

Um Caso Clínico de Alfa-mansidose

ANA C. FERREIRA(*), TERESA TASSO(**), FILOMENA EUSÉBIO(**),
ANA GASPAR(**), AGUINALDO CABRAL(**),

(*) *Serviço de Pediatria 2 do Hospital Dona Estefânia*

(**) *Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital Santa Maria*

Resumo

A alfa-mansidose é uma doença autossómica recessiva causada por uma deficiência das isoenzimas lisossomáticas ácidas A e B da α -D-mansidase necessárias para o catabolismo das glicoproteínas. Na ausência destas enzimas verifica-se acumulação celular e excreção urinária de produtos da degradação parcial dos oligossacáridos. A forma mais grave (infantil ou tipo I) caracteriza-se por fenótipo dismórfico tipo Hurler, atraso mental, hepatoesplenomegalia e disostose multiplex. O diagnóstico definitivo é confirmado pelo padrão cromatográfico dos oligossacáridos na urina e pela demonstração da deficiência de actividade enzimática da α -D-mansidase. No momento actual não existe tratamento etiológico mas estudos preliminares apontam o transplante de medula óssea como uma terapêutica eficaz de substituição enzimática.

Os autores apresentam um caso clínico representativo da doença e discutem os seus aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

Palavras-chave: alfa-mansidose; atraso mental; dismorfia facial; disostose multiplex; surdez, oligossacaridúria

Summary

A case of Alpha-Mannosidosis

Alpha-mannosidosis is an autosomal recessive disease caused by deficiency of acid lysosomal isoenzymes A and B of D-mansidase necessary for glycoprotein catabolism. Deficient activity of these enzymes results in intracellular accumulation and urinary excretion of partial degradation products of oligosaccharides.

The more severe form (infantile or type I) includes Hurler-like phenotype, mental retardation, hepatosplenomegaly and disostosis multiplex.

Definitive diagnosis is confirmed by the chromatographic pattern of oligosaccharids excreted in urine and demonstration of absence of enzymatic activity of alpha-D-mannosidase.

At the moment there isn't etiologic treatment for alpha-mannosidosis but preliminary studies points out bone marrow transplantation as a therapeutic option for enzyme replacement.

The authors present a case representative of the disease and discuss its clinical, diagnostic and therapeutic aspects.

Key-Words: alpha-mannosidosis; mental retardation; facial dismorphism; disostosis multiplex; deafness; oligosaccharides

Introdução

A alfa-mansidose (MIM 248500) é uma doença autossómica recessiva causada por uma deficiência das isoenzimas lisossomáticas ácidas A e B da α -D-mansidase necessárias para o catabolismo das glicoproteínas. Na ausência destas enzimas verifica-se acumulação celular e excreção urinária de produtos da degradação parcial dos oligossacáridos.⁽¹⁾

A actividade da mansidase nos tecidos resulta da acção combinada de duas enzimas: uma localizada no aparelho de Golgi, de pH óptimo neutro, e outra lisossomática de pH óptimo ácido. Os doentes com alfa-mansidose apenas possuem deficiência da forma ácida. A enzima está codificada num único locus e é sintetizada na forma de precursor que é posteriormente clivado em 3 subunidades glicoproteicas de 70, 42 e 15-kDa.

O gene que codifica a α -mansidase ácida foi identificado na região central do cromossoma 19, mais exactamente em 19p13,2-q12, tendo a organização génica sido correctamente descrita apenas em 1997.⁽²⁾ A primeira mutação associada à doença foi observada em dois irmãos

Correspondência: Ana Cristina Ferreira
Serviço de Pediatria 2 do Hospital Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto
1145-069 Lisboa
Telefone: 962994964
e-mail: anacrisferreira@clix.pt

de pais consanguíneos de origem palestina (3). Posteriormente foram identificadas 21 novas mutações e 4 posições polimórficas de aminoácidos em 43 doentes de 39 famílias, maioritariamente de origem europeia, sem evidência de correlação com as manifestações clínicas (4).

O primeiro caso de doença humana foi descrito por Öckerman em 1967 (5), num indivíduo com fenótipo semelhante à Doença de Hurler mas sem mucopolissacaridúria, apresentando aumento de manósidos na urina e diminuição da actividade da α -D-manosidase. Desde então foram reportados cerca de 90 casos na literatura médica.

A apresentação clínica é muito variável, desde a forma mais grave com início na infância (tipo I) até formas ligeiras de ocorrência nos adolescentes e adultos (tipo II). Todos apresentam atraso mental, fenótipo dismórfico e alterações ósseas em graus variáveis. Outras características frequentes são surdez, hepatoesplenomegalia, alterações oculares e infecções bacterianas recorrentes.

Os indivíduos afectados excretam quantidades elevadas de vários oligossacáridos na urina, principalmente $\text{Man}(\alpha 1 \rightarrow 3)\text{Man}(\beta 1 \rightarrow 4)\text{GlcNAc}$, que podem ser detectados por uma das várias técnicas de cromatografia de camada fina, ou pelo método mais sensível da cromatografia líquida de alta resolução. Perante um padrão de excreção sugestivo, o diagnóstico pode ser confirmado por medição directa da actividade da α -manosidase nos leucócitos ou fibroblastos.

Na ressonância magnética nuclear crâneo-encefálica foram descritos alargamento do espaço diploico, subdesenvolvimento dos seios perinasais, proeminência da cisterna supraselar e dos espaços periópticos e periventriculares de Virchow-Robin e estreitamento do foramen magnum e fossa posterior (7).

Os estudos anatomopatológicos (8) demonstram a presença de múltiplos vacúolos de membrana única com conteúdo reticulonodular nas células hepáticas e nervosas. Foram identificadas alterações da mielinização do sistema nervoso central e periférico em modelos felinos de α -Manosidose (9).

O transplante de medula óssea já demonstrou ser um método eficaz de substituição da actividade enzimática deficiente em várias doenças de armazenamento. Num estudo utilizando um modelo felino de α -Manosidose, 1 a 2 anos após transplante de medula, verificou-se pequena ou nenhuma progressão dos sinais neurológicos, ausência de acumulação dos substratos de glicoproteínas nos neurónios e presença de actividade enzimática no tecido cerebral (10). O primeiro caso relatado em humanos foi o de uma criança de 22 meses em que se observou regressão completa da organomegalia e patologia sinopulmonar, melhoria das alterações ósseas e estabilização da função neurocognitiva (11). Recentemente foram transplantados com sucesso mais cinco doentes com alfa-manosidose.

É possível realizar o diagnóstico pré-natal da manosi-

dose através da detecção da deficiência enzimática nas células amnióticas ou no tecido trofoblástico (12).

Existem seis doentes com alfa-manosidose diagnosticados em Portugal. O primeiro caso publicado na literatura portuguesa data de 1985 e foi diagnosticado na Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital de Santa Maria (13). A propósito do presente caso, os autores fazem uma discussão actualizada dos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos desta doença.

Caso Clínico

D.F.M., sexo masculino, 10 anos de idade, natural de Lisboa, filho de pais consanguíneos. Mãe adolescente aparentemente saudável. Desconhece-se a verdadeira paternidade (avô ou tio). Criança negligenciada e vítima de maus-tratos. Vive com família de acolhimento desde os 6 anos de idade, razão porque se desconhecem alguns pormenores dos primeiros anos de vida.

Gravidez de 35 semanas não vigiada. Parto distócico (cesariana) por insuficiência feto-placentária e pré-eclâmpsia. Atraso aparentemente sem regressão nas aquisições motoras e cognitivas: iniciou marcha aos 3 anos, primeiras palavras aos 5 e controle dos esfíncteres aos 6 anos. Actualmente faz frases pouco perceptíveis.

Herniorrafia umbilical e inguinal aos 8 anos. Adenoidectomia e colocação de tubos de Shepard aos 9 anos por obstrução nasal e deficiência auditiva. Seguido em consulta de Ortopedia por pés pronados. Frequenta o 1º ano do 1º ciclo de escolaridade com apoio educativo. Necessita de terapia da fala, terapia ocupacional e fisioterapia.

Referenciado à Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital de Santa Maria, aos 9 anos de idade, para esclarecimento de quadro de atraso de desenvolvimento psico-motor, dismorfia e surdez.

No exame objectivo de entrada (Figuras 1 e 2) salienta-se: peso 34 Kg (P75-90), altura 1,31 m (P10-25), perímetro cefálico 54 cm (P75). Face achatada com hipoplasia do andar médio, fendas palpebrais inclinadas para baixo, cicatrizes palpebrais, nariz de base alargada (fractura?), prognatismo, lábio inferior grosso e invertido, palato alto. Voz grave. Pescoço curto. Tórax largo com aumento do diâmetro antero-posterior. Cifose dorsal. Sem organomegalias abdominais. Dificuldade na extensão completa dos cotovelos e joelhos. Segundo dedo da mão esquerda em gatilho (fractura?). Afilamento da extremidade distal dos membros inferiores. Genus valgus. Pés planos.

No exame oftalmológico observou-se hipertelorismo, equilíbrio oculomotor conservado, segmentos anteriores, pupilas e reflexos sem alterações. À fundoscopia, os discos ópticos, vasculatura retiniana, área macular e polo posterior da retina não revelaram alterações.

No exame otorrinolaringológico constatou-se hipoacusia bilateral.

As hipóteses diagnósticas mais prováveis colocadas à entrada foram muco ou oligossacaridose.

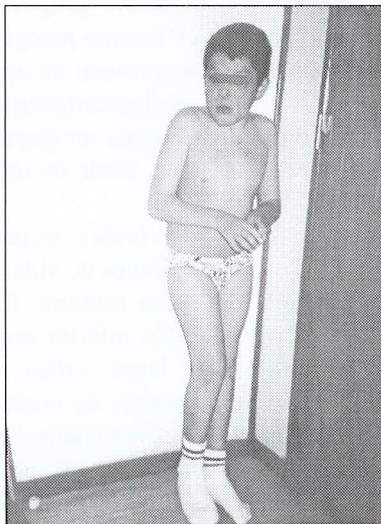


Fig. 1 - Pescoço curto. Tórax largo com aumento do diâmetro antero-posterior. Dificuldade na extensão completa dos cotovelos e joelhos. Afilamento da extremidade distal dos membros inferiores. Genus valgus.

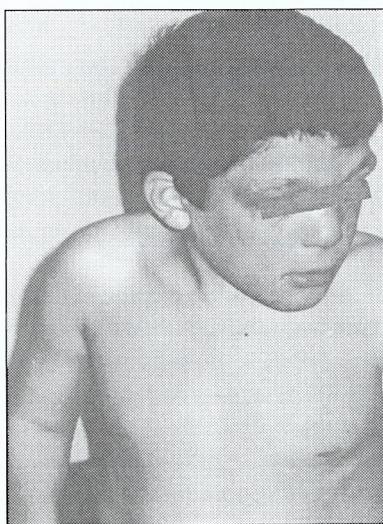


Fig. 2 - Face achatada com hipoplasia do andar médio, cicatrizes palpebrais, nariz de base alargada, prognatismo, lábio inferior grosso e invertido.

Dos exames complementares realizados salienta-se: hemograma completo, ureia, creatinina, glicemia, ionograma, ácido úrico e colesterol total sem alterações; pesquisa de linfócitos vacuolizados no sangue periférico negativa; pesquisa de sulfitos na urina (Sulfitest®) negativa; cariotipo normal para o sexo masculino (46,XY); pesquisa da mutação mais frequente do Síndrome de X-frágil negativa;

ácido siálico (Método de Aminoff) no sangue e urina normais (51,1 mg/dl e 2,7 mg/24 horas respectivamente); hormona paratiroideia normal (39,5 pg/ml); percentagem de transferrina deficiente em carboidratos (CDT) normal (1,9%); xantina urinária 182,5 $\mu\text{mol/gr}$ creatinina (V.R. 9-153) e hipoxantina urinária 213,8 $\mu\text{mol/gr}$ creatinina (V.R. 12-164); cromatografia de aminoácidos (plasma e urina), de ácidos orgânicos e mucopolissacáridos (urina) normais. A cromatografia de oligossacáridos (urina) em camada fina (Método de Humbel) revelou bandas sugestivas de oligossacaridose. O estudo enzimático nos leucócitos e fibroblastos demonstrou graus de actividade da α -Manosidase de 3 nmol/h/mg (V.R. 77-413) e 1 nmol/h/mg (V.R. 57-314), respectivamente.

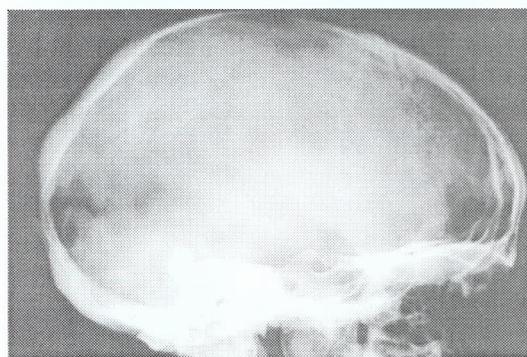


Fig. 3 - Radiografia do crânio: sela turca em forma de "J"

A radiografia do esqueleto revelou sela turca em forma de "J" (Figura 3); platispondilia; aguçamento do bordo anterior do planalto inferior dos corpos vertebrais dorsais

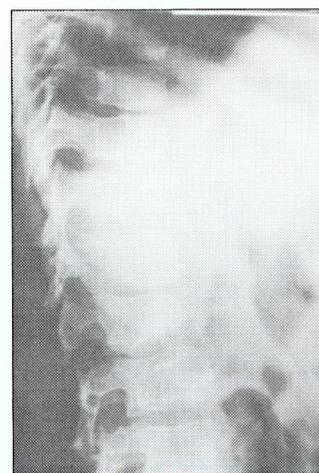


Fig. 4 - Radiografia da coluna: platispondilia; aguçamento do bordo anterior do planalto inferior dos corpos vertebrais dorsais inferiores e lombares superiores; alteração do alinhamento anterior dos corpos vertebrais dorsais inferiores com recuo de dois deles

inferiores e lombares superiores; alteração do alinhamento anterior dos corpos vertebrais dorsais inferiores com recuo de dois deles (Figura 4); ligeiro alargamento dos arcos

costais (Figura 5); discreta deformação em "V" da extremidade distal dos raios e cúbitos; anquilose da articulação interfalângica proximal do 2º dedo da mão esquerda; ligeira irregularidade dos cótilos e tectos acetabulares com afilamento da porção basilar dos íliaos (Figura 6); *genus valgus* bilateral, linhas transversais de maior densidade a nível da metade distal dos fêmures e metade proximal das tíbias; discreta irregularidade dos contornos da superfície articular dos côndilos femorais externos.

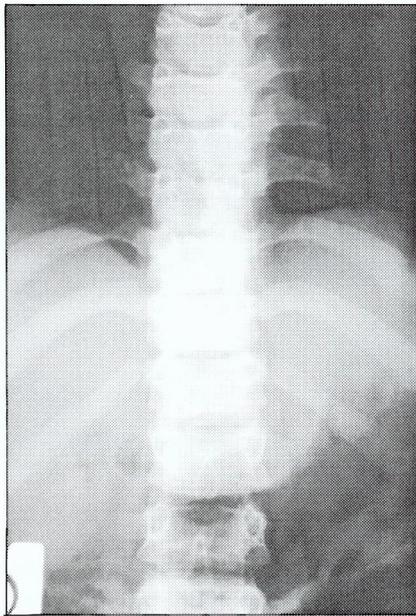


Fig. 5 - Radiografia do tórax: ligeiro alargamento dos arcos costais.



Fig. 6 - Radiografia da bacia: ligeira irregularidade dos cótilos e tectos acetabulares com afilamento da porção basilar dos íliaos.

O ecocardiograma, a tomografia computadorizada crânio-encefálica e a ecografia renal não revelaram alterações.

Discussão

A manosidose é uma oligossacaridose do grupo das doenças de armazenamento lisossomal, cujo diagnóstico é sugerido pelo quadro clínico. Neste grupo, apesar de alguns sinais serem específicos e mesmo patognomônicos, existe com frequência uma sobreposição na apresentação clínica entre as oligo e as mucopolissacaridoses. Por outro lado, o mesmo defeito enzimático pode ser responsável por diferenças na apresentação clínica, idade de início, gravidade e órgãos envolvidos.

No caso descrito, apesar das lesões secundárias aos maus tratos sofridos nos primeiros anos de vida, o fenótipo dismórfico caracterizado por baixa estatura, fâcies grosseiro, base do nariz alargada, lábio inferior grosso, prognatismo, pescoço curto, tórax largo, cifose, e hérnias abdominais são evocativos de doença de armazenamento tipo muco ou oligossacaridose. Outros sinais descritos são macrocefalia, fronte proeminente, má implantação dentária, macroglossia, hiperlordose, abdômen proeminente, membros longos com pés e mãos grandes.

A evolução progressiva, independente de eventos intercorrentes, a consanguinidade dos pais, a hipoacusia bilateral e o atraso do desenvolvimento psicomotor substanciam esta hipótese diagnóstica. A frequência das infecções do tracto respiratório superior é devida a imunodeficiência celular e humoral⁽¹⁴⁾. A hepatoesplenomegalia descrita nesta doença é inconstante e frequentemente regride com a evolução clínica, o que pode explicar a sua inexistência neste caso. As alterações oculares descritas na Manosidose, como opacidades superficiais da córnea e opacidades posteriores do cristalino com padrão de raios de roda,⁽¹⁵⁾ não foram observadas neste doente.

As alterações radiológicas do esqueleto descritas nesta criança, nomeadamente platispondilia, corpos vertebrais com esporão antero-inferior, hipoplasia da região basilar do íliaco, coxa valga e alargamento das costelas são características da disostose multiplex das doenças lisossomais. Outras alterações descritas, mas não observadas neste caso, são o espessamento da abóbada craniana, braquicefalia, obliquidade dos tectos acetabulares, achatamento da epífise femoral superior e trabeculação grosseira dos ossos das mãos e pés com afilamento das extremidades proximais⁽¹⁶⁾.

A ausência de linfócitos vacuolizados no sangue não invalida a existência de uma doença de armazenamento. A normalidade da cromatografia de mucopolissacarídeos na urina eliminou a hipótese de Mucopolissacaridose. O diagnóstico de Manosidose foi confirmado pela excessiva eliminação urinária de manosídeos detectada na cromatografia de oligossacarídeos bem como pela demonstração de deficiência da actividade da α -D-manosidase nos leucócitos e fibroblastos.

Dada a idade tardia do diagnóstico, o doente não foi proposto para transplante de medula, já que nesta fase de evolução não existe evidência que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Bibliografia

1. Thomas GH: Disorders of Glycoprotein Degradation. α -Mannosidosis, β -Mannosidosis, Fucosidosis, And Sialidosis. Ch 140. In Scriver, Beaudet, Valle And Sly, Eds. The Metabolic and Molecular Bases Of Inherited Disease. 8th Ed. Mc Graw Hill 2001; 3507-33.
2. Riise HMF, Berg T, Nilssen O, Romeo G, Tollersrud OK, Ceccherini I. Genomic Structure of the Lysosomal α -Mannosidase Gene (MANB). *Genomica* 1997; 42: 200-7.
3. Nilssen O, Berg T, Riise HMF *et al.*: α -Mannosidosis. Functional Cloning of the Lysosomal α -Mannosidase cDNA and Identification of a Mutation in Two Affected Siblings. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 717-26.
4. Berg T, Riise HMF, Hansen GM *et al.* Spectrum of Mutations in α -Mannosidosis. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 77-88.
5. Öckerman PA. A Generalised Storage Disorder Resembling Hurler's Syndrome. *Lancet* 1967; 2: 239.
6. Matsuura F, Nunez HA, Grabowsky GA, Sweeley CC. Strutral Studies of Urinary Oligosaccharides from Patients with Mannosidosis. *Arch Bioch Bioph* 1981; 207 (2): 337-52.
7. Patlas M, Shapira MY, Nagler A, Sheffer R, Gomori JM. MRI of Mannosidosis. *Neuroradiology* 2001; 43: 941-3.
8. Kjellman B, Gamstorp I, Brun A, Öckerman PA, Palmgreen B. Mannosidosis: A Clinical and Histopathologic Study. *J Pediatr* 1969; 75: 366-73.
9. Vite CH, Megowan JCS, Braund KG *et al.* Histopathology, Electrodiagnostic Testing, and Magnetic Resonance Imaging Show Significant Peripheral and Central Nervous System Myelin Abnormalities in the Cat Model of Alpha-Mannosidosis 2001; 60 (8): 817-28.
10. Walkley SU, Thrall MA, Dobrenis K *et al.* Bone Marrow Transplantation Corrects the Enzyme Defect in Neurons of the Central Nervous System in a Lysosomal Storage Disease. *Proc Natl Acad Sci Usa* 1994; 91: 2970-4.
11. Wall DA, Grange DK, Goulding P *et al.* Bone Marrow Transplantation for the Treatment of α -Mannosidosis. *J Pediatr* 1998; 133: 282-5.
12. Poenaru L, Kaplan L, Dumez J, Dreyfus JC. Evaluation of Possible First Trimestre Prenatal Diagnosis in Lysosomal Diseases by Trophoblast Biopsy. *Pediatr Res* 1991; 18: 1032-4.
13. Cabral A, Amaral R, Portela R *et al.* Manosidose. A Propósito de Um Caso. *Rev Port Pediatr* 1985; 16: 63-70.
14. Malm D, Halvorsen DS, Tranebjaerg L, Sjursen H. Immunodeficiency in Alpha-Mannosidosis: A Matched Case-Control Study on Immunoglobulins, Complement Factors, Receptor Density, Phagocytosis and Intracellular Killing in Leucocytes. *Eur J Pediatr* 2000 Sep; 159 (9): 699-703.
15. Arbisser AI, Murphree AL, Garcia CA, Howell RR. Ocular Findings in Mannosidosis. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 465-71.
16. Spranger J, Geler J, Cantz M. The Radiographic Features of Manosidosis. *Radiology* 1976; 119: 401-7.

Agradecimentos

À Doutora Clara Sá Miranda do Instituto de Genética Médica do Porto (Enzimologia) pela determinação da actividade da α - manosidase nos leucócitos e fibroblastos.

Ao Serviço de Genética do Hospital Santa Maria pela cedência das fotografias do doente.