

Mucopolissacaridose – Experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra

HELENA DRAGO¹, HELENA ESTEVÃO¹, JENI CANHA¹, CLARA MIRANDA²,
HENRIQUETA SANTOS³, LUÍSA DIOGO¹

¹ Hospital Pediátrico de Coimbra

² Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães – Porto

³ Centro de Metabolismos e Genética da Faculdade de Farmácia de Lisboa

Resumo

Apresenta-se a experiência do Hospital Pediátrico de Coimbra relativa a mucopolissacaridose entre 1978 e 1995 (14 casos). Fácies grosseiro, infecções respiratórias de repetição, hepatoesplenomegalia, hérnias e alterações osteoarticulares levaram à suspeita do diagnóstico.

As alterações osteoarticulares mais incapacitantes encontraram-se nos síndromes de Morquio e de Maroteaux-Lamy, sendo discretas no de Sanfilippo. Neste, o atraso do desenvolvimento psicomotor e as alterações do comportamento dominaram o quadro clínico. As complicações otorrinolaringológicas ocorreram em todas as crianças, constituindo um importante factor de morbilidade e mortalidade.

A suspeita do diagnóstico é possível nos primeiros anos de vida na maior parte dos casos, permitindo o aconselhamento genético.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose. Fácies grosseiro, hepatoesplenomegalia, hérnias, disostose multiplex, complicações respiratórias, cardiovasculares, oculares e neurológicas. Aconselhamento genético.

Summary

Hospital Pediátrico de Coimbra's experience in mucopolysaccharidoses between 1978 and 1995 is reported (14 cases). Coarse facies, frequent upper respiratory infections, hepatosplenomegaly, hernia or osteoarticular complaints led to diagnosis in most cases.

The most disturbing osteoarticular involvement was seen in Morquio and Maroteaux-Lamy syndromes, being mild in Sanfilippo cases. In these, development retardation or regression and behavior problems were most important. Otorhinolaryngologic disturbances occurred in every patient and were an important morbidity and mortality factor.

In most cases, it is possible to evoke this diagnosis in the first years of life, which would make genetic advice effective.

Key-words: Mucopolysaccharidose. Coarse facies, hepatosplenomegaly, hernia, disostosis multiplex, respiratory, cardiovascular, ophthalmological and neurological complications. Genetic advice.

Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças hereditárias de transmissão autossómica recessiva, à excepção do síndrome de Hunter (ligado ao cromossoma X). Resultam de um défice enzimático com a consequente acumulação intralissosómica de glicosaminoglicanos (GAGs), mais vulgarmente conhecidos por mucopolissacáridos⁽¹⁻³⁾.

Dado que os GAGs são um componente major do tecido conjuntivo, as MPS caracterizam-se por um envolvimento multissistémico, apresentando muitos aspectos clínicos em comum, embora em grau variável, depen-

dente do défice enzimático em causa e portanto do(s) tipo(s) de GAG(s) acumulado(s). Estão actualmente descritos 6 tipos de MPS: I-VII (o V, inicialmente descrito, não é mais considerado). Fácies grosseiro, complicações respiratórias e cardiovasculares, hepatoesplenomegália, hérnias da parede abdominal e alterações osteoarticulares são típicos. O atraso e/ou regressão mental, a que se associa frequentemente alterações do comportamento é importante sobretudo no síndrome de Hurler, nas formas severas de Hunter e em todos os subtipos de Sanfilippo^(1, 2, 4, 5).

O diagnóstico, sugerido pelas alterações morfológicas características e reforçado pela excreção urinária aumentada de GAGs, deve ser confirmado pelo estudo enzimático^(1, 2).

Pela sua evolução crónica, com agravamento progressivo e inexorável, determinam encurtamento da esperança de vida e uma total incapacidade para o doente e uma enorme sobrecarga familiar e social ⁽⁶⁾.

Uma vez que o diagnóstico pré-natal é seguro, impõe-se a detecção atempada do caso índice ^(1, 2).

Material e Métodos

Foram seleccionados todos os casos de MPS seguidos no Hospital Pediátrico de Coimbra (HP) de 1978 a 1995 (18 anos). Analisaram-se os seguintes parâmetros: distribuição por tipos; idades do início, da primeira observação e do diagnóstico; primeiras manifestações; motivo de consulta; história familiar e evolução.

Resultados

Os 14 casos de MPS (7 do sexo feminino) distribuíram-se pelos seguintes síndromes: Sanfilippo (tipo III) – 5, Maroteaux-Lamy (tipo VI) – 3, Morquio (tipo IV) – 2, Hunter (tipo II) – 2, Hurler (tipo I) – 1 e Sly (tipo VII) – 1. A incidência calculada foi de 1:25000 nascimentos.

Manifestações osteoarticulares (em 5 crianças) e atraso do desenvolvimento psicomotor, sobretudo na área da linguagem (em 4) constituíram os principais motivos de referência ao HP (Quadro 1). A idade da primeira observação foi de 26 meses em média (2.^a semana – 48 meses).

QUADRO 1
Motivo de Referência

Manifestações Osteoarticulares	5
Atraso DPM	4
Hepatomegalia	2
Rinorreia crónica	1
Sopro cardíaco	1
Suspeita de MPS (irmã afectada)	1

A idade média das primeiras manifestações clínicas, deduzida a partir dos dados da história clínica, foi de 15 meses (1.^a semana – 36 meses) (Quadro 2). Apenas nas crianças com os síndromes de Morquio e de Maroteaux-Lamy as manifestações osteoarticulares estavam presentes desde o início.

QUADRO 2
Primeiras manifestações clínicas

Fácies grosseiro	6
Hérnia da parede abdominal	6
Hepatoesplenomegália	5
Osteoarticulares	5
Otorrinolaringológicas	3

A evocação do diagnóstico, pela presença simultânea de outros estigmas, foi feita na primeira observação clínica, à excepção dos casos de Sanfilippo. No único caso de Sanfilippo diagnosticado no 2.^o ano de vida (15 meses), houvera o diagnóstico recente da mesma patologia numa irmã de 7 anos. A criança com síndrome de Sly foi a única com clínica no período neonatal.

A primeira pesquisa de GAGs urinários positiva foi realizada em média aos 42 meses (5 meses – 6.5 anos) e confirmada posteriormente por estudo enzimático em 10 casos. Em 5 doentes a primeira investigação de GAGs urinários fora negativa (2 Morquio, 1 Sanfilippo, 1 Maroteaux-Lamy e 1 Sly).

No quadro 3 resume-se a evolução clínica das 14 crianças até à data da última avaliação. Esta foi realizada em média aos 8.5 anos (2.3 – 15 anos). Duas das crianças faleceram por apneia obstrutiva do sono, aos 8 anos de idade (S. de Hunter e de Maroteaux-Lamy) e uma terceira por choque séptico, aos 15 anos (S. de Sanfilippo).

Aquando da última avaliação, todas as crianças apresentavam macrocefalia. A baixa estatura estava presente nos casos de Hunter, Maroteaux-Lamy e Morquio, apresentando estes últimos nanismo dismórfico acentuado, enquanto as crianças com Sanfilippo eram macrosomáticas (Quadro 4). O fácies grosseiro, presente em todas, variou entre um aspecto quase normal nalguns casos de Sanfilippo e o de gárgula no de Hurler.

Havia opacidade das córneas nas crianças com Maroteaux-Lamy, Morquio e Hurler, apresentando esta última glaucoma e amaurose.

Todas tiveram infecções respiratórias altas de repetição. À excepção das crianças com Sanfilippo e uma com Morquio, todas apresentavam síndrome de apneia obstrutiva do sono. Seis tinham défice auditivo, não tendo sido possível realizar estudos electrofisiológicos em 3 por falta de colaboração.

No síndrome de Hurler havia sobretudo um envolvimento valvular aórtico, enquanto que no de Morquio e Maroteaux-Lamy predominava a lesão da válvula mitral.

QUADRO 3
Manifestações clínicas

Alterações Oculares (4 / 14)	Opacidade da córnea - 4 Glaucoma - 2 Amaurose - 1
Manifestações Otorrinolaringológicas (14 / 14)	Infecções altas de repetição - 14 Apneias - 9 Diminuição da acuidade auditiva - 6
Manifestações Cardiovasculares (7 / 14)	Espessamento do miocárdio - 5 Doença valvular - 4 Insuficiência cardíaca - 2
Hepatoesplenomegalia / Hérnia (12 / 14)	Hepatoesplenomegalia - 12 Hérnia Umbilical - 10
Manifestações Osteoarticulares (14 / 14)	Ligeiras - 6 Moderadas - 2 Graves - 6
Atraso / Regressão Intelectual (9 / 14)	Ligeiro / Moderado - 5 Grave - 4
Alterações do Comportamento (6 / 14)	Hiperactividade - 6 Insónia - 2

QUADRO 4
Crescimento estatural

Percentil << 5	Hunter, Morquio, Maroteaux-Lamy
Percentil < 50	Hurler, Sly
Percentil > 75	Sanfilippo

Todas tinham sinais radiológicos de disostose multi-plex (Figura 1). As complicações osteoarticulares mais incapacitantes encontravam-se nos síndromes de Morquio e de Maroteaux-Lamy (Figura 2).

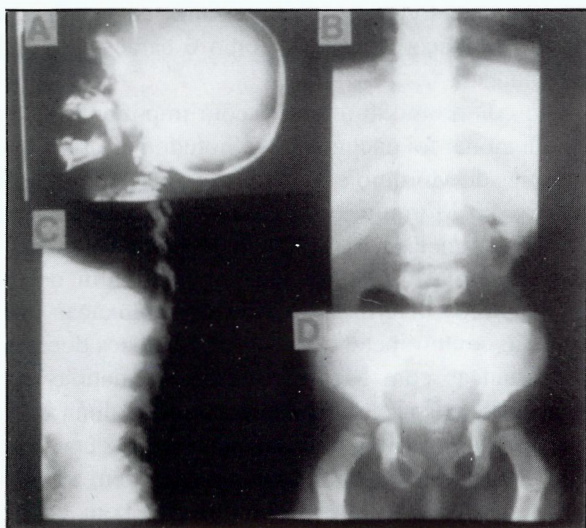


FIG. 1 – A) espessamento da calote; alargamento da sela turca em «sapato»; órbitas pouco profundas (MPS VI); B e C) costelas em «remo»; corpos vertebrais ovóides (MPS III); D) hipoplasia acetabular; anel pélvico estreitado (MPS I).

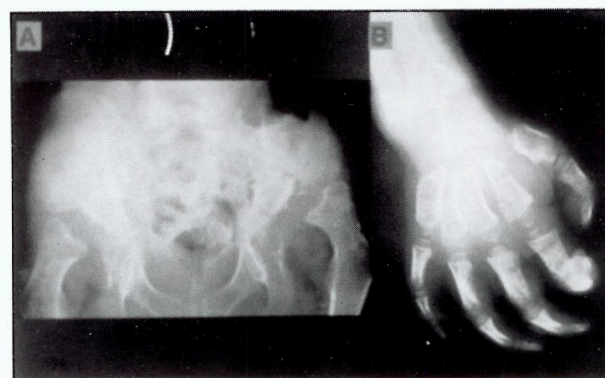


FIG. 2 – A) acentuada irregularidade da epífise proximal dos fémures e displasia acetabular marcada; anel pélvico em «taça de vinho» (MPS VI) B); braquidactilia com falanges trapezoidais; afilamento proximal dos metacárpicos; mão em «garra» (MPS VI).

O atraso / regressão intelectual, presente nos casos de Hurler, Hunter e Sanfilippo, foi notado entre o 2.º e 6.º ano de vida, sendo mais evidente na área da linguagem. As alterações do comportamento (hiperactividade, agitação com auto e hetero-agressão e distúrbios do sono), refractárias à terapêutica psicofarmacológica, estavam presentes nalguns casos de Hunter e Sanfilippo.

Das 5 crianças em idade escolar, 3 (2 Morquio e 1 Maroteaux-Lamy) frequentavam a escola normal com razoável rendimento, ao contrário das outras 2 (Hunter e Sanfilippo).

Estes doentes têm sido seguidos simultaneamente em várias consultas no HP. Onze foram submetidas a várias intervenções cirúrgicas (Quadro 5). Os portadores de síndrome de Morquio sofreram intervenção ortopédica por luxação atlanto-axoideia: um deles apresentava já atrofia bulbo-medular com necessidade de apoio ventilatório. Actualmente duas crianças beneficiam de apoio ventilatório nocturno, no domicílio (um síndrome de Morquio de 15 anos e um S. de Hunter de 9 anos).

QUADRO 5

Intervenções cirúrgicas	N.º Crianças - 11
Otorrinolaringológicas	7
Herniorrafia inguinal	4
Estomatologia	3
Ortopédicas	2
Derivação ventrículo-peritoneal	1

Em 4 das 13 famílias existia consanguinidade e, em outras 2, outro caso de MPS (1 irmã e 1 tio). O estudo familiar foi feito em 8, com vista ao diagnóstico pré-natal. Houve uma gravidez normal numa família com Maroteaux-Lamy.

Discussão

A incidência calculada, com base no número de casos conhecidos e de nascimentos na área de influência do HP no mesmo período, é sobreponível à da literatura (7).

Apesar de pequena, a presente série contém representantes de todos os grandes grupos de MPS. De notar que o único caso de Hurler representa o fenótipo mais grave da MPS I. Dentro deste tipo de MPS há um grande espectro clínico de gravidade, até às formas menos acentuadas conhecidas como síndrome de Scheie e cuja distinção é apenas clínica (1, 2, 8).

As manifestações clínicas nas MPS surgem habitualmente nos primeiros anos de vida e logo que presentes permitem a evocação do diagnóstico, à excepção do síndrome de Sanfilippo. Neste é conhecida a discrepância entre o envolvimento do sistema nervoso central e a pobreza dos estigmas somáticos, contribuindo para o atraso no diagnóstico, o que permitiu neste grupo o nascimento de um segundo filho afectado. Deve suspeitar-se de MPS III em todas as crianças com atraso / regressão do desenvolvimento psicomotor, sobretudo quando se associa macrossomia e macrocefalia com alterações radio-

lógicas sugestivas, mesmo que o fâcies não seja grosseiro nem exista hepatomegália (1-3, 5).

O síndrome de Sly, a mais rara das MPS, pode manifestar-se no período neonatal, tal como no nosso caso (9, 10).

A presença de falsos negativos na primeira investigação de GAGs urinários contribuiu para o atraso do diagnóstico em vários casos. É conhecido que o estudo dos GAGs urinários pode ser negativo principalmente nos síndromes de Sanfilippo e de Morquio. O estudo em amostra de urina colhida no período das 10 às 18 horas, altura em que a excreção é máxima, em 2 dias consecutivos, poderia aumentar a sua sensibilidade (Whitman – comunicação pessoal).

Nos primeiros anos da nossa experiência a confirmação do diagnóstico clínico limitava-se ao estudo dos GAGs urinários, por não estar ainda desenvolvido o estudo laboratorial destas patologias no nosso país (8). Actualmente, é possível oferecer a estas famílias não só a confirmação enzimática como o diagnóstico pré-natal.

Perante uma forte suspeita clínica deve-se por um lado, alertar os pais da possibilidade de uma doença hereditária e por outro, avançar com os estudos enzimáticos (em leucócitos e fibroblastos), necessário ao aconselhamento genético.

Os dismorfismos apresentados pelos nossos casos, bem como a sua evolução clínica, são sobreponíveis aos referidos na literatura, sendo mais marcados no síndrome de Hurler e menos evidentes no Sanfilippo (5, 8, 11). As manifestações oculares, cardiovasculares, osteoarticulares, otorrinolaringológicas e o atraso mental constituem importantes factores de morbilidade (1-3, 12, 13). Nos casos em que se verificou maior regressão intelectual (2 Sanfilippo e 1 Hunter), as alterações do comportamento associadas (hiperactividade, agressividade) caracterizaram-se pela sua fármaco-resistência como é característico desta patologia (4, 14, 15).

Um compromisso articular com importante incapacidade funcional foi encontrado sobretudo nas crianças com síndromes de Morquio e Maroteaux-Lamy, como é conhecido (1-3). No Morquio a presença de displasia espondilopifisária, associada à laxidão ligamentar (presente unicamente neste síndrome e em contraste com os outros tipos de MPS) determina o risco de subluxação atlanto-axoideia, comprometendo a sobrevida destes doentes (1-3). As 2 crianças com Morquio foram submetidas a intervenção ortopédica para estabilização da coluna cervical. A cifose dorso-lombar por achatamento do corpo vertebral com esporão antero-inferior (vértebra em anzol) com ou sem retrolistese é uma complicação bem conhecida das MPS e foi o motivo de consulta de uma das crianças com S. de Morquio (Quadro 1). No S. de Sanfilippo os corpos vertebrais adquirem frequentemente uma forma ovóide (Figura 1) (8).

A obstrução respiratória alta é um importante factor de morbidade e de mortalidade nesta patologia, tendo constituído a causa de morte em 2 crianças. Para o quadro de apneia obstrutiva do sono, que surge na maioria das MPS, contribuem a macroglossia, o estreitamento das vias aéreas superiores e a hipertrofia adenoamigdalina ⁽¹⁶⁾. Em todos os casos submetidos a adenomigdalectomia houve uma melhoria franca, embora transitória, da permeabilidade das vias aéreas, que contribuiu para uma real melhoria da qualidade de vida. Actualmente, 2 crianças têm apoio ventilatório domiciliário durante o sono: 1 de 15 anos com S. Morquio e outra com S. Hunter de 9 anos. Ambas apresentam um quadro de apneia obstrutiva do sono e na primeira havia ainda associação de lesão sequelar bulbomedular. O apoio ventilatório nocturno permitiu resolver a hipoxémia e hipercápnia crónicas, com melhoria significativa do comportamento e diminuição importante das infecções respiratórias.

Apesar de alguns resultados promissores do tratamento enzimático e génico, as MPS são ainda hoje doenças de prognóstico muito sombrio. O transplante de medula óssea, que tem sido realizado sobretudo em doentes com Hurler, foi até agora a única intervenção com resultados clínicos. Quando bem sucedido, melhorou a doença somática à excepção das manifestações ósseas, mas o prognóstico neurológico manteve-se muito variável. Dado o seu elevado risco de mortalidade e morbidade, esta abordagem terapêutica deve ser ainda considerada experimental, a realizar no âmbito de estudos multicêntricos ⁽¹⁾.

As MPS levam na maior parte dos casos a uma diminuição acentuada da esperança e mais importante, da qualidade de vida. Embora o tratamento de suporte possa minorar o sofrimento destas famílias, a única medida interventiva eficaz consiste no planeamento familiar com diagnóstico pré-natal, que só poderá ser efectuado após o diagnóstico atempado do caso índice ^(1, 2).

BIBLIOGRAFIA

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Beaudet AL, Stryver CR, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill 1995; 2465-94.
2. Matalon RH. Metabolic Diseases. In: Behrman RE, eds. Textbook of pediatrics. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1992; 372-7.
3. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995; 72: 263-7.
4. Cleary MA, Wraith JE. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child* 1993; 69: 403-6.
5. Cabral A, Tasso T, Portela R, et al. Síndrome de Sanfilippo – a propósito de 15 casos. *Rev Porto Pediatr* 1987; 18: 233-42.
6. Martins MI, Fonseca MH. Repercussões psico-sociais na criança com mucopolissacaridose. *Acta Médica Portuguesa* 1992; 5: 329-34.
7. Beaudet AL, Stryver CR, Sly WS, Valle D. Genetics Biochemistry and Molecular Basis of Variant Human Phenotypes. In: Beaudet AL, Stryver CR, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill 1995: 53-118.
8. Tasso T, Cabral A, Portela R, et al. Mucopolissacaridoses. *Rev Port Pediatr* n.º Extraordinário dedicado aos Trabalhos do Centro de Metabolismo e Genética 1979; 124-51.
9. Lee JES, Falk RE, Ng WG, et al. β -Glucuronidase deficiency. *AJDC* 1985; 139: 57-9.
10. Tasso T, Portela R, Cabral A, et al. Mucopolissacaridose tipo VII – Doença de Sly. *Rev Port Pediatr* 1991; 22: 267-70.
11. Tasso T, Portela R, Cabral A, et al. Mucopolissacaridoses. *Rev Ortop y Traumatol* 1979; 5P: IB: 2: 233-42.
12. Scheie HG, Hambrick GW, Barnes LA. A newly diagnosed forme fruste of Hurler's disease (gargoylism). *Am J Ophthalmol* 1962; 53: 753-69.
13. Wraith JE, Alani SM. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Arch Dis Child* 1990; 65: 962-3.
14. Young ID, Harper PS. Psychosocial problems in Hunter's syndrome. *Child Care-Health – Dev* 1981; 7: 201-9.
15. Nediffer EK. Developmental and degenerative patterns associated with cognitive, behavioural and motor difficulties in the Sanfilippo Syndrome: an epidemiological study. *J Ment Defic Res* 1984; 27: 185-203.
16. Carrol JL, Louhlin GM. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Infants and Children: Clinical Features and Pathophysiology. In: Ferber R, Kryger M, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine in the Child. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1995; 163-91.

Correspondência: Luísa Diogo
Hospital Pediátrico
3000 Coimbra
Telef.: 039-48 03 00
Fax: 039-71 72 16