomalías estructurales de la columna vertebral. La osificación incompleta de la odontoides lleva a la inestabilidad mecánica local, muy frecuente en este síndrome. Otras anomalías vertebrales incluyen platispondilia, cifosis toracolumbar, forma específica de los cuerpos vertebrales afilados anteriormente en el plano sagital, festoneado vertebral posterior y costillas ensanchadas.

El diagnóstico se establece por las características físicas y radiográficas, la deficiencia de la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos, la excesiva acumulación de queratán sulfato en orina o la confirmación mediante análisis enzimático^{1,5}. El diagnóstico prenatal también es posible a través de la electroforesis de GAG en el líquido amniótico¹⁶.

En cuanto a las pruebas de imagen más específicas, la TC3D nos puede proporcionar imágenes en reconstrucción de la columna cervical superior de cara a una planificación

preoperatoria. Además, puede ser una alternativa a RM al ser de realización más rápida y podría estudiar la inestabilidad con imágenes en flexión y en extensión. Hay que tener en cuenta las radiaciones (protocolos específicos de bajas dosis de radiaciones ionizantes). En cuanto a la RM, es el método ideal para valorar el grado de compresión medular, las partes blandas, y puede proporcionar imágenes directamente de la inestabilidad en flexoextensión. No obstante, al ser una prueba más lenta que la TC, en ocasiones precisa de anestesia para que los niños permanezcan quietos.

Actualmente no existen datos sobre el valor de los potenciales evocados en la determinación de la compresión medular en la unión occipitocervical o en otras localización en MPS IVA. Solanski et al. no recomiendan la realización de potenciales para el diagnóstico o el seguimiento de la progresión de la compresión medular en el síndrome de Morquio².

MPS IVA requiere un abordaje multidisciplinar para asegurar un correcto manejo de estos pacientes. La colaboración estrecha entre los profesionales que tratan a estos pacientes es esencial para prevenir el deterioro neurológico en aquellos con MPS IVA.

El manejo anestésico de los pacientes con MPS IVA que son candidatos a cirugía es muy complejo. El acúmulo de GAG a nivel de la vía aérea puede causar dificultades en la intubación y ventilación. La función pulmonar puede

verse comprometida debido a la obstrucción de las vías respiratorias superiores, enfermedad pulmonar restrictiva secundaria a cifosis torácica/escoliosis, pectus carinatum y debilidad muscular respiratoria secundaria a mielopatía por compresión medular crónica. Debido a que estas complicaciones aumentan el riesgo de morbilidad perioperatoria, los pacientes con MPS IVA deberían ser tratados por anestesiólogos con experiencia en este tipo de pacientes.

La inestabilidad cervical y la estenosis consecuente son las causas más comunes para la intervención quirúrgica en la columna de los pacientes con la enfermedad de Morquio¹. Las indicaciones para la cirugía serían la afectación neurológica sobre una inestabilidad y la compresión medular con cambios de señal en la RM (mielomalacia), incluso sin síntomas. A pesar de que la fusión profiláctica se ha recomendado para prevenir la mielopatía cervical obteniendo mejores resultados en la recuperación neurológica respecto a la fijación hecha cuando la estenosis ya está establecida⁵, esto es necesario valorarlo caso a caso con la familia, dado que se está planteando una cirugía importante a un niño con una gran morbilidad perioperatoria y que en el momento del diagnóstico se puede encontrar asintomático.

Los objetivos principales de la cirugía son evitar la progresión del daño medular mediante descompresión y corrección de la inestabilidad, y la deformidad. En la columna toracolumbar, donde la estenosis se asocia a cifosis, la descompresión y corrección del plano sagital y coronal son los principales objetivos.

Cuando la subluxación atlantoaxial se convierte en inestabilidad según los conceptos previamente expuestos, se aconseja la artrodesis cervical posterior como estabilización, siendo a veces preciso asociar una descompresión del foramen magnum para garantizar la descompresión medular.

La instrumentación de la columna cervical superior ha evolucionado mucho en los últimos años. Las técnicas anteriores que consistían en cerclajes (Brooks, Gallie) han quedado obsoletas debido al desarrollo de placas occipitales adaptadas, tornillos poliaxiales y la posibilidad de su colocación transarticular, en las masas laterales, pedículo de C2, en la pars o translaminares. En la fijación de la vértebra C2 a manos libres se ha visto que es más segura la colocación del tornillo a través de la lámina o del pedículo¹⁷.

A veces la cirugía con fijación a C2 no es posible en pacientes muy jóvenes y cuando existe una anatomía gravemente alterada¹⁸.

Los resultados posoperatorios a corto plazo son, en general, buenos, con altas tasas de artrodesis y con gran mejoría neurológica. El seguimiento a largo plazo es fundamental para detectar cualquier complicación y tratarla. Existen muy pocos artículos que muestren los resultados a largo plazo, sobre todo más allá de los 5 años de seguimiento. En un estudio donde el seguimiento de algunos pacientes era de más de 16 años vieron que las complicaciones a largo plazo más importantes eran la inestabilidad a nivel distal de la instrumentación, que puede obligar a fijaciones más largas para asegurar la estabilidad, así como la posibilidad de aparición de nuevas estenosis causadas por deformidades cifóticas a nivel de la unión cervicotorácica o toracolumbar¹⁹.

Conclusión

La afectación de la columna es una causa importante de discapacidad y muerte en la MPS IVA.

Es importante correlacionar los hallazgos clínicos y neurológicos con los estudios de imagen. La RM es la técnica de imagen más útil para evaluar el grado de estenosis y la compresión medular. La artrodesis o la descompresión son intervenciones quirúrgicas seguras y eficaces para los pacientes sintomáticos, pero los resultados a largo plazo no están claros. Los pacientes con evidencia de compresión medular y/o inestabilidad cervical, incluso los asintomáticos, pueden ser considerados para la cirugía con el objetivo de prevenir una lesión neurológica. Cualquier cirugía electiva requiere una planificación anestésica cuidadosa por las características del paciente.

Correlacionar el genotipo y el fenotipo podría servir para valorar el riesgo, predecir los resultados, orientar las estrategias de tratamiento y ayudar al diseño de nuevas terapias. Como uso compasivo, el empleo de la proteína morfogenética humana recombinante 2 en pacientes pediátricos con MPS IVA demuestra que mejora las tasas de artrodesis sin la necesidad de aportar injerto óseo, y conduce a la osificación de la odontoides². Actualmente hay ensayos clínicos en curso sobre la terapia de sustitución enzimática, que puede ser una opción de tratamiento en el futuro.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia V.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Montañó AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:165–74.
2. Solanski GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): Presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:339–55.
3. Stevens JM, Kendall BE, Crockard HA, Ransford A. The odontoid process in Morquio-Brailsford's disease. The effects of occipito-cervical fusion. *J Bone Joint Surg Br.* 1991;73:851–8.

4. Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, Wraith JE, Jenkins JP. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. *Neuroradiology*. 1997;39:381-5.
5. Ransford AO, Crockard HA, Stevens JM, Modagheh S. Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford syndrome. A ten-year experience. *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78:307-13.
6. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): A clinical review. *J Inherit Metab Dis*. 1996;19:357-65.
7. Tolo VT. Spinal deformity in short-stature syndromes. *Instr Course Lect*. 1990;39:399-405.
8. Ashraf J, Crockard HA, Ransford AO, Stevens JM. Transoral decompression and posterior stabilisation in Morquio's disease. *Arch Dis Child*. 1991;66:1318-21.
9. Mut M, Cila A, Varli K, Akalan N. Multilevel myelopathy in Maroteaux-Lamy syndrome and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:230-5.
10. Kachur E, del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: Case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery*. 2000;47:223-9.
11. Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Arch Med Enfants*. 1929;32:129-40.
12. Morquio L. The classics: On a form of familial osseous dystrophy. *Bull. Soc. Pediat*. 27:145, 1929. *Clin Orthop Relat Res*. 1976:10-1.
13. Brailsford J. Chondro-osteodystrophy, roentgenographic and clinical features of a child with dislocation of vertebrae. *Am J Surg*. 1929;7:404-7.
14. Baker E, Guo XH, Orsborn AM, Sutherland GR, Callen DF, Hopwood JJ, et al. The morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) gene maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet*. 1993;52:96-8.
15. Van der Horst GT, Kleijer WJ, Hoogeveen AT, Huijman JG, Blom W, van Diggelen OP. Morquio B syndrome: A primary defect in beta-galactosidase. *Am J Med Genet*. 1983;16:261-75.
16. Mossman J, Patrick AD. Prenatal diagnosis of mucopolysaccharidosis by two-dimensional electrophoresis of amniotic fluid glycosaminoglycans. *Prenat Diagn*. 1982;2:169-76.
17. Helgeson MD, Lehman Jr RA, Dmitriev AE, Kang DG, Sasso RC, Tannoury C, et al. Accuracy of the freehand technique for 3 fixation methods in the C-2 vertebrae. *Neurosurg Focus*. 2011;31:E11.
18. Claybrooks R, Kayanja M, Milks R, Benzel E. Atlantoaxial fusion: A biomechanical analysis of two C1-C2 fusion techniques. *Spine J*. 2007;7:682-8.
19. Dede O, Thacker MM, Rogers KJ, Oto M, Belthur MV, Baratela W, et al. Upper cervical fusion in children with Morquio syndrome: Intermediate to long-term results. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:1228-34.