

Mucopolissacaridose Tipo VII Forma Neonatal (Caso Clínico)

ANA DIAS ALVES, PAULA VIEIRA, PEDRO LÓIO, MARIA DOS ANJOS BISPO, J. M. PALMINHA

*Unidade de Neonatologia / Serviço de Pediatria
Hospital São Francisco de Xavier (H.S.F.X.)*

Resumo

A Mucopolissacaridose tipo VII foi descrita pela primeira vez em 1973. Desde então foram publicados sete casos da sua forma neonatal. Os autores apresentam um caso clínico de um recém-nascido com hidropsis fetal. É o primeiro filho de um casal jovem, não consanguíneo. Às 30 semanas de gestação fez-se o diagnóstico pré-natal de hidropsis fetal, tendo-se procedido a cesariana electiva às 34 semanas. O recém-nascido tinha anasarca com ascite grave, marcada diminuição dos movimentos espontâneos, fáceis grosseira e hepatoesplenomegália. Não tinha opacidade da córnea nem lesões ósseas. O esfregaço de sangue periférico mostrou inclusões metacromáticas no citoplasma de leucócitos e plaquetas. A cromatografia detectou sulfatos de heparano e de dermatano na urina. A deficiência de β -glucuronidase no sangue confirmou o diagnóstico.

O aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal, são actualmente os únicos meios disponíveis para diminuir a incidência desta doença. Concluímos salientando a importância de se averiguar uma etiologia metabólica após a exclusão das causas major de hidropsis fetal.

Palavras-chave: hidropsis fetal, mucopolissacaridose tipo VII, deficiência de β -glucuronidase.

Summary

The mucopolysaccharidose VII was first described in 1973. Since then a severe neonatal form of this illness have been reported in only seven patients. The authors report a case of beta-glucuronidase deficiency presenting as a nonimmune hydropsis fetal. The diagnosis was made at 30 weeks of gestation. Parents were not consanguineous and it was the first child of the couple. At 34 weeks of gestation, a severe ascites required a delivery by cesarean section. The newborn had hydropsis fetal with severe ascites, hypotonia, coarse facial features and mild hepatosplenomegaly. Corneal clouding and skeletal abnormalitis were absent. The peripheral blood smears showed granulocytes and platelets with striking metachromatic granules. Dermatan and heparan sulfates were excreted in urine. The beta-glucuronidase deficiency in the blood gave the diagnosis.

Genetic counselling and prenatal diagnosis were offered to this couple.

We conclude that it is to great importance to verify the presence of metabolic disease whenever the major causes of hydropsis fetal have been excluded.

Key-words: hydropsis fetal, mucopolisaccharidosis type VII, β -glucuronidase deficiency.

Introdução

O primeiro caso de Mucopolissacaridose tipo VII foi descrito em 1973 por Sly e outros ⁽¹⁾. Até à actualidade foram publicados menos de 25 casos desta doença ⁽²⁾.

A Mucopolissacaridose tipo VII é uma doença metabólica hereditária de transmissão autossómica recessiva que se caracteriza pela deficiência de β -glucuronidase, enzima lisossómica necessária ao catabolismo dos glicosaminoglicanos. Na ausência desta enzima os sulfatos de heparano, dermatano e condroitina acumulam-se nos lisossomas e são eventualmente excretados na urina.

Foram identificados 3 fenótipos distintos de Mucopolissacaridose tipo VII: neonatal, precoce e tardio. A forma neonatal é rara, estando actualmente descritos apenas 7 casos clínicos ⁽³⁻⁷⁾. É a forma mais grave pois cursa com hidropsis fetal e disostose múltipla, para além de outras manifestações clínicas

comuns às doenças de armazenamento lisossómico. Na forma precoce, o quadro clínico inicia-se geralmente antes dos 4 anos e caracteriza-se por atraso do desenvolvimento, hepatoesplenomegália e displasia esquelética. Pode também haver opacidade da córnea. A forma tardia tem início após os 4 anos, evolui com alterações esqueléticas mínimas mas sem atraso do desenvolvimento ou opacidade da córnea. Esta grande variabilidade de manifestações clínicas para uma única deficiência enzimática pode ser explicada pela existência de alelismo múltiplo ⁽²⁾.

Nestes doentes é frequente encontrar no esfregaço de sangue periférico granulações metacromáticas a vacúolos no citoplasma dos leucócitos e, por vezes, das plaquetas. A cromatografia dos mucopolissacáridos na urina mostra sulfatos de heparano e dermatano. O doseamento da β -glucuronidase no sangue encontra-se diminuído ^(2, 8).

Não existe actualmente nenhuma terapêutica eficaz para esta doença, embora estejam em estudo o transplante de células de medula óssea e a transferência genética com retrovírus ^(2, 9). O diagnóstico pré-natal é possível numa fase precoce por cordocentese e/ou amniocentese ⁽²⁾.

Caso Clínico

C.S.N., sexo feminino, internada na Unidade de Neonatologia do H.S.F.X. logo após o nascimento por hidropsis fetal. É a primeira filha de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos e sem doenças de carácter hereditário. O grupo de sangue da mãe é O Rh positivo. A gravidez foi vigiada e sem intercorrências até às 22 semanas. Nessa altura foi feito o diagnóstico ecográfico de ascite fetal tendo a mãe sido internada no Serviço de Obstetrícia do Hospital Distrital de Faro. Às 30 semanas foi detectado hidrâmnios moderado e anasarca fetal o que motivou a transferência para o H.S.F.X.. Neste hospital foi efectuada cordocentese para estudo do cariótipo que afastou a hipótese de cromossomopatia. O cardiocograma não mostrou alterações. A ecografia cardíaca fetal realizada no Hospital de Santa Cruz revelou coração de estrutura e função ventricular normais, sem evidência de arritmia ou derrame pericárdico. Às 34 semanas de gestação procedeu-se a cesariana electiva por progressão da anasarca fetal. O líquido amniótico tinha mecónio espesso. O Índice de Apgar ao 1.º minuto foi de 3, ao 5.º minuto de 6 e ao 10.º minuto de 8, tendo necessitado de manobras de reanimação. Somatometria: peso-3268 gramas (>p90), comprimento-49 cm (P=90), perímetro craniano-30,5 cm (P>10<25) e perímetro abdominal-41 cm. Grupo de sangue: A Rh positivo, Coombs directo negativo. Ao exame objectivo tinha anasarca com ascite abundante, marcada diminuição dos movimentos espontâneos, fácies grosseira, taquipneia, hepatomegália (4 cm abaixo do rebordo costal direito) e esplenomegália (2 cm abaixo do rebordo costal esquerdo) (Fig. 1). Na auscultação cardíaca encontram-se sons puros, sem arritmia ou sopros. Dos exames laboratoriais realizados, o hemograma, o estudo das funções hepática e renal e o proteinograma, apresentaram valores normais. O esfregaço de sangue periférico mostrou inclusões metacromáticas e vacúolos no citoplasma de neutrófilos e plaquetas (Fig. 2). O estudo bacteriológico do sangue, liquor e urina bem como as serologias para o Parvovírus B19, grupo TORCH e VDRL foram negativos. O estudo cromossómico revelou 46XX.



FIG. 1 – Ao 15.º dia de vida evidencia-se a fácies grosseira e a ascite abundante.

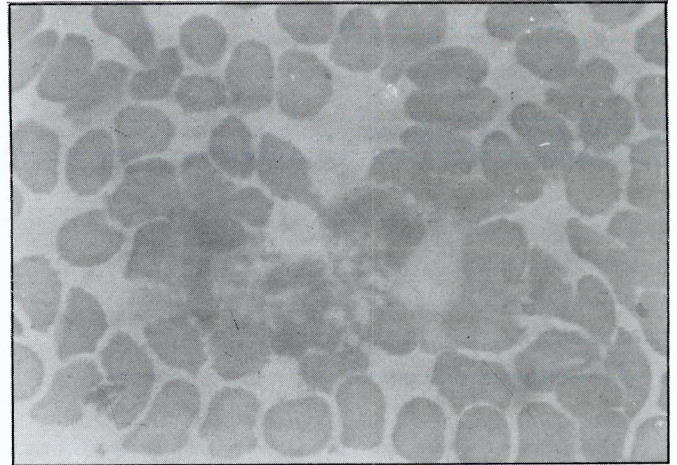


FIG. 2 – O esfregaço de sangue periférico mostra vacúolos e inclusões metacromáticas no citoplasma de leucócitos e plaquetas.

A presença de fácies grosseira, anasarca e hepatoesplenomegália associada a inclusões metacromáticas e vacúolos no citoplasma dos neutrófilos e plaquetas, fizeram pensar numa doença metabólica: a Mucopolissacaridose tipo VII, a Sialidose tipo II e com menor probabilidade, a Gangliosidase GM1 ou a Galactosialidose.

Com o objectivo de esclarecer o diagnóstico efectuaram-se doseamentos de ácido siálico no sangue e urina e de α -neuraminidase no sangue que foram normais. A cromatografia dos oligossacáridos urinários foi normal e a dos mucopolissacáridos revelou sulfatos de heparano e de dermatano. O diagnóstico confirmou-se pelo doseamento da β -glucuronidase no soro que mostrou uma actividade de 7,0% relativamente ao testemunho (25,4 e 360 nM/mg/h respectivamente). A radiografia do esqueleto não evidenciou envolvimento ósseo e o exame oftalmológico foi normal.

Durante o internamento esteve 3 dias sob ventilação de suporte por dificuldade respiratória relacionada com a ascite. Prescreveu-se hidroclorotiazida e espirolactona durante 13 dias, tendo a anasarca diminuído.

Posteriormente, os pais efectuaram também o doseamento de β -glucuronidase no sangue: à mãe correspondeu uma actividade da enzima de 29,5% relativamente ao controle (106/360 nM/mg/h) e ao pai o equivalente a 60% (216/360 nM/mg/h).

A criança teve alta ao 53.º dia de internamento e os seus pais foram encaminhados para a consulta de aconselhamento genético.

Discussão

A presença de hidropsis fetal obrigou à pesquisa da sua etiologia. Para esta contribuem a patologia cardíaca (20%), as cromossomopatias (10%), a anemia crónica (10%), a infecção intra-uterina (8%) e a doença renal (5%). Contudo, a etiologia idiopática é ainda responsável por 20% das causas de hidropsis fetal⁽¹⁰⁾. A causa imune com grande importância no passado,

é actualmente rara. No presente caso clínico, o facto de não haver incompatibilidade Rh e o Coombs directo ter sido negativo, excluiu a etiologia imune. Das doenças infecciosas aquelas que poderiam ser responsáveis por hidropsis fetalís seriam as infecções do grupo TORCH, a sífilis congénita e a infecção por Parvovírus B19. As serologias efectuadas eliminaram esta hipótese. A possibilidade de se tratar de cromossomopatia foi afastada pelo cariótipo. O estudo da função renal e a ecografia abdominal colocaram de parte a hipótese de se tratar de uma doença renal. A causa cardíaca foi eliminada após observação cardiológica e realização de exames complementares (monitorização electrocardiográfica e ecografia cardíaca). Após a exclusão das causas mais frequentes, perante um recém-nascido com hidropsis fetalís, fácies grosseira e hepatoesplenomegália e observando-se no esfregaço de sangue periférico granulações e vacúolos nos neutrófilos e plaquetas, deve considerar-se como hipótese de diagnóstico mais provável a de doença metabólica. A Mucopolissacaridose tipo VII e a Sialidose tipo II são doenças metabólicas que podem ter apresentação neonatal e granulações metacromáticas nos leucócitos ⁽⁸⁾.

O doseamento de β -glucuronidase no sangue, com valor de 7,0% em relação ao testemunho, confirmou o diagnóstico de Mucopolissacaridose tipo VII. Os doseamentos de β -glucuronidase efectuados aos pais corresponderam a 29,5% na mãe e 60% no pai. Se o valor materno não oferece dúvida quanto à sua heterozigotia, o valor encontrado no pai, embora possa ser observado em indivíduos sãos, foi também interpretado como heterozigótico, atendendo ao diagnóstico de Mucopolissacaridose tipo VII no recém-nascido.

O facto de não haver achados radiológicos nem opacidade da córnea poderá estar relacionado com a precocidade do diagnóstico.

O prognóstico desta criança é reservado por se tratar de uma forma neonatal.

O aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal são hoje a única arma de que dispomos para evitar a ocorrência de uma doença tão grave como pode ser a Mucopolissacaridose tipo VII.

BIBLIOGRAFIA

1. Sly WS, Quintar BA, MacAlister WH, Romain DL. β -glucuronidase deficiency: Report of clinical, radiologic and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr* 1973; 82: 249-257.
2. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scoriner CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease 1995; 2465-94.
3. Tasso T, Portela R, Aguinaldo C, Eusébio F, Levy ML, Fonseca Z, Santos HM. Mucopolissacaridose tipo VII. *Rev Port Pediatr* 1991; 22: 267-270.
4. Nelson A, Peterson L, Frampton B, Sly WS. Mucopolyccharidosis type VII (beta-glucuronidase deficiency) presenting as nonimmune hydrops fetalís. *J Pediatr* 1982; 101: 574.
5. Irani D, Kim HS, El-Hibri H, Dutton RV, Beudet A, Armstrong D. Post mortem observations on beta-glucuronidase deficiency presenting as hydrops fetalís. *Ann Neurol*, 1983; 14: 486.
6. Kagie MJ, Kleijer WJ, Huijman JGM, Maaswinkelmooy P, Kanhai HHH. Beta-glucuronidase deficiency as a cause of fetal hydrops, 1992; 42: 693.
7. Stangenberg M, Lingman G, Roberts G, Ozand P. Mucopolysaccharidosis VII as cause of fetal hydrops in early pregnancy. *Am J Med Genet*, 1992; 15: 142.
8. Chisolm JJ, Coates PM, Cortner JA, Howell RR, Hug G, Matalon RH, Moser HY, Rezvani I, Sperling MA, Stanley CA, Tershakovec AM. Metabolic diseases. In Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Vaughan VC. Textbook of pediatrics, W.B. Saunders Company 1992: 372-77.
9. Bou-Gharios G, Adams G, Pace P, Warden P, Olsen I. Correction of a lysosomal deficiency by contact-mediated enzyme transfer after bone marrow transplantation. *Transplantation*, 1993; 56: 991-6.
10. Cloherty JP. Neonatal hyperbilirubinemia. In *Manual of Neonatal Care*, 1991; 15: 325-7.

AGRADECIMENTOS

- Dr. Aguinaldo Cabral, Dra. Teresa Tasso e Dra. Filomena Eusébio (Unidade de doenças metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria)
- Professora Dra. Henriqueta Marques Santos (Faculdade de Farmácia de Lisboa)
- Dr. Valdemar Teixeira (Serviço de Patologia Clínica do H.S.F.X.)

Correspondência: Ana Dias Alves
Unidade Neonatologia / Serviço Pediatria
Hospital de S. Francisco Xavier
1400 Lisboa