

**ANA CAROLINA DE PAULA**

**História natural de pacientes com mucopolissacaridoses**

Dissertação apresentada à  
Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências

Área de concentração: Pediatria  
Orientadora: Chong Ae Kim

São Paulo

2006

### *Dedicatória*

*Aos meus pais, Manoel e Vera, por terem me ensinado que a honestidade, a simplicidade, a dedicação e o amor ao próximo correspondem às principais virtudes de uma pessoa.*

## AGRADECIMENTOS

À Dra. Chong Ae Kim, pela orientação, oportunidade e confiança.

Ao Dr. Ciro J. Bertoli e à Dra. Sônia Guinsburg, pelo incentivo e apoio.

Às Dras. Lílian M. J. Albano e Débora R. Bertola, pelos ensinamentos.

Ao Dr. Roberto Giugliani, à Dra. Ida V. D. Schwartz e à Rede MPS Brasil, pela realização dos exames específicos, orientação no manejo dos pacientes e referências bibliográficas.

À Dra. Carmem Bonfim, pelas referências bibliográficas sobre a experiência brasileira no transplante de medula óssea,

À equipe multidisciplinar, que muito colaborou nesses quatro anos:

- Dr. Luiz Antonio N. de Oliveira e Dr. Marcelo Valente - Radiologia;
- Dra. Gabriela N. Leal - Cardiologia;
- Dra. Vera H. Koch e Dra. Erika A. Furusawa - Nefrologia;
- Dra. Silvia M. M. Barbosa - Dor e Cuidados Paliativos;
- Dra. Gilda Porta - Hepatologia;
- Dra. Ana Carolina G. M. dos Santos - Odontologia Hospitalar;
- Dr. Gustavo A. Moreira, Dra. Beatriz N. Barbisan e Dra. Márcia Pradella-Hallinan - Instituto do Sono do Hospital São Paulo;
- Dra. Ana Paula F. F. Dualibi - Otorrinolaringologia do Hospital São Paulo;
- Aos atuais e antigos estagiários da Genética: Dra. Claudia R. L. Silva, Dr. Thomaz Delboni e Marília Borges;
- Dra. Vera G. Levyman;
- Aos médicos e residentes do SCUT, da UTI e da enfermagem de especialidades;
- Às fisioterapeutas;
- Às assistentes sociais;
- À equipe de enfermagem do Hospital-Dia;
- À equipe de telefonistas, marcação de exames e consultas.

**Com vocês aprendi que a união faz a força, e que a força resulta em vitórias!**

Aos responsáveis legais dos pacientes, pela confiança e credibilidade.

Aos pacientes, eu agradeço, pelo constante afeto recebido.

À Sra. Mariza U. Yoshikawa e demais funcionários da biblioteca, pela busca de artigos científicos e orientações técnicas.

À Profa. Elizabeth Magalhães, pelo apoio técnico.

Ao Francisco A. S. Querido, pelo auxílio técnico e co-autoria afetiva.

À Dra. Maria Inês P. Nantes e Dr. Sérgio L. Nascimento, pelo acolhimento e amizade.

Aos meus queridos irmãos (Maria Cristina de Paula Bruno e Manoel José de Paula Filho) e minhas amigas (Cíntia Angeli de Lima, Maria Cecília V. Alvarenga e Mércia M. M. Facó), pela ajuda sentimental.

## **NORMATIZAÇÃO ADOTADA**

Esta tese está de acordo com:

Referências: Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva da Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura e títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Definição.....	2
1.2. Breve histórico .....	2
1.3. Etiologia.....	3
1.4. Classificação .....	5
1.5. Herança .....	6
1.6. Incidência .....	6
1.7. Achados clínicos.....	7
1.8. Diagnóstico .....	19
1.9. Tratamento .....	24
1.10. Rede MPS Brasil .....	40
2. OBJETIVOS.....	42
3. MÉTODOS.....	44
3.1. Casuística.....	45
3.2. Métodos.....	45
4. RESULTADOS.....	50
5. DISCUSSÃO.....	63
6. CONCLUSÕES.....	99
7. ANEXOS.....	103
8. REFERÊNCIAS .....	119

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>a</b>	anos
<b>AH</b>	ácido hialurônico
<b>CPAP</b>	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
<b>CS</b>	condroitin sulfato
<b>DS</b>	dermatan sulfato
<b>DNPM</b>	desenvolvimento neuropsicomotor
<b>GAGs</b>	glicosaminoglicanos
<b>HS</b>	heparan sulfato
<b>IAH</b>	índice de apnéia e hipopnéia
<b>IOT</b>	intubação orotraqueal
<b>HAS</b>	hipertensão arterial sistêmica
<b>HP</b>	hipertensão pulmonar
<b>MPS I</b>	mucopolissacaridose do tipo I
<b>MPS I-H</b>	forma grave da MPS I (síndrome de Hurler)
<b>MPS I-HS</b>	forma intermediária da MPS I (síndrome de Hurler-Scheie)
<b>MPS I-S</b>	forma leve da MPS I (síndrome Scheie)
<b>MPS II</b>	mucopolissacaridose do tipo II (síndrome de Hunter)
<b>MPS III</b>	mucopolissacaridose do tipo III (síndrome de Sanfilippo)
<b>MPS IV</b>	mucopolissacaridose do tipo IV (síndrome de Morquio)
<b>MPS VI</b>	mucopolissacaridose do tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy)
<b>MPS VII</b>	mucopolissacaridose do tipo VII (síndrome de Sly)
<b>MPS IX</b>	mucopolissacaridose do tipo IX
<b>m</b>	meses
<b>QS</b>	queratan sulfato
<b>SAOS</b>	síndrome de apnéia obstrutiva do sono
<b>SatO<sub>2</sub></b>	saturação arterial de oxigênio
<b>NadirSaO<sub>2</sub></b>	saturação de oxigênio da hemoglobina mínima
<b>SNC</b>	sistema nervoso central
<b>TER</b>	terapia de reposição enzimática
<b>TC</b>	tomografia computadorizada
<b>TMO</b>	transplante de medula óssea
<b>UTI</b>	Unidade de Tratamento Intensivo
<b>VA</b>	válvula aórtica
<b>VE</b>	ventrículo esquerdo
<b>VM</b>	válvula mitral
<b>VP</b>	válvula pulmonar
<b>VT</b>	válvula tricúspide

## LISTA DE SIGLAS

<b>HCFMUSP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>ICr</b>	Instituto da Criança
<b>FDA</b>	<i>US Food and Drug Administration</i>
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>%</b>	porcentagem
<b>&gt;</b>	maior
<b>&lt;</b>	menor
<b>≥</b>	maior igual
<b>≤</b>	menor igual

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Classificação das MPSs segundo a deficiência enzimática e a excreção urinária dos GAGs .....5
<b>Tabela 2</b>	Disostose múltipla: achados radiológicos típicos das MPSs.....20
<b>Tabela 3</b>	Queixa principal referida pelos familiares dos pacientes com diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes)...54
<b>Tabela 4</b>	Variação e média da idade da detecção da queixa principal pelos familiares e do diagnóstico médico nos diferentes tipos de MPS .....54
<b>Tabela 5</b>	Achados clínicos nos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes).....56
<b>Tabela 6</b>	Resultados dos exames de triagem urinária nos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes).....57
<b>Tabela 7</b>	Principais achados radiológicos nos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes).....58
<b>Tabela 8</b>	Principais achados no ultra-som abdominal, no ecocardiograma, na oximetria, na polissonografia e na TC de crânio dos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes)...59
<b>Tabela 9</b>	Principais complicações clínicas nos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes).....60
<b>Tabela 10</b>	Motivos das internações hospitalares em enfermaria e UTI nos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes)...61
<b>Tabela 11</b>	Principais procedimentos cirúrgicos realizados nos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes) .....62



## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b>	Incidência brasileira de pacientes portadores de mucopolissacaridoses (1982-2001).....	6
<b>Gráfico 2</b>	Total de pacientes estudados no presente trabalho, de acordo com o tipo de MPS.....	51
<b>Gráfico 3</b>	Encaminhamento dos pacientes com MPS para a Unidade de Genética, de acordo com as especialistas médicas .....	55
<b>Gráfico 4</b>	Achados clínicos mais freqüentes nos trinta pacientes com MPSs, estudados no presente trabalho.....	55
<b>Gráfico 5</b>	Deficiência enzimática detectada nos trinta pacientes estudados no presente trabalho .....	57

## LISTA DE FÍGURAS

<b>Figura 1</b>	Semelhança entre MPS e a imagem do deus Bés: apresenta fâcias grotesco, baixa estatura, deformidade torácica, abdome globoso, braços e pernas arqueados.....	2
<b>Figura 2</b>	Representação esquemática dos proteoglicanos .....	4
<b>Figura 3</b>	Achados clínicos evolutivos nas MPSs.....	8
<b>Figura 4</b>	Fluxograma: investigação laboratorial das MPSs .....	22
<b>Figura 5</b>	Paciente com MPS em uso de CPAP nasal durante o sono.....	27
<b>Figura 6</b>	Opacidade das córneas na MPS .....	31
<b>Figura 7</b>	A: As alterações dentárias em MPS: hipoplasia de esmalte, diastemas, cúspides irregulares e pontiagudas, hipertrofia gengival, macroglossia e limitação da abertura bucal; B: Tratamento odontológico com melhora das anormalidades .....	33
<b>Figura 8</b>	Local de nascimento dos pacientes com diferentes tipos de MPS, de acordo com as regiões brasileiras.....	52
<b>Figura 9</b>	Local de nascimento de 383 pacientes com diferentes tipos de MPS, diagnosticados entre 1982 e 2001 .....	65
<b>Figura 10</b>	Paciente com MPS I-HS, aos 11 meses, aos 2 anos e 6 meses e aos 7 anos e 11 meses, presença de fâcias não-grotesco.....	69
<b>Figura 11</b>	Paciente com MPS I-HS, 8 anos e 5 meses, apresenta fâcias grotesco, pescoço curto, abdome volumoso, hérnia umbilical, rigidez articular, mãos em garra e pápulas subcutâneas em tórax e braço.....	69
<b>Figura 12</b>	Paciente com MPS I-HS, aos 8 anos e 3 meses, presença de fâcias grotesco e mancha mongólica extensa .....	69
<b>Figura 13</b>	Paciente com MPS I-H, aos 8 anos e aos 8 anos e 9 meses, presença de fâcias grotesco, buftalmia e deformidade da calota ....	71
<b>Figura 14</b>	Paciente com MPS II (forma grave) aos 9 anos e 7 meses .....	74

<b>Figura 15</b>	Fácies de pacientes com MPS III, A: fácies grotesco sutil, B: Fácies incaracterístico.....	75
<b>Figura 16</b>	Pacientes com MPS IVA, presença de fácies normal, pescoço curto, <i>pectus carinatum</i> , rigidez articular e <i>genu valgo</i> .....	78
<b>Figura 17</b>	Paciente com MPS IVA antes da cirurgia aos 6 anos, no pós-operatório aos 6 anos e 11 meses e após duas cirurgias ortopédicas aos 8 anos e 11 meses .....	80
<b>Figura 18</b>	Paciente com MPS VI aos 20 anos e 5 meses, apresenta baixa estatura, fácies grotesco, opacidade de córneas, pescoço curto, abdome volumoso e mãos em garra; a inteligência é normal, sua atividade diária é a confecção de bijuterias.....	81
<b>Figura 19</b>	Paciente com MPS VII, nos primeiros dias de vida, apresenta excesso de pele em região de pescoço, aos 3 meses de idade e aos 8 anos e 10 meses.....	83
<b>Figura 20</b>	Raios-X de tórax: costelas em forma de remo.....	88
<b>Figura 21</b>	Raios-X de ossos longos: úmero proximal em forma de machado.....	89
<b>Figura 22</b>	Raios-X de ossos longos: córtex espessado com trabeculado grosseiro; primeira imagem apresenta convergência distal de ulna e rádio .....	89
<b>Figura 23</b>	Raios-X das mãos: metacarpos cônicos, espessos e convergentes .....	89
<b>Figura 24</b>	Raios-X de crânio: espessamento importante da calota na MPS III; Raios-X de coluna: platispondilia e vértebras em forma de projétil na MPS IVA; Raios-X de mãos e pés: próximo da normalidade na MPS VII.....	90
<b>Figura 25</b>	Raios-X de coluna e ossos longos de paciente com MPS IVA: as imagens superiores correspondem aos 4 anos de idade e as inferiores, aos 13 anos.....	91
<b>Figura 26</b>	Raios-X de crânio: imagens superiores apresentam as impressões digitiformes e as inferiores, as impressões vasculares.....	92
<b>Figura 27</b>	Ecocardiograma: espessamento da válvula mitral em paciente com MPS VI aos 10 anos de idade.....	94

<b>Figura 28</b>	TC de crânio: ventriculomegalia presente num paciente com MPS I-HS aos 8 anos e 5 meses.....	97
------------------	--	----

## RESUMO

Paula AC. *História natural de pacientes com mucopolissacaridoses*. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006. 138p.

**INTRODUÇÃO:** As mucopolissacaridoses (MPSs), consideradas doenças de depósito lisossomal, são classificadas, de acordo com a deficiência enzimática, em sete tipos de doenças metabólicas hereditárias de caráter crônico, progressivo e sistêmico. **OBJETIVOS:** Caracterizar os achados clínicos e avaliar a evolução dos pacientes com diferentes tipos de MPS. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo retro e prospectivo de 30 pacientes com diferentes tipos de MPSs atendidos na Unidade de Genética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Para a realização do estudo foi elaborado um protocolo de pesquisa, que compreendeu de uma avaliação clínica e laboratorial. **RESULTADOS:** Foram estudados 30 pacientes, assim distribuídos: seis MPS I, dois MPS II, sete MPS III, sete MPS IV, seis MPS VI e dois MPS VII. Dezesesseis pacientes eram femininos e 14 masculinos. A idade variou entre 2 anos e 22 anos e 4 meses, média de 12 anos e 1 mês. As complicações clínicas detectadas foram: cardiopatia (90%), opacidade de córneas (70%), infecções de repetição (63%), síndrome da apnéia noturna do sono (SAOS) (37%), diarreia (33%), convulsão (17%) e hipertensão artéria sistêmica (HAS) (10%). Cinquenta por cento dos pacientes foram internados em enfermaria e 13% em UTI, sendo que as infecções respiratórias foram os principais motivos para as internações hospitalares. O uso do CPAP foi necessário em quatro pacientes, a média de idade para iniciar o uso foi 9 anos e 3 meses. Vinte pacientes foram operados e submetidos a 37 procedimentos anestésicos e 46 procedimentos cirúrgicos (média de 2,3 cirurgia/paciente), sendo que quatro pacientes apresentaram intercorrências: dificuldade de intubação (3), HAS (1) e sangramento (1). A obstrução das vias aéreas superiores e a complicação cardíaca resultaram no óbito de dois pacientes: um MPS I, aos 8 anos e 9 meses, e um com MPS II, aos 12 anos. Quanto aos exames laboratoriais, o teste de toluidina apresentou resultados falso-negativos em 44%, a dosagem de glicosaminoglicanos (GAGs) urinários foi aumentada em todos os pacientes, a cromatografia de GAGs foi normal em quatro pacientes com MPS IV e dosagem enzimática definiu o diagnóstico e o tipo de MPS. Em relação aos outros exames, as alterações radiológicas, disostose múltipla, foram detectadas em 100% dos pacientes, 90% apresentaram achados ecocardiográficos, 27% SAOS de grau acentuado na polissonografia e 57% ventriculomegalia na tomografia computadorizada de crânio. **CONCLUSÃO:** Os pacientes necessitam de um acompanhamento periódico, por meio de uma equipe multidisciplinar, com o objetivo de se estabelecer um manejo adequado das freqüentes complicações clínicas. **Descritores:** 1. mucopolissacaridoses 2. história natural das doenças 3. evolução clínica 4. Glicosaminoglicanos

## SUMMARY

Paula AC. *Natural history of patients with mucopolysaccharidoses*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 138p.

**INTRODUCTION:** mucopolysaccharidoses (MPSs) are a group of lysosomal storage disorders classified, according to specific enzyme deficiency, into seven types of hereditary metabolic diseases of chronic, progressive, and systemic character. **OBJECTIVES:** to characterize clinical findings and to evaluate the evolution of patients with different types of MPSs seen at the Genetics Division of the Children's Hospital of the University of Sao Paulo Clinical Hospital. For the present study, we devised a research protocol including clinical evaluation and laboratory tests. **RESULTS:** we studied 30 patients, including six MPS I, two MPS II, seven MPS III, seven MPS IV, six MPS VI, and two MPS VII. Sixteen patients were female, and 14 male. Age ranged between 2 years and 22 years and 4 months, mean 12 years and 1 month. Clinical complications detected included: cardiopathy (90%), corneal opacity (70%), recurrent infections (63%), sleep apnea syndrome (SAS) (37%), diarrhea (33%), seizures (17%), and systemic arterial hypertension (SAH) (10%). Fifty percent of patients were admitted to regular wards, and 13% to intensive care units, respiratory infections being the most frequent reason for hospital admission. CPAP was required for four patients; mean age for onset of CPAP use was 9 years and 3 months. Twenty patients underwent surgery, leading to a total 37 anesthetic procedures and 46 surgical procedures (mean 2.3 surgeries/patient); four patients had complications during surgery; these included intubation difficulties (3), SAH (1), and bleeding (1). Obstruction of the upper airways and cardiac complications led to the death of two patients, one MPS I (age 8 years and 9 months) and one MPS II (age 12 years). Regarding laboratory tests, toluidine blue staining showed false-negative results in 44% of patients, urine glycosaminoglycan (GAG) levels were increased in all patients, GAG chromatography was normal in four patients with MPS IV, and enzyme quantification defined the diagnosis and type of MPS. Radiological alterations (multiple dysostosis) were detected in all patients; 90% of patients showed echocardiographic alterations; polysomnography showed marked SAS in 27% of patients; and cranial CAT scans showed ventriculomegaly in 57% of patients. **CONCLUSION:** MPS patients require regular follow-up by a multidisciplinary team in order to achieve adequate management of frequent clinical complications.

Key words: 1. mucopolysaccharidoses 2. natural history of diseases 3. clinical evolution 4. glycosaminoglycans

---

---

## *INTRODUÇÃO*

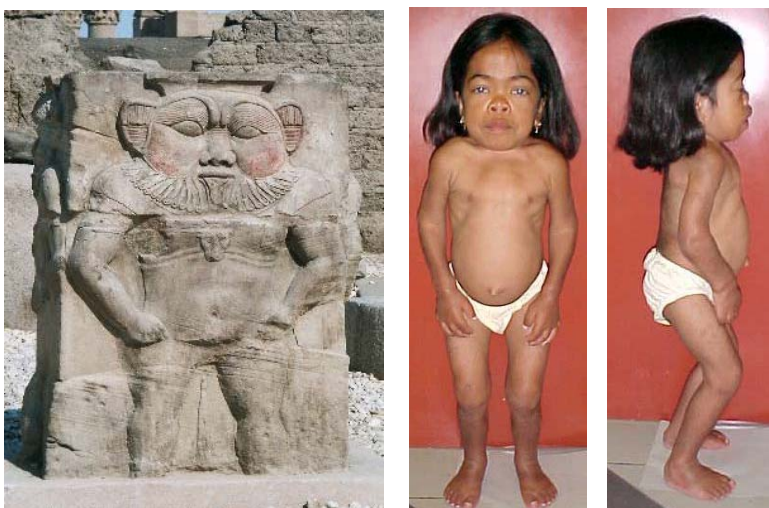
## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. DEFINIÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPSs), consideradas doenças lisossômicas de depósito, constituem um grupo heterogêneo de doenças metabólicas hereditárias de caráter crônico, progressivo e sistêmico (Neufeld e Muenzer, 2001).

### 1.2. BREVE HISTÓRICO

As MPSs foram descritas no século XX; entretanto, algumas observações históricas sugerem sua presença desde a Idade Antiga. Um exemplo é o deus egípcio Bés (Figura 1), considerado deus da família e protetor das mulheres grávidas.



**Figura 1** - Semelhança entre MPS e a imagem do deus Bés: apresenta fâcias grotesco, baixa estatura, deformidade torácica, abdome globoso, braços e pernas arqueados  
FONTE: <http://pt.wikipedia.org>



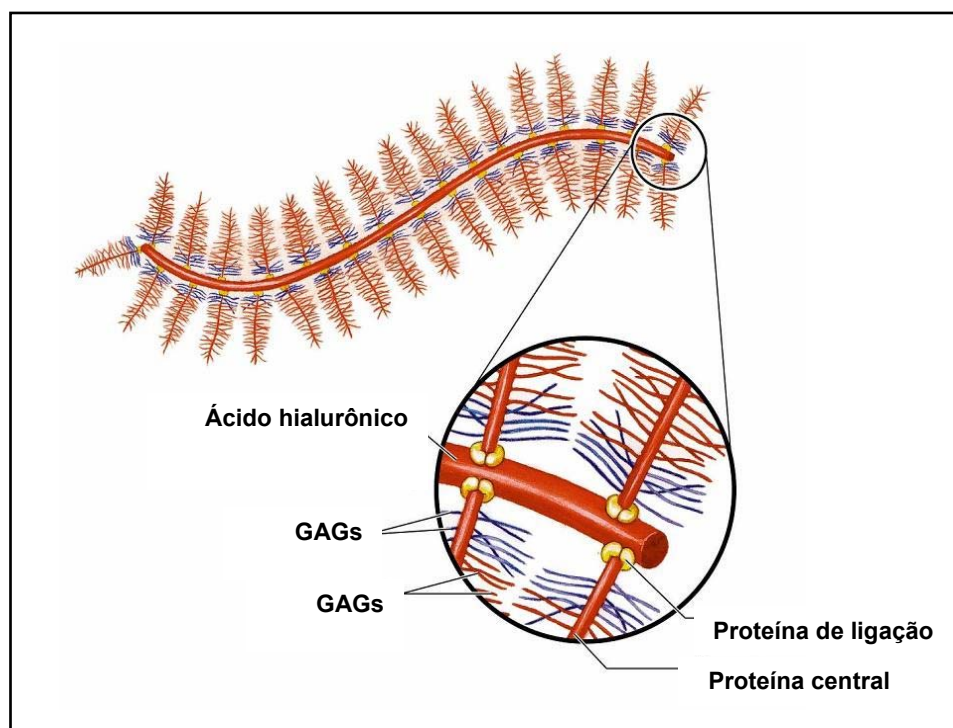
As descrições clínicas iniciaram-se a partir de 1917, e, somente nas décadas de 50 e 60, os pesquisadores começaram a descobrir as bases bioquímicas.

Em 1952, os glicosaminoglicanos (GAGs) foram isolados e identificados em indivíduos com fenótipo grotesco, e o termo mucopolissacaridose foi proposto para essa doença. O início da elucidação etiológica foi a partir de 1968, pois se demonstrou que o acúmulo de GAGs era resultante da degradação ineficaz e não de uma síntese excessiva ou de uma redução na sua excreção. Posteriormente, diversos pesquisadores correlacionaram o acúmulo de GAGs à deficiência de enzimas lisossômicas (Whitley, 1993).

### **1.3. ETIOLOGIA**

As MPSs resultam da deficiência de uma das onze enzimas lisossomais responsáveis pela degradação dos GAGs – dermatan sulfato (DS), heparan sulfato (HS), queratan sulfato (QS), condroitin sulfato (CS) e ácido hialurônico (AH) (Neufeld e Muenzer, 2001).

Os GAGs são amplamente distribuídos no organismo. Estruturalmente, são formados por cadeias polissacarídicas geralmente não ramificadas e compostas por repetição de dissacarídeos. Todos os GAGs, com exceção do ácido hialurônico, ligam-se a uma proteína central, formando um monômero proteoglicano. Os monômeros de proteoglicanos associam-se à molécula de ácido hialurônico através da proteína de ligação, formando agregados de proteoglicanos (Figura 2) (Champe e Harvey, 1997).



**Figura 2** - Representação esquemática dos proteoglicanos

FONTE: <http://bifi.unizar.es/jsancho/estructuramacromoleculas/16polisacaridos/16polisac.htm> (Modificado)

Os proteoglicanos ligam-se à água, formando géis, que facilitam a difusão de gases e nutrientes entre as células; ficam incrustados na membrana celular, controlando a comunicação intercelular, a divisão e a diferenciação celular. Além disso, são componentes do tecido conjuntivo e do fluido articular, dando sustentação e lubrificação (Champe e Harvey, 1997).

A síntese dos GAGs é efetuada no complexo de Golgi, e a degradação, por ação de enzimas específicas, nos lisossomos (Champe e Harvey, 1997). A deficiência das enzimas lisossomais específicas resulta na falha da degradação dos GAGs. Os GAGs não degradados são acumulados, de forma gradativa, no interior das células e, conseqüentemente, acarretam disfunções celular, tecidual e orgânica (Neufeld e Muenzer, 2001). O

excesso de GAGs acumulados é excretado pela urina (Neufeld e Muenzer, 2001).

#### 1.4. CLASSIFICAÇÃO

As MPSs são classificadas em sete tipos (Tabela 1), de acordo com a deficiência enzimática.

**Tabela 1-** Classificação das MPSs segundo a deficiência enzimática e a excreção urinária dos GAGs

TIPO DE MPS	EPÔNIMO	ENZIMA DEFICIENTE	GAGs URINÁRIOS
I	Hurler Hurler-Scheie Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	DS / HS
II	Hunter	Iduronato-L-sulfatase	DS / HS
III	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D	Heparan-N-sulfatase $\alpha$ -N-acetilglicosaminidase Acetil-CoA: $\alpha$ -glicosamina acetiltransferase N-acetilglicosamina 6-sulfatase	HS
IV	Morquio A Morquio B	Galactose 6-sulfatase $\beta$ -Galactosidase	QS
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase	DS
VII	Sly	$\beta$ -Glicuronidase	DS / HS
IX	Natowicz	Hialuronidase	AH

## 1.5. HERANÇA

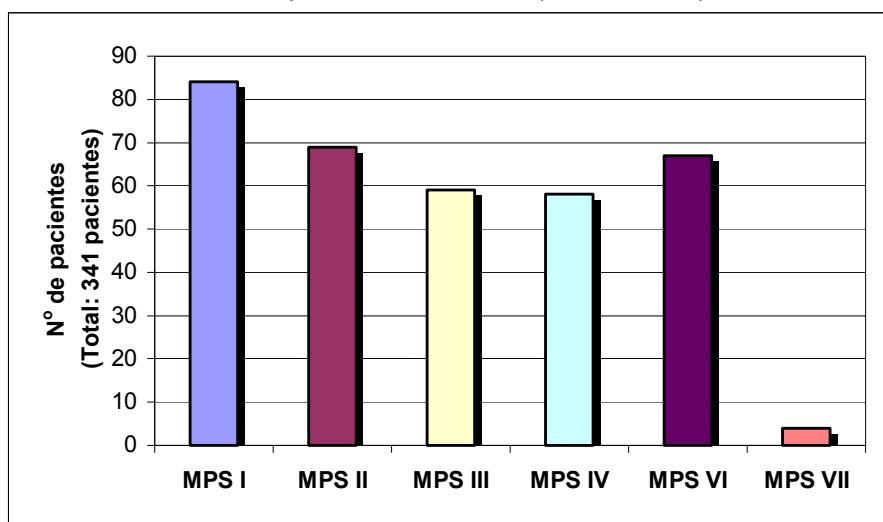
Em todos os tipos, o padrão de herança é autossômico recessivo, exceção na MPS II, na qual a herança é ligada ao cromossomo X (Neufeld e Muenzer, 2001).

## 1.6. INCIDÊNCIA

A incidência conjunta é estimada em 1:29.000 nascidos vivos (Nelson et al., 2003), considerando-se a MPS I e a MPS III as mais freqüentes e a MPS VII, a mais rara (Meikle et al., 1999).

No Brasil, Schwartz et al. (2001) detectaram o predomínio das MPS I, MPS II e MPS VI (Gráfico 1).

**Gráfico 1** - Incidência brasileira de pacientes portadores de mucopolissacaridoses (1982-2001)



FONTE: Schwartz et al. (2001)

Segundo Leistner e Giugliani (1998), as MPSs correspondem, no Brasil, a 32% dos erros inatos do metabolismo e a 54% das doenças lisossomais de depósito.

### **1.7. ACHADOS CLÍNICOS**

As MPSs caracterizam-se pelo acometimento sistêmico e progressivo.

A heterogeneidade clínica é significativa; pacientes com deficiência enzimática idêntica podem apresentar magnitude clínica distinta, variando de leve, moderada à grave (Muenzer, 2004).

Em geral, a manifestação clínica inicia-se nos primeiros anos de vida, tornando-se mais evidente com o decorrer dos anos (Figura 3); nos pacientes com sintomas leves, o início pode ser mais tardio – na idade adulta (Neufeld e Muenzer, 2001).



**Figura 3 - Achados clínicos evolutivos nas MPSs**

### **1.7.1. MUCOPOLISSACARIDOSE I**

A MPS I é subdividida pela gravidade clínica em três tipos: Hurler (MPS I-H), Hurler-Scheie (MPS I-HS) e Scheie (MPS I-S).

#### **MPS I – H**

A MPS I-H é considerada o paradigma das MPSs.

Os pacientes são normais ao nascimento; porém, hérnias inguinais e/ou umbilical podem ser detectadas (Neufeld e Muenzer, 2001), além de macrocefalia e limitação da abdução do quadril (Gorlin et al., 1990).

A mudança do fâcies para grotesco inicia-se entre 3 e 6 meses, e, usualmente, é o primeiro sinal a ser notado (Gorlin et al., 1990). O fâcies grotesco caracteriza-se pela presença de epicanto, ponte nasal deprimida, narinas alargadas e antivertidas, lábios grossos, macroglossia e protrusão da língua. A boca mantém-se aberta, em geral, após os 3 anos de idade (Gorlin et al., 1990).

A opacidade das córneas ocorre no primeiro ano de vida, podendo-se observar, com freqüência, glaucoma (Neufeld e Muenzer, 2001). A presença de buftalmia e de megalocórnea foi descrita na MPS I-H (Whitley, 1993).

A cardiopatia é comum a todos os pacientes, podendo ser identificada precocemente nos primeiros anos de vida; a regurgitação mitral é o acometimento cardíaco mais freqüente (Neufeld e Muenzer, 2001).

O aumento abdominal inicia-se no segundo ano de vida, como consequência da hepatoesplenomegalia, da deformidade torácica e da frouxidão da parede abdominal (Gorlin et al., 1990). A hérnia umbilical,

normalmente, presente ao nascimento, tende a aumentar progressivamente de tamanho, atingindo grandes proporções (Gorlin et al., 1990). Embora haja aumento do fígado e baço, suas funções, usualmente, estão preservadas (Whitley, 1993).

A gibosidade (cifoescoliose tóraco-lombar) pode ser um achado clínico inicial, porém, normalmente, é reconhecida no momento em que a criança começa a sentar-se (Whitley, 1993).

Próximo aos 2 anos de idade, os dedos das mãos ficam enrijecidos e fletidos, adquirindo aspecto de garra, típico das MPSs. A rigidez articular, em membros com limitação dos movimentos, também é notada nesse período; em geral, os pacientes adquirem a postura de andar nas pontas dos dedos, principalmente após um período de repouso (Whitley, 1993).

A pele, geralmente, é grossa, os cabelos espessos e secos. O hirsutismo é encontrado em todos os pacientes (Whitley, 1993).

Quanto ao crescimento, há possibilidade de aceleração no primeiro ano de vida, porém a desaceleração inicia-se entre os 6 e 8 anos de idade, podendo o portador atingir estatura de 110 centímetros (Neufeld e Muenzer, 2001).

O desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) pode ser normal durante o primeiro ano de vida (Cleary e Wraith, 1995); porém, o atraso, geralmente, ocorre entre 1 ano e 2 meses e 2 anos de idade; a idade funcional máxima é de 2 a 4 anos, evoluindo com progressiva deterioração neurológica (Neufeld e Muenzer, 2001).



O óbito ocorre, geralmente, durante a primeira década de vida, por obstrução da via aérea superior, complicações cardíacas e infecção respiratória (Gorlin et al., 1990; Neufeld e Muenzer, 2001).

O diagnóstico é realizado entre 6 meses e 2 anos de idade (Neufeld e Muenzer, 2001).

### **MPS I – HS**

Os pacientes apresentam achados clínicos semelhantes à forma Hurler, como: baixa estatura, fácies grotesco, opacidade das córneas, cardiopatia, hepatoesplenomegalia, hérnia inguinal e/ou umbilical e disostoses múltipla. No entanto, os sintomas são mais leves e iniciam-se mais tardiamente (Gorlin et al., 1990), em geral entre 3 e 8 anos (Neufeld e Muenzer, 2001).

A função mental é preservada, porém, freqüentemente, há declínio intelectual com o passar da idade (Whitley, 1993). Segundo Dugas et al. (1985), sintomas psicóticos podem se manifestar na idade adulta.

O óbito, normalmente, ocorre aos 25 anos (Gorlin et al., 1990), por complicações cardíacas e obstrução das vias aéreas superiores (Neufeld e Muenzer, 2001).

### **MPS I – S**

A síndrome de Scheie exibe sinais clínicos mais leves e observados após os 5 anos de idade (Neufeld e Muenzer, 2001).

O fâcies é relativamente normal, com ausência de características grosseiras; nota-se a presença de ponte nasal deprimida, narinas alargadas, bochechas proeminentes e prognatismo (Whitley, 1993).

Os pacientes apresentam estatura e inteligência normais, opacidade de córneas, mãos em garra e acometimento cardíaco (Neufeld e Muenzer, 2001). Segundo estudo de Vijay e Wraith (2005), a opacidade das córneas e mãos em garra são detectadas, durante a evolução da doença, em 70% e em 40% dos pacientes, respectivamente.

O diagnóstico é realizado, freqüentemente, entre 10 e 20 anos (Neufeld e Muenzer, 2001). Segundo Vijay e Wraith (2005), os pacientes sobrevivem até a meia-idade.

### **1.7.2 MUCOPOLISSACARIDOSE II**

Os pacientes portadores da MPS II, clinicamente, são muito semelhantes aos da MPS I, exceto em relação às córneas, que são transparentes (Neufeld e Muenzer, 2001), e à presença de pápulas subcutâneas hipocrômicas, localizadas nas regiões, a saber: escápula, tórax, braço e coxa (Thappa et al., 1998).

Na expressão clínica são descritas duas entidades: forma leve e forma grave.

A forma grave é 3,38 vezes mais freqüente que a leve (Young e Harper, 1982); o início da doença ocorre entre 2 e 4 anos de idade, quando se observa uma rápida progressão dos sintomas. Caracteriza-se pela presença do fâcies grotesco, baixa estatura, cardiopatia, hepatoesplenomegalia,

deformidades esqueléticas, rigidez articular e retardo mental. Segundo Young e Harper (1983), a MPS II, forma grave, apresenta três estágios: no primeiro estágio, ocorre o início insidioso do retardo mental e atraso do DNPM; no segundo, há piora do retardo mental e, gradualmente, a doença assume caráter consuptivo; e no terceiro, há total regressão neurológica, convulsão e caquexia neurodegenerativa. O óbito normalmente ocorre por volta dos 15 anos de idade, por comprometimento cardíaco e obstrução de vias áreas superiores (Neufeld e Muenzer, 2001).

Na forma leve, a inteligência é normal, as características somáticas são similares às da forma grave, com aparecimento mais tardio. A expectativa de vida é maior, geralmente até 50 e 60 anos de idade, havendo casos de sobrevida aos 87 anos (Neufeld e Muenzer, 2001). O óbito ocorre por obstrução de vias aéreas e falência cardíaca (Neufeld e Muenzer, 2001).

### **1.7.3. MUCOPOLISSACARIDOSE III**

Na dependência da deficiência enzimática, divide-se em quatro subtipos: A, B, C e D.

Segundo van de Kamp et al. (1981), o tipo A representa a forma mais grave, com início precoce dos sintomas, progressão rápida e sobrevida curta; o B é heterogêneo com forma grave ou leve; e o C manifesta a forma leve. Para Neufeld e Muenzer (2001), o tipo D é muito heterogêneo e raro.

O quadro inicia-se entre 2 e 6 anos, e se observa, como principais manifestações: hiperatividade, agressividade, atraso no DNPM, cabelos

secos e espessos, hirsutismo, distúrbios do sono e discreto aumento de baço e fígado (Neufeld e Muenzer, 2001; Whitley, 1993).

O fácies grotesco não é muito evidente, se comparado com outros tipos de MPS, podendo até não ser observado; o envolvimento esquelético é mínimo, com rigidez leve de cotovelos e joelhos (Gorlin et al., 1990) e a estatura pode ser normal (Neufeld e Muenzer, 2001).

A degeneração neurológica manifesta-se entre 6 e 10 anos (Neufeld e Muenzer, 2001), acompanhada de rápida deterioração social e adaptativa. O retardo mental é profundo; problemas de comportamento, como agitação e agressividade, são de difícil tratamento. A convulsão ocorre mais tardiamente, sendo de fácil controle medicamentoso (Neufeld e Muenzer, 2001).

Os pacientes afetados pela forma grave morrem na segunda década de vida (Neufeld e Muenzer, 2001), já os afetados pela forma leve possuem uma sobrevida maior: 40 anos (Van Schrojenstein-de Valk e van de Kamp, 1987).

#### **1.7.4. MUCOPOLISSACARIDOSE IV**

Na MPS IV, as anormalidades esqueléticas são as características essenciais; divide-se, bioquimicamente, em dois subtipos: A e B.

##### **MPS IV A**

A MPS IVA, embora considerada a forma grave quando comparado ao B, apresenta diferentes magnitudes clínicas. Nelson et al. (1988), ao

estudarem a heterogeneidade clínica de doze pacientes do tipo A, propuseram uma divisão em três tipos: tipo clássico (grave), intermediário e leve.

Ao nascimento, os pacientes são normais e o DNPM é adequado; porém no segundo e terceiro ano de vida alguns sinais, como retardo do crescimento, *pectus carinatum*, andar desajeitado (em gingado), *genu valgo*, alargamento articular e gibosidade, tornam-se evidentes e alertam para a doença (Whitley, 1993, e Neufeld e Muenzer, 2001).

A aparência facial costuma ser normal, podendo, entretanto, observar-se nariz pequeno, lábios grossos, maxila proeminente e espaçamento dentário (Whitley, 1993).

Os sintomas extra-esqueléticos também são detectados: córneas opacas, hepatomegalia e cardiopatia (Neufeld e Muenzer, 2001). Segundo Nelson et al. (1990), o comprometimento aórtico é a manifestação cardíaca mais comum. A opacidade das córneas não é identificada sem auxílio técnico, antes do 10 anos de vida (Von Noorden et al., 1960).

A hiper mobilidade articular, secundária à frouxidão ligamentar, está presente na MPS IV, porém ausente nas grandes articulações: quadril, joelhos e cotovelos (Neufeld e Muenzer, 2001).

A inteligência é preservada (Neufeld e Muenzer, 2001).

Na forma grave, o prognóstico para altura é ruim; poucos pacientes atingem 100 centímetros (Wraith, 1995).

Os pacientes portadores da forma grave podem morrer na primeira década de vida, porém, em geral, sobrevivem até a segunda e terceira

décadas (Neufeld e Muenzer, 2001). Guiney e Stevenson (1982) relataram uma paciente que sobreviveu até os 67 anos.

O diagnóstico geralmente é realizado entre 3 e 15 anos (Neufeld e Muenzer, 2001).

### **MPS IV B**

A evolução, nesta forma da doença, é lenta; as anomalias esqueléticas são pouco graves; a inteligência e a estatura são normais (Neufeld e Muenzer, 2001).

As anormalidades dentárias – dentes pequenos e espaçados, cúspides pontiagudas ou côncavas, esmalte fino, opaco e acinzentado e suscetibilidade à fratura – permitem diferenciar a MPS IV A e a MPS IV B, uma vez que não são detectadas na MPS IV B (Rolling et al., 1999).

### **1.7.5. MUCOPOLISSACARIDOSE VI**

As manifestações clínicas na MPS VI são semelhantes às da MPS I-H (Neufeld e Muenzer, 2001); todavia, a inteligência na MPS VI é preservada (Whitley, 1993).

Embora apresentem o mesmo perfil bioquímico, três formas clínicas foram reconhecidas: grave, intermediária e leve.

Na forma grave, os achados clínicos são precoces e evoluem mais rapidamente, surgindo, em geral, entre o primeiro e o terceiro ano de idade. Na forma intermediária, eles surgem no final da infância, e, na forma leve, após a segunda década de vida (Jones, 1998).

A macrocefalia, a fronte proeminente, a deformidade torácica e a hérnia umbilical e/ou inguinal podem estar presentes, já ao nascimento (Gorlin et al., 1990; Neufeld e Muenzer, 2001).

O fâcies assume características grotescas, tornando-se semelhante ao da MPS I-H (Gorlin et al., 1990).

A cardiopatia e a opacidade das córneas são freqüentes, podendo ser identificadas em 100% dos pacientes (Whitley, 1993; Neufeld e Muenzer, 2001; Azevedo et al., 2004). Embora pouco descrito, a fibroelastose endocárdica é encontrada na MPS VI (Fong et al., 1987).

A hepatomegalia está sempre presente após os 6 anos de idade, e a esplenomegalia pode ser encontrada em metade dos pacientes (Whitley, 1993).

A rigidez articular desenvolve-se no primeiro ano de vida, e a mão adota posição “em garra” (Neufeld e Muenzer, 2001). Ambos os achados podem ser identificados em 100% dos pacientes (Azevedo et al., 2004).

Embora Neufeld e Muenzer (2001) descrevam o crescimento como normal nos primeiros anos de vida, e a desaceleração após os 6 e 8 anos, Delphine et al. (2004) notificaram, pela primeira vez, a aceleração do crescimento no primeiro ano de vida, acompanhada de idade óssea avançada e disostose múltipla. Em geral, a estatura final varia de 110 a 140 centímetros (Neufeld e Muenzer, 2001).

O desenvolvimento mental é normal, porém as limitações físicas e visuais podem impedir um adequado desempenho psicomotor (Neufeld e Muenzer, 2001).

Na forma grave, o óbito ocorre entre a segunda e a terceira décadas, em geral por acometimento cardíaco e obstrução das vias aéreas superiores (Neufeld e Muenzer, 2001).

O diagnóstico pode ser realizado por volta dos 2 anos de idade (Azevedo, 2004).

#### **1.7.6. MUCOPOLISSACARIDOSE VII**

Divide-se clinicamente em três formas: forma neonatal, forma infantil e forma juvenil (Whitley, 1993).

A forma neonatal caracteriza-se pelo início precoce dos sintomas: em geral, no período pré-natal, a hidropsia fetal não-imune é o achado mais comum; o fácies grotesco e a hepatoesplenomegalia podem ser evidenciados ao nascimento. Trata-se de uma forma grave e o óbito ocorre nos primeiros meses de vida (Whitley, 1993).

Na forma juvenil, os achados clínicos e o curso da doença são semelhantes aos da MPS I-H (Whitley, 1993). Os pacientes apresentam baixa estatura, hepatoesplenomegalia, cifoescoliose e retardo mental.

Já, na forma infantil, os sintomas iniciam-se na adolescência com cifose ou escoliose leves (Whitley, 1993).

Por tratar-se de doença rara, a sobrevida é desconhecida (Whitley, 1993).



### **1.7.7. MUCOPOLISSACARIDOSE IX**

Em relação à MPS IX, apenas um paciente até o momento foi identificado. Segundo Natowicz et al. (1996), as características principais são: inteligência normal, fâcias com discreta peculiaridade (ponte nasal larga), úvula bífida, fenda palatina submucosa, articulações livres, e ausência da cifoescoliose e da visceromegalia.

## **1.8. DIAGNÓSTICO**

### **1.8.1. SUSPEITA CLÍNICA E INVESTIGAÇÃO INICIAL**

As MPSs são doenças sistêmicas e evolutivas; dessa forma, a suspeita clínica é estabelecida no momento em que os familiares e os médicos detectam modificações fenotípicas, regressão do DNPM e acometimento de órgãos e sistemas, anteriormente normais.

Diante da suspeita de MPS, exames complementares não-específicos podem auxiliar na investigação clínico-laboratorial inicial: raios-X de esqueleto, ecocardiograma e avaliação oftalmológica.

O estudo radiológico de esqueleto completo permite detectar as alterações típicas das MPSs, denominadas disostoses múltiplas (Tabela 2).

Segundo Litjens et al. (1992), Wraith (1995) e Delphine et al. (2004), a disostose múltipla pode ser detectada precocemente.

O ecocardiograma, no que se refere à MPS, torna-se mais importante do que o exame clínico. Segundo Dangel (1998), as valvulopatias e/ou as cardiomiopatias podem não ser evidenciadas durante o exame clínico de pacientes com MPS; entretanto, o ecocardiograma permite sua detecção em

72% dos casos. A função do ecocardiograma, no início da investigação, é notificar o acúmulo de GAGs nas estruturas cardíacas; de acordo com Tan et al. (1992), as autopsias de pacientes com MPS que faleceram prematuramente demonstraram um acometimento cardíaco grave e possível de ser verificado pelo ecocardiograma.

**Tabela 2 - Disostose múltipla: achados radiológicos típicos das MPSs**

<b>ACHADOS RADIOLÓGICOS</b>	
<b>Crânio</b>	Macrocefalia Sela túrcica: alargada, em forma de J ou ômega Calota espessa Fechamento prematuro das suturas
<b>Tórax</b>	Costelas em forma de remo Escápulas pequenas de localização alta Fossas glenóides hipoplásicas Clavículas pequenas e espessas
<b>Coluna</b>	Platispondilia Cifose dorso-lombar Hipoplasia da porção ântero-superior das vértebras Vertebrais em forma de projétil, ovóides e retangulares
<b>Pelve</b>	Tetos acetabulares hipoplásicos e irregulares Asas do íliaco pequenas espessas Ísquio e púbis espessos
<b>Membros</b>	Úmero proximal em forma de machado Ulna e úmero encurvados Epífises distais do rádio e ulna convergentes Ossos do carpo pequenos e irregulares Falanges curtas e espessas

FONTE: McAlister et al. (1995), Taybi (1996), Spranger et al. (2002)

A detecção de depósito nas córneas, por meio da avaliação oftalmológica, também colabora na investigação clínica inicial, uma vez que

a opacidade nas córneas é comum em pacientes com MPS (Schwartz et al., 2001).

Os exames citados auxiliam na investigação e comprovação da suspeita clínica; entretanto, tratando-se de uma doença heterogênea com possibilidade de início dos sintomas em várias faixas etárias, é prudente, em caso de dúvida clínica, realizar os exames específicos. Porém, mesmo em casos de forte suspeita clínica, o diagnóstico somente é confirmado pela dosagem enzimática, que obrigatoriamente tem que ser solicitada.

### **1.8.2 INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL ESPECÍFICA**

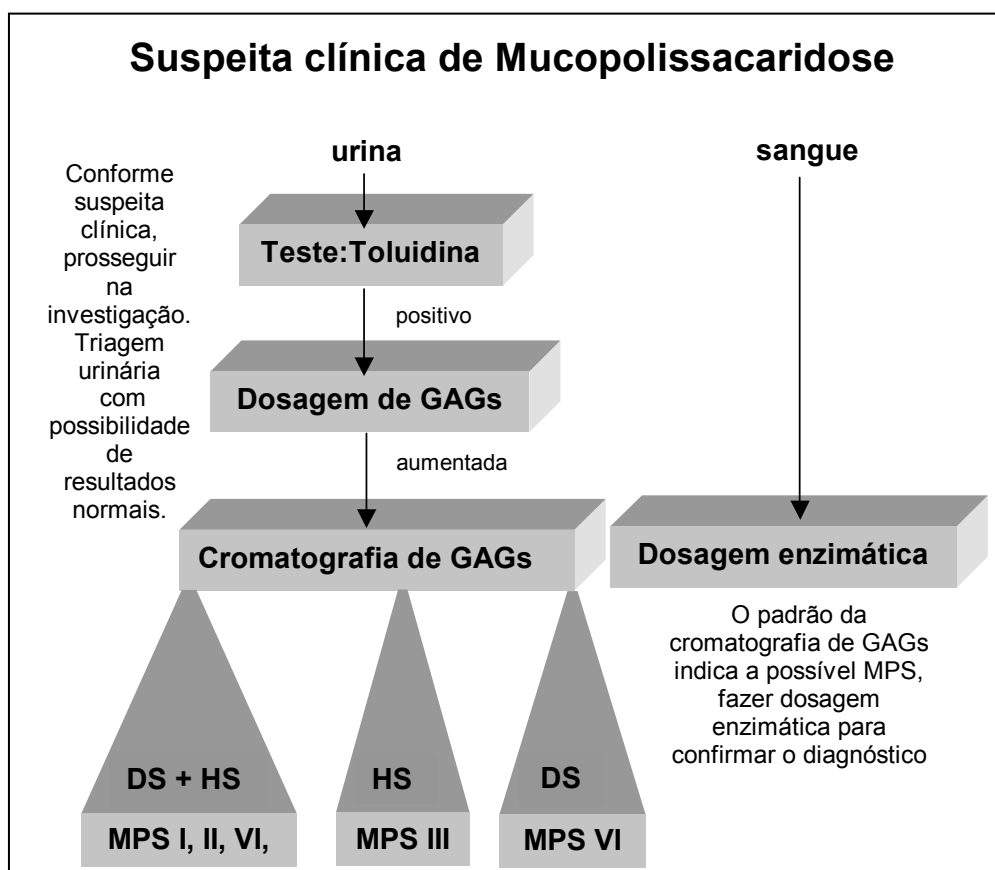
Embora, em alguns tipos, a distinção clínica possa ser evidenciada, o diagnóstico para definir o tipo de MPS, obrigatoriamente, é laboratorial, mediante a realização de exames específicos – triagem urinária e dosagem enzimática (Neufeld e Muenzer, 2001) (Figura 4).

O objetivo dos testes de triagem urinária é detectar a mucopolissacaridúria em excesso (Schwartz et al., 2001). Para a detecção dos GAGs urinários, são realizados testes semiquantitativos, quantitativos e qualitativos.

Os testes semiquantitativos são rápidos e baratos. As técnicas utilizadas são: teste de agregação com sais pesados e teste de toluidina; na primeira, é detectada a turvação urinária, e, na segunda, a presença de manchas metacromáticas em papel de filtro (Schwartz et al., 2001). Embora possam auxiliar na investigação clínico-laboratorial inicial, estão sujeitos a resultados falso-negativos e falso-positivos (Leistern e Giugliani, 1998).

Os testes quantitativos correspondem à dosagem de GAGs urinários; são considerados mais precisos (Leistern e Giugliani, 1998), porém, isoladamente, não colaboram para o esclarecimento do tipo de MPS.

A cromatografia de GAGs é equivalente aos testes qualitativos; seu objetivo é identificar o tipo de GAGs aumentados. Trata-se de um exame muito importante, pois a associação entre o tipo de GAGs urinários e os achados clínicos direciona o médico no momento da solicitação da dosagem enzimática (Mahalingam et al., 2004). Segundo Leistern e Giugliani (1998), nas MPS III e MPS IV, podem ocorrer resultados falso-negativos.



**Figura 4 - Fluxograma: investigação laboratorial das MPSs**

Embora todos os exames citados auxiliem na investigação, o diagnóstico somente é estabelecido após a comprovação da deficiência enzimática. A dosagem enzimática é o exame fundamental para definir o diagnóstico e o tipo de MPS (Neufeld e Muenzer, 2001).

### **1.8.3. DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL**

O diagnóstico pré-natal pode ser oferecido nas seguintes situações: história familiar de MPS e/ou sinais gestacionais que sugiram o diagnóstico.

O diagnóstico pré-natal pode ser estabelecido para todos os tipos de MPS (Van Dyke et al, 1981; Minelli et al., 1988; Beck et al., 1992; Kagie et al., 1992; Yong, 1992; Neufeld e Muenzer, 2001), por meio da análise da deficiência enzimática no líquido amniótico ou biópsia de vilo corial. A biópsia de vilo corial – rica em enzimas responsáveis pela degradação dos GAGs –é considerada fácil e de rápido diagnóstico (Yong, 1992; Neufeld e Muenzer, 2001).

Durante o período gestacional, a presença de hidropsia fetal, até o momento, é o único indicativo da suspeita diagnóstica. Sabe-se que, diante da ocorrência de hidropsia fetal, o diagnóstico de MPS VII deve ser pesquisado (Molyneux et al., 1996); porém, Beck et al. (1992), acompanhando o pré-natal de uma paciente com história gestacional anterior de filho com sintomas clássicos de MPS IV, detectaram a presença de ascite fetal em moderada quantidade e confirmaram o diagnóstico de MPS IVA.

## **1.9. TRATAMENTO**

### **1.9.1. TRATAMENTO SINTOMÁTICO**

Diante de uma doença crônica, sistêmica e progressiva, os pacientes necessitam de um acompanhamento cauteloso, por meio de uma equipe multidisciplinar, com o objetivo de se estabelecer um manejo adequado das complicações clínicas (Wraith, 1995).

O tratamento sintomático deve oferecer alívio dos sintomas, na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados e de suas famílias.

#### **1.9.1.1. COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS**

Segundo Semenza e Pyeritz (1988), a macroglossia, a hipertrofia de adenóide e amígdala, o depósito de GAGs na mucosa traqueobrônquica e o aumento toracoabdominal ampliam o risco de infecções respiratórias, dispnéia, doença pulmonar obstrutiva, síndrome de apnéia obstrutiva do sono (SAOS) e *cor pulmonale*. Dessa forma, é necessário um bom manejo para reduzir o risco de morbimortalidade.

As infecções respiratórias são comuns em pacientes com MPS e devem ser precocemente tratadas e acompanhadas (Wraith, 1995; Semenza e Pyeritz, 1988), pois aumentam o risco de insuficiência respiratória e de obstrução das vias aéreas (Semenza e Pyeritz, 1988). A secreção espessa deve ser lubrificada e umedecida (Semenza e Pyeritz, 1988); se necessário, o antibiótico deve ser empregado.

## SÍNDROME DA APNÉIA DO SONO

A SAOS é caracterizada por episódios repetitivos de obstrução de vias aéreas superiores associados à dessaturação da hemoglobina (Balbani et al. 2005). A frequência é estimada de 1 a 3% das crianças em geral, e o ronco noturno representa a queixa principal dos pais (Ykeda, 2005).

Em condições fisiológicas, as vias aéreas superiores mantêm-se permeáveis devido a fatores anatômicos e funcionais (Balbani et al., 2005); dessa forma, distúrbios nesses fatores resultam em SAOS.

Nas MPSs, a SAOS, possivelmente, é resultado de uma combinação de fatores anatômicos associado ao acometimento do sistema nervoso central (SNC).

Quanto aos fatores anatômicos, o acúmulo de GAGs nas vias aéreas de pacientes procede no estreitamento na nasofaringe, orofaringe, laringe, traquéia e brônquios. Além disso, a macroglossia, a hipertrofia da adenóide e amígdala e as alterações craniofaciais são fatores colaboradores da obstrução.

Perkes et al. (1980) pressupõem que tanto a apnéia quanto a hipopnéia, nos pacientes com MPS, têm origem no SNC. Yoskovitch et al. (1998) também defendem essa idéia. Para esses autores, o acúmulo de GAGs, nos neurônios do centro regulador da respiração, são os responsáveis pelo mau funcionamento respiratório e, conseqüentemente, da apnéia.

A obstrução das vias aéreas e a hipoventilação alveolar crônica resultam na alteração da relação ventilação/perfusão nos pulmões; a hipercapnia provoca a acidose respiratória e, conseqüentemente, a vasoconstrição da artéria pulmonar, aumentando a carga do ventrículo direito (Balbani et al., 2005). A hipoxemia crônica, com o tempo, resulta na hipertrofia do miocárdio, hipertensão pulmonar (HP), insuficiência cardíaca (IC) e *cor pulmonale* (Leighton et al., 2001). Segundo Semenza e Pyeritz (1988), a pior conseqüência de uma SAOS não-tratada para pacientes com MPS é o efeito da hipoxemia crônica na pressão da artéria pulmonar.

Para Marcus et al. (1998) e Melluso Filho e Reimão (2002), a hipoxemia, advinda durante o sono, além de acarretar alterações já citadas, poderia aumentar a pressão arterial. Marcus et al. (1998), estudando 41 crianças com SAOS, porém não portadoras de MPS, observaram 32% de pressão sistólica e diastólica acima do percentil 95, tanto durante o sono quanto na vigília.

Além disso, a SAOS pode repercutir nas funções cognitivas, no aprendizado escolar e no comportamento (Balbani et al., 2005); porém, crianças com MPS podem não possuir esses problemas (Leighton et al., 2001).

A traqueostomia e a adenoamigdalectomia podem ser necessárias, no intuito de melhorar a obstrução das vias aéreas, e, conseqüentemente, a SAOS e o esforço respiratório (Wraith, 1995). Quanto a SAOS, o uso do CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) (Figura 5), com suplementação



de oxigênio, tem sido uma excelente proposta aos pacientes com MPS sem condição cirúrgica (Ginzburg et al., 1990).



**Figura 5** - Paciente com MPS em uso de CPAP nasal durante o sono

#### **1.9.1.2. COMPLICAÇÕES VASCULARES**

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é pouco referida em estudos de pacientes com MPS. Acredita-se que o acúmulo de GAGs nas artérias (Neufeld e Muenzer, 2001) e a SAOS (Marcus et al., 1998; Melluso Filho e Reimão, 2002) são os responsáveis pela HAS na MPS.

Riganti e Segni (2002) postulam que o estreitamento da aorta abdominal e visceral ou das artérias renais contribui para o desenvolvimento da HAS, em alguns pacientes com MPS.

Taylor et al. (1991), ao estudarem 24 pacientes com MPS I, detectaram a HAS em oito pacientes. Os pacientes hipertensos foram investigados por imagens vasculares; o estreitamento aórtico mostrou-se comum, e, segundo os autores, contribuíram para o desenvolvimento da HAS e claudicação. Para Taylor et al. (1991), os exames de imagem vascular auxiliam na investigação da HAS e direcionamento do tratamento; o ultra-som e a ressonância magnética corresponderiam aos exames iniciais de *screening*, pois poderiam identificar a obstrução aórtica; já a angiografia deveria ser reservada para os pacientes em que o delineamento dos ramos aórticos é clinicamente necessário.

### **1.9.1.3. COMPLICAÇÕES CARDIOLÓGICAS**

A cardiopatia, secundária ao acúmulo progressivo de GAGs nas estruturas cardíacas, é detectada em todos os tipos de MPS e correspondem às principais causas de óbito (Wraith, 1995). Para alguns autores, como Dangel (1998), o acometimento é considerado mais grave nos tipos de MPS que acumulam DS: MPS I, MPS II e MPS VI. Segundo Dangel (1998), a MPS III raramente apresenta comprometimento cardíaco; porém, quando presente, é leve.

O acompanhamento cardiológico é fundamental, uma vez que os sintomas costumam ser “silenciosos”, mesmo diante de um acometimento cardíaco grave (Dangel, 1998; John et al., 1990; Rigante e Segni, 2002).

O estreitamento da artéria coronária, considerado grave na MPS I e na MPS II, embora extenso, usualmente é assintomático; a queixa de angina do

peito é pouco referida pelos pacientes. Taylor et al. (1991) acreditam que a inabilidade de comunicação dos pacientes com MPS possa ser a causa.

Para Mohan et al. (2002), o comprometimento da válvula mitral (VM), nos portadores de MPS, não representa fator de risco à mortalidade; o comprometimento da válvula aórtica (VA), que parece sugerir um significado limítrofe (“borderline”), e a deterioração da função do ventrículo esquerdo (VE) com redução da fração de ejeção correspondem aos maiores riscos de morte.

#### **1.9.1.4. COMPLICAÇÕES OSTEOARTICULARES**

As complicações osteoarticulares, provavelmente, são secundárias ao envolvimento metafisário e ao espessamento e fibrose da cápsula articular (Muenzer, 1986). Embora o comprometimento da mobilidade seja progressivo, usualmente é indolor (Wraith, 2005).

Segundo Gabarra (2003), a fisioterapia para pacientes com MPS pode aprimorar as limitações motoras, aumentar a capacidade respiratória, manter a limpeza brônquica e contribuir para o DNPM, aumentando a socialização e a integração nas atividades diárias. A reabilitação aquática também é uma alternativa de tratamento, uma vez que permite movimentos amplos de baixo impacto. Durante os exercícios, a hiperextensão do pescoço deve ser evitada, pois os portadores de MPSs podem apresentar hipoplasia do processo odontóide (Taybi, 1996). Anastácio e Fraccaro (2002) recomendam exercícios domiciliares diários e sessões de fisioterapia duas vezes por semana realizadas por fisioterapeuta.

#### **1.9.1.5. COMPLICAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

A hidrocefalia é secundária ao espessamento das meninges e à disfunção do vilo aracnóide (Muenzer, 1986). Watts et al. (1981), ao analisarem tomografias computadorizadas (TC) de crânio de 12 pacientes com MPS, em várias faixas etárias, observaram o desenvolvimento e as complicações evolutivas da hidrocefalia. Segundo esses autores, a derivação do líquido cérebro espinhal é pouco indicada para melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Embora o estudo seja limitado pela falta de grupo controle não-tratado, Robertson et al. (1998) perceberam melhora na socialização e redução da agressividade em seis pacientes com MPS III após a derivação do líquido cérebro-espinhal, mesmo com ausência de hidrocefalia.

#### **1.9.1.6. COMPLICAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO**

A síndrome do túnel do carpo resulta da compressão do nervo mediano, secundária à deposição de GAGs no retináculo dos flexores e a alterações anatômicas nos ossos do carpo (Neufeld e Muenzer, 2001). Os sintomas, em geral, são referidos após o estágio grave da doença, e as indicações cirúrgicas correspondem a formas leves de MPS, evidência clínica e confirmação diagnóstica pela eletroneuromiografia (Neufeld e Muenzer, 2001; Schwartz et al., 2001). A descompressão cirúrgica do nervo mediano pode recuperar totalmente, ou parcialmente, a função motora (Neufeld e Muenzer, 2001).

### 1.9.1. 7. COMPLICAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

Em relação aos olhos, a opacidade de córneas corresponde à complicação mais comum (Figura 6), porém há possibilidade de glaucoma, retinopatia degenerativa (Schwartz et al., 2001), papiledema e atrofia óptica (Varssamo et al., 1997). O transplante de córnea pode ser necessário, mesmo diante de uma possível recorrência de depósito de GAGs (Casanova et al., 2001); alguns estudos demonstram que, após cinco anos do transplante, 60% dos pacientes persistiram com as córneas transparentes e boas acuidades visuais (Varssamo et al., 1997). Deve-se excluir a retinopatia como causa da diminuição da acuidade visual, antes de indicar o transplante de córnea (Schwartz et al., 2001).



**Figura 6** - Opacidade das córneas na MPS

### 1.9.1.8. COMPLICAÇÃO AUDITIVA

A hipoacusia, geralmente mista, é atribuída a três fatores: otites de repetição, deformidade dos ossículos auriculares e anormalidade no ouvido interno (Neufeld e Muenzer, 2001). Os tubos de ventilação podem minimizar as seqüelas de otites agudas, crônicas e secretoras, freqüentes em

pacientes com MPS, e o uso de aparelho de ouvido pode ser benéfico (Neufeld e Muenzer, 2001).

#### **1.9.1.9. COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS**

A diarreia pode ser detectada em pacientes com MPS; embora não tenha uma causa definida, para Whitley (1983), a diarreia pode ser secundária à disfunção neurológica. Young e Harper (1983), estudando pacientes com MPS II e quadro diarreico, observaram pela microscopia a presença de mucosa frágil no colón sigmóide, sem sinal de inflamação, neoplasia ou achados parasitológicos. Mesmo não havendo uma causa definida, sabe-se que uma dieta controlada pode amenizar os sintomas.

Parfrey e Hutchins (1986) detectaram, na autópsia de pacientes com MPS I, MPS II e MPS III, a presença de fibrose hepática e postulam que a possível causa seja o acúmulo de metabólitos hepatotóxicos. Para os autores, o acometimento hepático nas MPSs deve ser estudado.

#### **1.9.1.10. COMPLICAÇÕES ODONTOLÓGICAS**

Os pacientes com MPS apresentam anormalidades nos dentes e no desenvolvimento crânio-facial (Gorlin et al., 1990).

Embora pouco descrito na literatura, o acompanhamento odontológico é importante, pois proporciona a devolução da função mastigatória, recupera os dentes comprometidos por cáries, fraturas ou fenômenos de abrasão e de erosão, auxilia na correção de problemas ortodônticos e evita complicações de focos de inflamação e infecção (Figura 7). Gomes (2004)

descreveu a avaliação e o tratamento odontológico em cinco pacientes com MPS; os achados mais frequentes foram: diastema generalizado, cúspides afiladas, hipoplasia do esmalte, hipertrofia gengival, mordida aberta e limitação da abertura bucal. Quanto ao tratamento, ressaltou a necessidade da profilaxia para endocardite bacteriana e detectou as seguintes dificuldades: rigidez da articulação têmporo-mandibular com limitação da abertura oral, retardo mental e o risco anestésico pelo acometimento sistêmico.



**Figura 7** - A: As alterações dentárias em MPS: hipoplasia de esmalte, diastemas, cúspides irregulares e pontiagudas, hipertrofia gengival, macroglossia e limitação da abertura bucal;  
B: Tratamento odontológico com melhora das anormalidades

### 1.9.1.11. COMPLICAÇÕES ANESTÉSICAS

Em geral, os pacientes com MPS necessitam de várias cirurgias, porém devem-se avaliar os fatores de risco e benefício, uma vez que o procedimento anestésico é complexo e arriscado.

A cirurgia deve ser realizada em hospital que possua uma Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) e a equipe de anestesistas deve possuir experiência em manutenção de vias aéreas (Wraith, 1995).

Segundo Diaz et al. (1993) e Walker et al. (1994), a investigação pré-operatória deve incluir gasometria arterial, hemograma, eletrólitos, função hepática, raios-X de tórax e coluna cervical, eletrocardiograma, ecocardiograma, polissonografia (para pacientes com história de SAOS) e, se possível, função pulmonar.

A subluxação atlanto-axial, secundária à hipoplasia do processo odontóide, resulta na instabilidade da coluna cervical e, obrigatoriamente, deve ser investigada (Walker et al., 1994), pois a flexão do pescoço pode causar o colapso da traquéia e a obstrução completa da passagem do ar (Morgan et al., 2002).

As avaliações cardiológicas e pulmonares são fundamentais, uma vez que o acometimento cardíaco e a infiltração das artérias coronárias são fatores agravantes da isquemia e da morte súbita, durante o ato cirúrgico, e a obstrução das vias aéreas resulta na possibilidade de HP, *cor pulmonare* e morte súbita (Morgan et al., 2002).

A dificuldade de intubação orotraqueal (IOT) é a principal intercorrência anestésica. O estreitamento da luz da traquéia, pelo acúmulo de GAGs



(principalmente DS e QS) (Shih et al., 2002), juntamente com a anormalidade no seu formato e no formato das cordas vocais (Shih et al., 2002), são responsáveis pela dificuldade na IOT. Outros fatores também contribuem, como: pescoço curto, instabilidade na coluna cervical, rigidez da articulação temporomandibular, macroglossia, hipertrofia das amígdalas e presença constante de secreção espessa nas vias aéreas superiores (Walker et al., 1994).

Em situações de emergência e de insucesso na IOT, o uso da broncoscopia de fibra óptica e da máscara laríngea tem auxiliado na intubação e diminuído a necessidade de traqueostomia de urgência (Walker et al., 1994).

No pós-operatório, o manejo do paciente com MPS deve incluir: controle e manutenção das vias aéreas, nível de consciência, detecção de episódios de obstrução e dessaturação; a fisioterapia respiratória é importante na prevenção de infecções respiratórias (Walker et al., 1994)

#### **1.9.1.12. ACOMPANHAMENTO PSICOLÓGICO**

É fundamental o suporte psicológico à família e, principalmente, aos pacientes com inteligência preservada. Muenzer (2004) reforça a idéia de união entre as famílias de portadores de MPS, no intuito de compartilhar e enfrentar os problemas diários. No Brasil, essa idéia vem funcionando por intermédio da Associação de Portadores e Familiares de MPS.

### 1.9.2. TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O transplante de medula óssea (TMO) é uma alternativa de tratamento para as MPSs, desde o início da década de 80; seu objetivo é reconstituir o sistema hematopoiético do paciente por meio de células tronco de doador saudável e imunocompatível, estabelecendo, assim, uma duradoura fonte enzimática (Ortega e Neves, 1996).

A experiência em TMO envolve, na maioria das vezes, pacientes com MPS I. Os estudos de seguimento na MPS I-H demonstraram que a prevenção à demência é possível, se o TMO for realizado precocemente (Shapiro et al., 1995); pacientes com nível de funcionamento intelectual maior que 70 podem apresentar melhora cognitiva (Peters et al., 1996), melhora do fácies grotesco, da hepatoesplenomegalia e da obstrução das vias aéreas superiores (Guffon et al., 1998), melhora cardiológica (Braunlin et al., 2003) e ausência de benefício ao sistema músculo-esquelético (Weisstein et al., 2004).

Em relação às demais MPS, o TMO não previne a demência na MPS II e na MPS III, não melhora a função da retina na MPS III e na MPS VI, e não beneficia o sistema esquelético na MPS VI (Shapiro et al.;1995; Gullingsrud et al.,1998; Herskhovitz et al., 1999). No entanto, normaliza a hepatoesplenomegalia, diminui o espessamento da pele e melhora a mobilidade articular na MPS II (Coppa et al., 1995), ameniza o fácies grotesco, conserva a transparência das córneas, melhora acometimento cardíaco e a mobilidade articular na MPS VI (Herskhovitz et al., 1999;

Ucakhan et al., 2001), recupera a marcha, melhora as infecções, o ronco e a vertigem na MPS VII (Yamada et al., 1988).

No Brasil, entre 1988 e 2005, foram realizados treze TMO, no Serviço de Transplante de Medula Óssea da Universidade Federal do Paraná, em pacientes com doenças de acúmulo. Quanto à MPS, seis pacientes foram transplantados, a saber: 4 com MPS I, 1 com MPS III e 2 com MPS VI. O paciente com MPS III evoluiu com progressão da doença apesar da pega completa do enxerto; houve estabilização/melhora do quadro neurológico em dois pacientes com MPS I e em um com MPS VI, e não houve normalização das alterações oculares e da disostose múltipla (Bonfim et al., 2005).

Embora esses estudos revelem melhorias, os dados relativos à eficácia devem ser interpretados com cautela, pois derivam de estudos de fase I e II (Schwartz, 2000). Além disso, a TMO é um procedimento de risco e sempre poderá ameaçar a vida do paciente (Ohashi et al., 1995).

### **1.9.3. TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA**

Atualmente é considerada a principal forma de tratamento. Na terapia de reposição enzimática (TRE), o organismo recebe a enzima fabricada em laboratório pela corrente sanguínea, continuamente, uma vez por semana. Esse tratamento não é a cura para a doença, e sim, uma tentativa de reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida.

O FDA (*US Food and Drug Administration*) aprovou a comercialização da Laronidase para a MPS I, em 2003, e da Arilsultase B recombinante para a MPS VI, em 2005.

No Brasil, em agosto de 2005, a comercialização da Laronidase foi aprovada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), e a perspectiva é que, em 2006, seja iniciado o processo de aprovação da Arilsulfase B recombinante.

Segundo Wraith et al. (2004), em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multinacional, a Laronidase comprovou sua eficácia (estudo fase III). Nesse estudo, após duas semanas de avaliação clínica, os pacientes com MPS I foram submetidos a 26 semanas de tratamento com Laronidase ou placebo, e os resultados mostraram que o uso da Laronidase melhora a capacidade respiratória, o índice de apnéia e hipopnéia (AIH), o teste de caminhada de seis minutos, o volume hepatoesplênico e a mobilidade dos ombros, além de reduzir o nível dos GAGs urinários. Quanto aos efeitos adversos, não houve diferença entre os dois grupos.

O estudo de fase I/II, randomizado, duplo-cego de Harmatz et al. (2004), analisou seis pacientes com MPS VI, durante 48 semanas de tratamento com Arilsulfase B recombinante, e observou a redução de GAGs urinários e melhora motora-articular; não houve sérios efeitos adversos. Em 2005, Harmatz et al. ampliaram o número de pacientes analisados para dez e confirmaram que a Arilsulfase B recombinante promove benefícios na função articular, além de propiciar melhorias cardiorespiratórias.

Em relação à MPS II, estudo randomizado, duplo-cego, multinacional, para testar a eficácia da idrosulfatase em humanos, está sendo realizado, ainda sem resultado.

A TRE na MPS III, até o momento, não evidenciou resultados; modelos animais estão sendo estudados, na tentativa de descobrir soluções, pois a enzima não consegue ultrapassar a barreira sangue-cérebro e atingir o SNC, visto que, na MPS III, o acometimento é neurológico. Estudos em ratos demonstraram que a enzima atinge o cérebro nas primeiras semanas de vida, ou seja, antes da maturação da barreira sangue-cérebro (Gliddon e Hopwood, 2004). Kakkis et al. (2004), estudando cães, revelam que a infusão da enzima por via intratecal pode ser a solução para as doenças lisossomais de acometimento neurológico. Até o momento, não há uma solução efetiva.

Na MPS IV, ainda são necessários estudos para poder realizar testes clínicos. Embora Tomatsu et al. (2003) tenham desenvolvido o modelo animal, este não apresentou alterações esqueléticas, o que impede a comprovação de terapias para MPS IV.

Em relação à MPS VII, a TRE foi realizada somente em modelo animal. O'Connor et al. (1998), em um estudo sobre ratos, notaram que a perda da audição, da memória e do aprendizado pode ser impedida se a TRE for iniciada precocemente.

#### **1.9.4. TERAPIA GÊNICA**

Dentre todas as terapias estudadas para o tratamento das MPSs, a terapia gênica é a única que busca a correção do defeito genético da célula, sendo considerada a terapia mais próxima da cura. Na terapia gênica, o

objetivo é reduzir ou remover o efeito do gene defeituoso, por meio da inserção de genes funcionais em células com genes defeituosos.

Até o momento, os genes codificadores da enzima normal foram clonados e modelos-animais com MPSs foram desenvolvidos (Haskins M et al., 2002), porém trata-se de uma doença heterogênea que acomete vários órgãos e tecidos, o que requer o desenvolvimento de várias estratégias (Caillaud e Poenaru, 2000).

Entre os anos de 2000 e 2005, foram publicados vários estudos envolvendo terapia gênica e MPS, porém ainda há problemas a serem superados no que diz respeito à técnica, à segurança e à eficácia.

#### **1.10. REDE MPS BRASIL**

No Brasil, a partir de abril de 2004, diversos serviços que atendem pacientes com MPS formaram parceria, tendo como objetivos principais: facilitar o acesso ao diagnóstico, ao tratamento, à prevenção e apoiar o desenvolvimento de pesquisas na área. Essa parceria recebeu o nome de Rede MPS Brasil e tem como centro coordenador o Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A Rede MPS Brasil conta com recursos para disponibilizar testes diagnósticos para MPS. Giugliani et al. (2005) apresentaram, no Congresso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal, na Costa Rica, o resultado da parceria brasileira após catorze meses da fundação: foram investigados 202 pacientes brasileiros com suspeita de

MPS; destes, 116 confirmaram o diagnóstico, conforme segue: 37 MPS I, 32 MPS II, 13 MPS III, 10 MPS IVA, 22 MPS VI e 2 MPS VII.

O acesso à Rede MPS Brasil é efetuado pelo site [www.ufrgs.br/redempsbrasil](http://www.ufrgs.br/redempsbrasil) ou pelo telefone 0800-510-2030.

---

---

## *OBJETIVOS*



## 2. OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivos:

- Caracterizar os achados clínicos e avaliar a evolução dos pacientes com diferentes tipos de MPS.
- Analisar os dados laboratoriais dos diferentes tipos de MPS.

---

---

## *MÉTODOS*

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1. CASUÍSTICA**

O estudo foi realizado na Unidade de Genética do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

No período de 20 anos (1985- 2005), foram diagnosticados, na Unidade de Genética, 41 pacientes portadores de MPS, porém nem todos foram incluídos neste estudo, pelos motivos, a saber: não concordância dos responsáveis, ausência de endereço para o contato, óbito, seguimento em outro serviço e quadro clínico grave sem condição de transporte até o município de São Paulo.

A casuística foi composta de 30 pacientes com diferentes tipos de MPS, assim distribuídos: seis com MPS I, dois com MPS II, sete com MPS III, sete com MPS IV, seis com MPS VI e dois com MPS VII.

#### **3.2. MÉTODOS**

Trata-se de um estudo retro e prospectivo de pacientes com diagnóstico de MPS.

O protocolo de pesquisa (nº 012/03) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram submetidos e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do

HCFMUSP e pela Comissão do Curso de Pós-Graduação Senso Estrito do Departamento de Pediatria do HCFMUSP.

O responsável legal pelo paciente recebeu informações sobre o estudo, e o afetado somente foi incluído, após a assinatura do consentimento livre e esclarecido (Anexo A).

Os pacientes foram acompanhados por quatro anos, em consultas freqüentes, geralmente a cada quatro meses. Para a realização do estudo foi elaborado um protocolo de pesquisa (Anexo B), que compreendia uma avaliação clínica e laboratorial.

### **3.2.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA**

A avaliação clínica foi realizada mediante anamnese e exame físico completo.

A anamnese incluía as seguintes investigações:

- IDENTIFICAÇÃO: nome, número de registro do ICr HCFMUSP, idade, sexo e local de nascimento;
- HISTÓRIA GESTACIONAL: consangüinidade e intercorrências no período pré-natal;
- DADOS DE NASCIMENTO: tipo de parto, peso, comprimento, perímetro cefálico, período de permanência no berçário e intercorrências no período neonatal;
- QUEIXA PRINCIPAL;
- IDADE DO INÍCIO DOS SINTOMAS;

- IDADE POR OCASIÃO DO DIAGNÓSTICO;
- ENCAMINHAMENTO À UNIDADE DE GENÉTICA: especialidade médica que solicitou a avaliação do paciente;
- HISTÓRIA CLÍNICA EVOLUTIVA: intercorrências clínicas envolvendo os sistemas: esquelético, cardíaco, respiratório, digestivo, articular e neurológico;
- CARACTERÍSTICAS DO DNPM;
- SONO: ronco, apnéia noturna e uso de CPAP;
- INTERNAÇÕES HOSPITALARES: local (enfermaria ou UTI) e motivos;
- ÓBITO: idade e *causa mortis*;
- CIRURGIAS; e
- COMPLICAÇÕES ANESTÉSICAS.

Os achados pesquisados durante o exame físico foram: peso, altura, perímetro cefálico, fácies grotesco, córneas opacas, macroglossia, alteração dentária, pescoço curto, *pectus carinatum*, sopro, hepatomegalia, esplenomegalia, hérnia umbilical, hérnia inguinal, diástase de musculatura abdominal, rigidez articular, mãos em garra, *genu valgo*, gibosidade, hirsutismo, manchas mongólicas e pápulas subcutâneas.

A adequação de peso e altura seguiu os gráficos de Marques et al. (1982), e o perímetro cefálico, o gráfico de Neelhaus (1968).

### 3.2.1. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os exames realizados foram:

- EXAMES ESPECÍFICOS: teste de toluidina, dosagem e cromatografia de GAGs e dosagem enzimática;
- EXAMES COMPLEMENTARES: avaliação oftalmológica, raios-X de esqueleto completo, ultra-som abdominal, ecocardiograma, oximetria basal em repouso, tomografia computadorizada de crânio e polissonografia; e
- DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA.

Os pais dos pacientes que necessitaram de sedação para a realização dos exames foram informados quanto aos riscos anestésicos, e os exames complementares por sedação somente foram realizados após autorização do responsável pelo paciente.

Quanto aos exames específicos, amostras de urina e sangue foram enviadas para o Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, após a suspeita clínica.

A avaliação oftalmológica foi realizada por médico especialista na área.

Os raios-X de esqueleto completo, o ultra-som abdominal, o ecocardiograma e a TC de crânio foram efetuados no Serviço de Diagnóstico por Imagem do ICr HCFMUSP e avaliados por profissionais capacitados. Com o objetivo de aprimorar a avaliação dos achados radiológicos, elaborou-se um protocolo de pesquisa (Anexo C).

A polissonografia foi realizada no Instituto do Sono do Hospital São Paulo. Para a classificação da SAOS, utilizou-se o índice de IAH, conforme o

critério de Harvey et al. (1999) – SAOS leve:  $1 \leq \text{IAH} < 5/\text{hora}$ , moderada:  $5 \leq \text{IAH} < 9/\text{hora}$  e acentuado  $\text{IAH} > 10/\text{hora}$ , e a saturação de oxigênio da hemoglobina mínima ( $\text{NadirSaO}_2$ ) – SAOS leve:  $85 \leq \text{NadirSaO}_2 < 92\%$ , moderada:  $85 \geq \text{NadirSaO}_2 < 79\%$  e acentuado  $\text{NadirSaO}_2 < 79\%$ .

Após a autorização por escrito dos responsáveis pelos pacientes, a documentação fotográfica foi efetuada; também foram solicitadas fotografias dos pacientes em diferentes faixas etárias.

---

---

## *RESULTADOS*

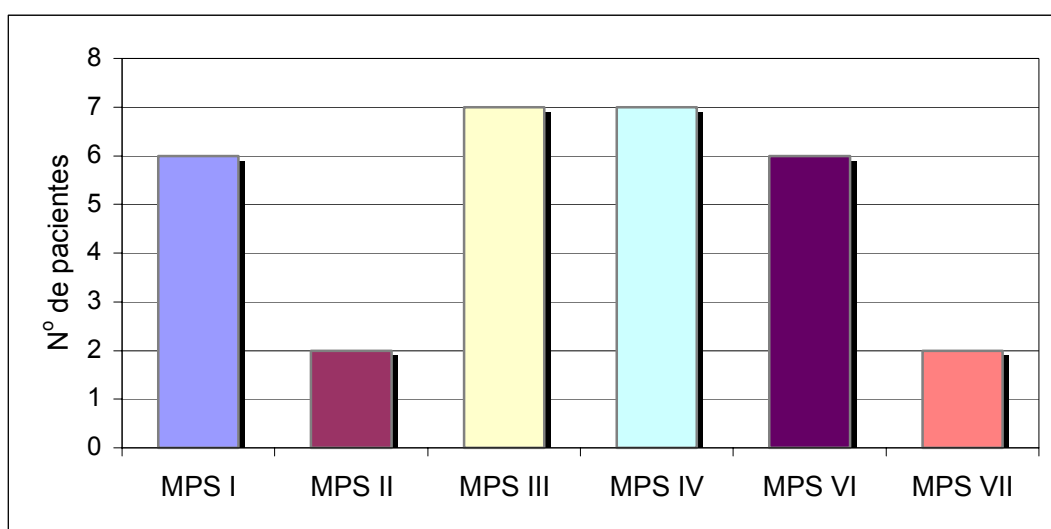


## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram incluídos no estudo 30 pacientes portadores de diferentes tipos de MPS (Gráfico 2).

**Gráfico 2-** Total de pacientes estudados no presente trabalho, de acordo com o tipo de MPS



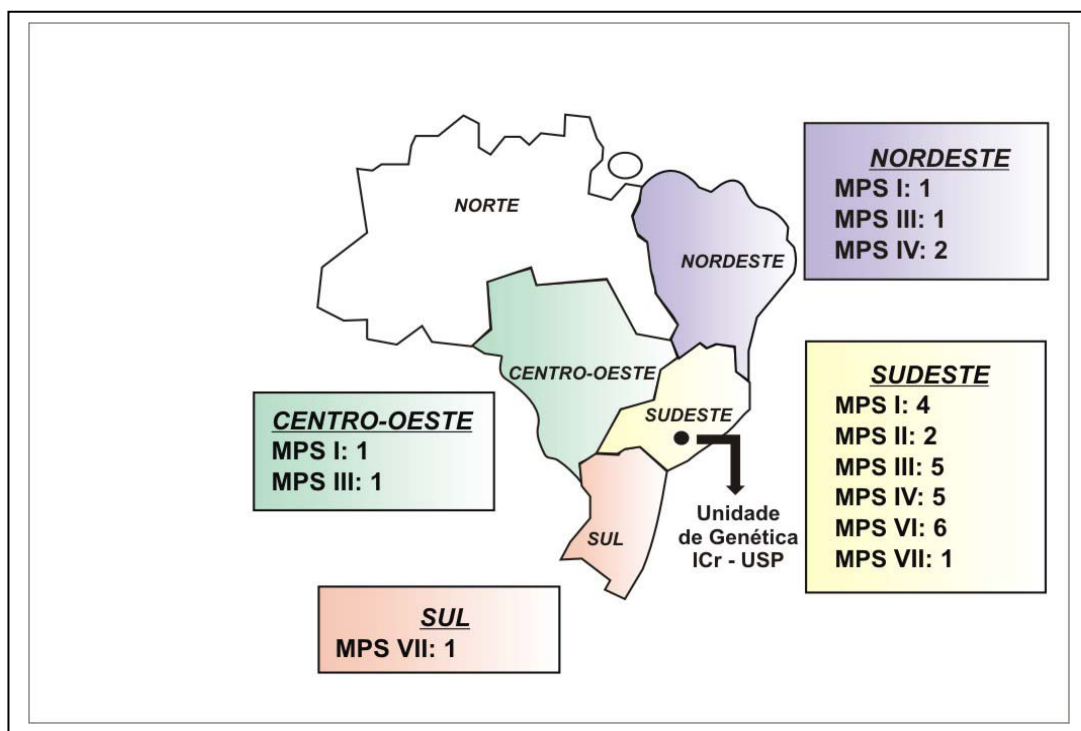
No total, 25 famílias foram analisadas, pois no presente trabalho havia dois casos de irmãos com MPS III e MPS IV e um casal de irmãos com MPS VI.

A história de recorrência familiar da MPS foi detectada em 24 % (9/25), e a consangüinidade, em 36% (9/25) das famílias estudadas.

Dezesseis pacientes eram femininos e 14 masculinos.

A idade atual dos pacientes variou entre 2 anos e 22 anos e 4 meses, média de 12 anos e 1 mês.

O local de nascimento, de acordo com as regiões do Brasil, encontra-se demonstrado na Figura 8.



**Figura 8-** Local de nascimento dos pacientes com diferentes tipos de MPS, de acordo com as regiões brasileiras

## 5.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA

### 5.2.1. PERÍODO PRÉ-NATAL E NEONATAL

Durante o pré-natal, 10 mães (2 MPS I, 1 MPS II, 2 MPS III, 1 MPS IV, 2 MPS VI e 2 MPS VII) apresentaram intercorrências: sangramento no primeiro trimestre (2), hipotensão arterial (2), diminuição dos movimentos fetais (2), oligohidrânio (1), polihidrânio (1), HAS (1), infecção urinária (1)

e anemia (1). Dentre todas as gestantes, 4 realizaram ultra-som fetal, e apenas uma (MPS VII) apresentou alteração: ascite fetal.

Quanto ao parto, 14 nasceram de parto normal e 16, de cesariana, sendo um caso de gemelaridade. Quatro pacientes (1MPS I, 1 MPS III e 2 MPS VII) apresentaram sofrimento fetal e um foi prematuro (MPS VII). O baixo peso foi detectado em três pacientes (1 MPS I, 1 MPS VI e 1 MPS VII); os demais, 27 pacientes, estavam dentro da normalidade. Todos apresentaram comprimento dentro do percentil da normalidade. O perímetro cefálico foi referido em apenas 33% (10/30) e todos estavam normais.

No período neonatal, seis pacientes (2 MPS I, 2 MPS VI e 2 MPS VII) apresentaram intercorrências; as complicações foram: icterícia (4), desconforto respiratório (3), edema (2), colestase hepática (1), hepatomegalia (1), *talipes equivaro* (1). O edema neonatal foi detectado apenas nos pacientes portadores do tipo VII.

### **5.2.2. QUEIXA PRINCIPAL E IDADE AO DIAGNÓSTICO**

A queixa principal referida pelos familiares dos pacientes com MPS consta na Tabela 3; a idade da sua detecção e do diagnóstico, na Tabela 4.

**Tabela 3-** Queixa principal referida pelos familiares dos pacientes com diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes)

	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
Macrocefalia	-	1/2	-	-	-	-
Fácies grotesco	2/6	-	1/7	-	2/6	-
Córneas opacas	1/6	-	-	-	-	-
Gibosidade	1/6	-	-	2/7	-	-
<i>Pectus carinatum</i>	-	-	1/7	3/7	-	-
Aumento abdominal	2/6	1/2	-	-	1/6	2/2
<i>Genu valgo</i>	-	-	-	2/7	-	-
Rigidez articular	-	-	-	-	1/6	-
Edema	-	-	-	-	-	2/2
Déficit crescimento	-	-	1/7	1/7	1/6	-
Alteração na marcha	-	-	-	1/7	1/6	-
Agitação	-	-	2/7	-	-	-
Convulsão	-	-	2/7	-	-	-

**Tabela 4-** Variação e média da idade da detecção da queixa principal pelos familiares e do diagnóstico médico nos diferentes tipos de MPS

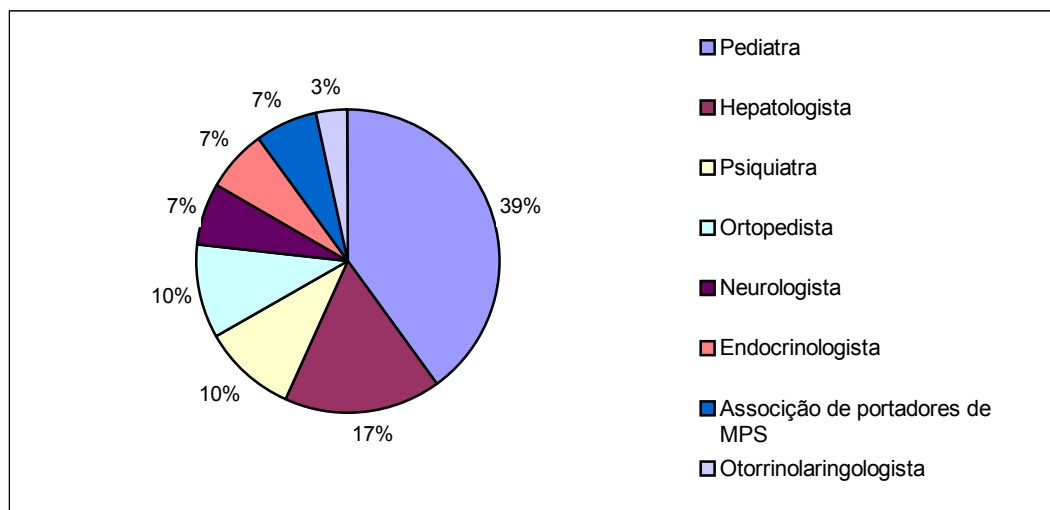
	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
Queixa Principal						
variação	5m-3a	5m-2a	nasc-4a	2m-3a	1a-4a	nasc
média	1a7m	1a2m	2a	1a5m	2a5m	nasc
Diagnóstico						
variação	1a3m-8a3m	4a-7a3m	3a9m-8a5m	4m-7a1m	3a11m-11a2m	1m-4a3m
média	4a7m	5a6m	6a	3a7m	7a5m	2a1m

a= anos; m= meses; nasc=nascimento

### 5.2.3. ENCAMINHAMENTO À UNIDADE DE GENÉTICA

O encaminhamento dos pacientes para a Unidade de Genética, segundo as especialidades médicas, está demonstrado no Gráfico 3.

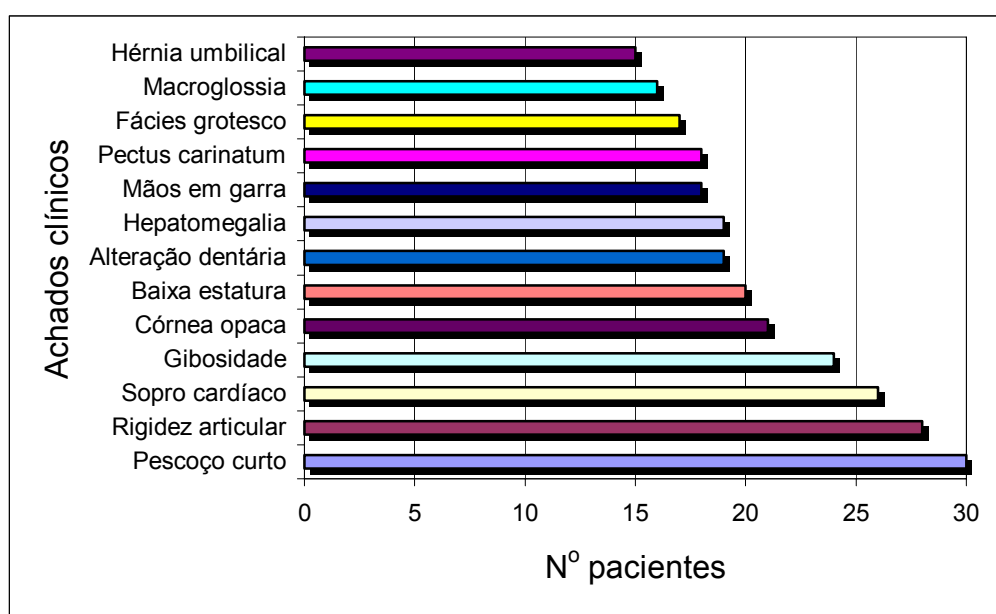
**Gráfico 3-** Encaminhamento dos pacientes com MPS para a Unidade de Genética, de acordo com as especialistas médicas



#### 5.2.4. ACHADOS CLÍNICOS

No Gráfico 4, encontram-se os achados clínicos mais freqüentes em todos os tipos de MPSs.

**Gráfico 4-** Achados clínicos mais freqüentes nos trinta pacientes com MPSs, estudados no presente trabalho



A relação entre o tipo de MPS e os achados clínicos encontra-se na Tabela 5.

**Tabela 5-** Achados clínicos nos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes)

	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
Déficit ponderal	1/6	-	-	5/7	4/6	-
Baixa estatura	3/6	2/2	-	7/7	6/6	2/2
Macrocefalia	2/6	1/2	1/7	-	-	1/2
Fácies grotesco	5/6	2/2	3/7	-	6/6	2/2
Córnea opaca	5/6	-	1/7	7/7	6/6	2/2
Glaucoma	3/6	-	-	-	1/6	-
Macroglossia	3/6	2/2	4/7	-	6/6	1/2
Alteração dentária	4/6	2/2	3/7	4/7	4/6	2/2
Pescoço curto	6/6	2/2	7/7	7/7	6/6	2/2
<i>Pectus carinatum</i>	3/6	1/2	1/7	7/7	4/6	2/2
Sopro cardíaco	5/6	2/2	5/7	6/7	6/6	2/2
Hepatomegalia	6/6	2/2	3/7	-	6/6	2/2
Esplenomegalia	3/6	2/2	-	-	1/6	1/2
Hérnia umbilical	5/6	2/2	1/7	1/7	5/6	1/2
Hérnia inguinal	3/6	1/2	1/7		-	-
Diástase abdominal	4/6	1/2	-	-	3/6	2/2
Rigidez articular	6/6	2/2	6/7	7/7	6/6	1/2
<i>Geno valgo</i>	2/6	2/2	-	7/7	3/6	-
Mãos em garra	5/6	2/2	1/7	4/7	6/6	-
Gibosidade	4/6	2/2	4/7	7/7	6/6	1/2
Hirsutismo	2/6	1/2	5/7	-	1/6	-
Mancha mongólica	2/6	-	-	-	-	-
Pápula subcutânea	1/6	-	-	-	-	-

### 5.3. EXAMES LABORATORIAIS

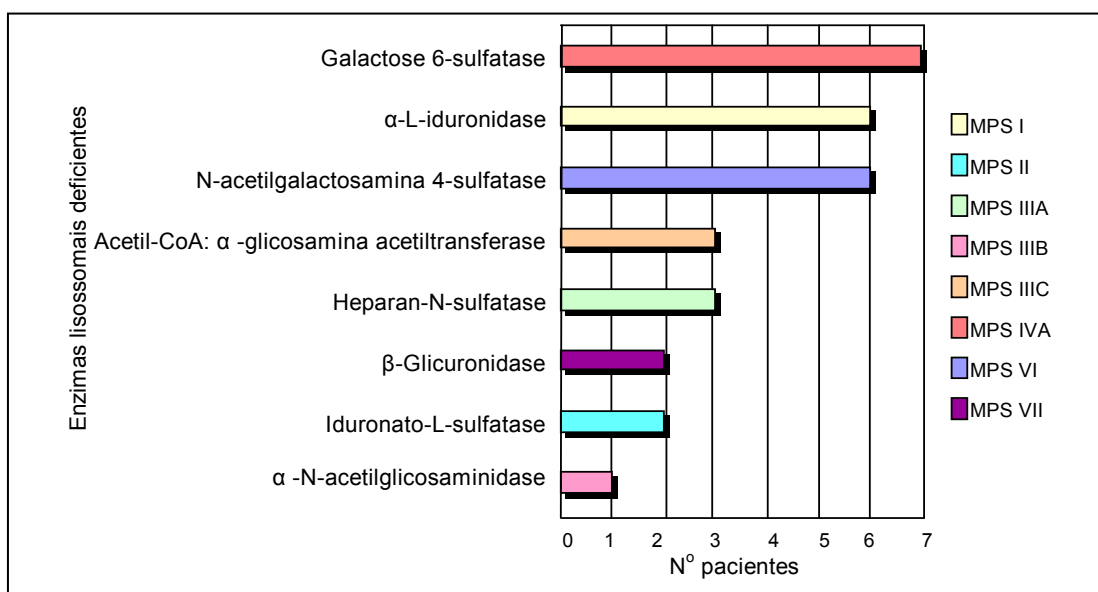
#### 5.3.1. EXAMES ESPECÍFICOS

Os exames de triagem urinária estão apresentados na Tabela 6, e a dosagem enzimática, no Gráfico 5.

**Tabela 6-** Resultados dos exames de triagem urinária nos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes)

	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
<b>Teste Toluidina</b>						
positivo	6/6	2/2	2/5	2/6	2/4	1/2
negativo	-	-	1/5	1/6	1/4	1/2
duvidoso	-	-	3/5	3/6	1/4	-
<b>Dosagem GAGs</b>						
aumentado	5/5	2/2	6/6	6/6	6/6	2/2
normal	-	-	-	-	-	-
<b>Cromatografia GAGs</b>						
positivo	6/6	2/2	7/7	3/7	6/6	2/2
normal	-	-	-	4/7	-	-

**Gráfico 5-** Deficiência enzimática detectada nos trinta pacientes estudados no presente trabalho



### 5.3.1. OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares constam na Tabelas 7 e 8.

**Tabela 7-** Principais achados radiológicos nos diferentes tipos de MPS  
(número de afetados/total de pacientes)

	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
<b>Crânio</b>						
Sela túrcica: alteração de forma	5/6	1/2	2/7	2/7	6/6	-
Calota espessa	3/6	2/2	6/7	1/7	4/6	2/2
Impressão vascular	5/6	-	1/7	2/7	3/2	1/2
Impressão diplóica	1/6	-	-	-	2/6	1/2
<b>Tórax</b>						
Fossa glenóide hipoplásica	5/6	2/2	4/7	5/7	6/6	1/2
Costela: forma de remo	6/6	2/2	4/7	5/7	6/6	1/2
<b>Coluna</b>						
Vértebra: alteração forma	5/6	2/2	6/7	7/7	6/6	1/2
Platispondilia	1/6	-	-	7/7	5/6	2/2
<b>Ossos longos</b>						
Rádio/ulna: epífise convergente	2/6	2/2	2/7	6/7	5/6	-
Epífise irregular	2/6	2/2	-	7/7	4/6	1/2
Diáfise espessa	5/6	2/2	4/7	3/7	4/6	-
Úmero: forma de machado	4/6	2/2	-	1/7	6/6	-
<b>Bacia</b>						
Teto acetábulo hipoplásico	4/6	2/2	4/7	7/7	6/6	1/2
Asa ilíaca pequena e larga	5/6	2/2	2/7	5/7	5/6	1/2
<b>Mãos e pés</b>						
Metacarpo espesso	6/6	2/2	3/7	5/7	6/6	-
Metatarso espesso	3/6	2/2	2/7	3/7	1/6	-



**Tabela 8-** Principais achados no ultra-som abdominal, no ecocardiograma, na oximetria, na polissonografia e na TC de crânio dos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes)

	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
<b>Ultra-som abdome</b>						
Hepatomegalia	6/6	2/2	6/7	1/7	3/6	2/2
Esplenomegalia	3/6	2/2	3/7	-	1/6	1/2
<b>Ecocardiograma</b>						
V M espessada	5/6	1/2	4/7	4/7	5/6	2/2
V A espessada	4/6	1/2	3/7	6/7	3/6	2/2
V P espessada	-	-	-	-	1/6	-
V T espessada	1/6	-	-	-	1/6	-
VM estenose	-	-	-	-	4/6	-
V A estenose	-	1/2	-	-	-	-
Insuficiência M	5/6	2/2	-	2/7	6/6	1/2
Insuficiência A	3/6	1/2	-	1/7	3/6	1/2
Insuficiência P	-	-	-	-	2/6	-
Insuficiência T	1/6	-	-	1/7	4/6	-
HP	3/6	1/2	-	-	4/6	-
Hipertrofia VE	2/6	1/2	1/7	1/7	3/6	-
Alteração no relaxamento	2/6	1/2	-	1/7	-	-
<b>Oximetria</b>						
Sat O <sub>2</sub> < 95%	3/6	1/2	1/7	-	3/6	-
<b>Polissonografia</b>						
SAOS Grau leve	-	-	1/4	-	-	1/1
SAOS Grau moderado	1/5	-	-	-	1/4	-
SAOS Grau acentuado	2/5	1/1	1/4	-	2/4	-
<b>TC crânio</b>						
Ventriculomegalia	5/6	1/2	3/7	1/7	6/6	NR
Atrofia cerebral	-	-	3/7	-	-	-
Focos lacunares - depósito?	-	-	-	-	1/6	-
Adenoma hipofisário	-	-	1/7	-	-	-

VP= válvula pulmonar; VT= válvula tricúspide; SatO<sub>2</sub>= saturação de oxigênio; NR= exame não realizado

## 5.4. EVOLUÇÃO CLÍNICA

### 5.4.1. DESENVOLVIMENTO E REGRESSÃO NEUROPSICOMOTORA

Onze pacientes (2 MPS I, 2 MPS II, 2 MPS III, 3 MPS VI e 2 MPS VII) evoluíram com atraso do DNPM. Quanto à regressão, dez pacientes (1 MPS I, 1 MPS II, 6 MPS III, 1 MPS IV e 1 MPS VI) deixaram de andar entre 6 e 16 anos (média de 11 anos), e oito (1 MPS I, 1 MPS II e 6 MPS III), de falar entre 6 e 9 anos (média de 7 anos e 5 meses).

### 5.4.2. SINTOMAS CLÍNICOS E INTERCORRÊNCIAS

Na Tabela 9, apresentam-se os principais sintomas clínicos.

**Tabela 9-** Principais complicações clínicas nos diferentes tipos de MPS (número de afetados/total de pacientes)

	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
Cardiopatia	6/6	2/2	5/7	6/7	6/6	2/2
HAS	2/6	-	-	-	1/6	-
Ronco	5/6	2/2	4/7	2/7	5/6	2/2
Apnéia noturna	3/6	2/2	2/7	-	3/6	1/2
Infecções repetição	3/6	2/2	5/7	2/7	5/6	2/2
Convulsão	-	-	5/7	-	-	-
Agitação	1/6	1/2	5/7	-	-	2/2
Diarréia	1/6	2/2	4/7	1/7	1/6	1/2

O uso do CPAP foi necessário em quatro pacientes: 1 MPS I, 1 MPS II e 2 MPS VI; todos apresentavam SAOS de grau acentuado na polissonografia, e a média de idade para iniciar o uso de CPAP foi 9 anos e 3 meses. A adenoamigdalectomia foi realizada em um paciente (MPS VI), como tratamento da apnéia noturna.

A traqueostomia e gastrostomia foram necessárias em apenas um paciente (MPS II) aos 10 anos e 4 meses e aos 11 anos e 4 meses, respectivamente.

A necessidade de internação hospitalar em enfermaria foi detectada em 15 pacientes (3 MPS I, 1 MPS II, 4 MPS III, 2 MPS IV, 3 MPS VI e 2 MPS VII); e sete pacientes (1 MPS I, 2 MPS II, 1 MPS III, 2 MPS VI e 1 MPS VII) precisaram de atendimento em UTI. Os motivos das internações encontram-se na Tabela 10.

**Tabela 10-** Motivos das internações hospitalares em enfermaria e UTI nos diferentes tipos de MPS (número de afetados / total de pacientes)

	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
<b>Enfermaria</b>						
Infecção respiratória	1/3	1/1	4/4	2/2	3/3	1/2
Bronquite	1/3	1/1	3/4	-	1/3	2/2
Convulsão	-	-	2/4	-	-	-
HAS	1/3	-	-	-	-	-
<b>UTI</b>						
Infecção respiratória	-	1/2	1/1	-	2/2	1/1
Bronquite	1/1	1/2	1/1	-	1/2	-
Insuficiência cardíaca	-	1/2	-	-	1/2	1/1

Quanto ao óbito, dois pacientes faleceram durante o estudo: um com MPS I, aos 8 anos e 9 meses, e um com MPS II, aos 12 anos. A *causa mortis* foi insuficiência respiratória por obstrução das vias aéreas superiores; o paciente com MPS II também apresentava endocardite bacteriana na VM.

## 5. PROCEDIMENTO ANESTÉSICO E CIRÚRGICO

Vinte pacientes (67%) foram operados e submetidos a 37 procedimentos anestésicos. Quatro pacientes (1 MPS I, 2 MPS II e 1 MPS VII) apresentaram complicações: dificuldade na IOT (3), HAS (1) e sangramento (1).

No total foram realizados 46 procedimentos cirúrgicos (média de 2,3 cirurgias/paciente); os principais procedimentos constam na Tabela 11.

**Tabela 11-** Principais procedimentos cirúrgicos realizados nos diferentes tipos de MPS (número de afetados / total de pacientes)

	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPSVI	MPSVII
Herniorrafia inguinal	3/6	1/2	1/4	-	-	-
Herniorrafia umbilical	1/6	1/2	-	-	2/2	-
Adenoidectomia	1/6	2/2	2/4	2/5	1/2	1/1
Amigdalectomia	-	1/2	2/4	1/5	1/2	-
Ortopédica	1/6	-	-	3/5	-	-

---

---

## *DISCUSSÃO*

## 6. DISCUSSÃO

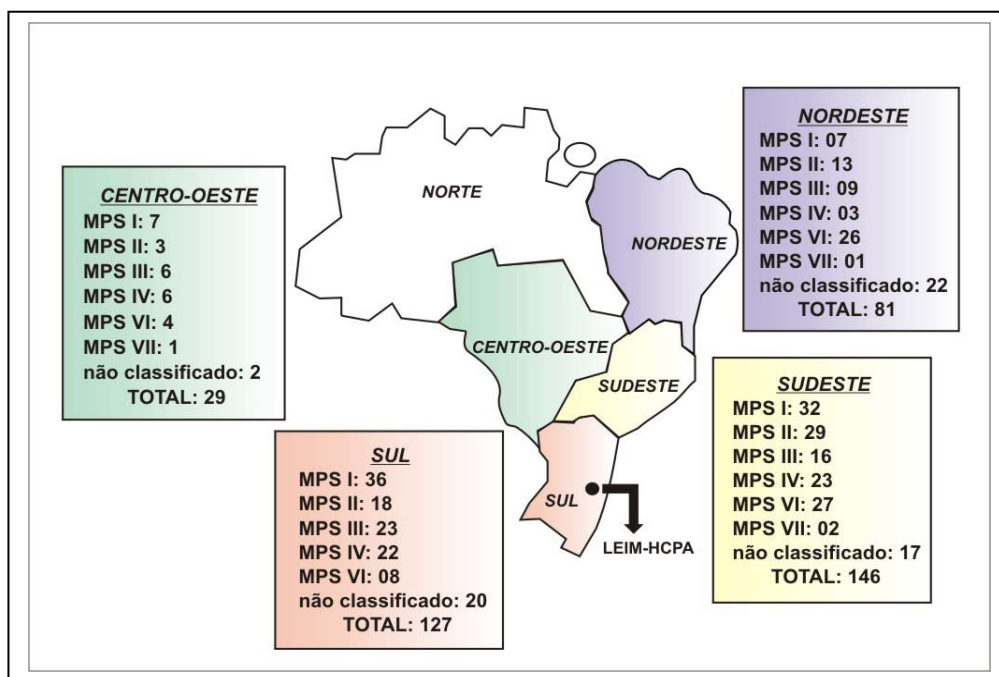
### 6.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Embora Meikle et al. (1999) considerem a MPS I e a MPS III as mais freqüentes, e Schwartz et al. (2002) tenham encontrado um predomínio, no Brasil, da MPS I, MPS II e MPS VI, o presente estudo não detectou esses achados. A MPS VII, na literatura (Neufeld e Muenzer, 2001), é considerada rara, porém, neste estudo, expressou freqüência semelhante à MPS II.

Segundo Giugliani et al. (2005), no Brasil, há diferença regional quanto à distribuição das MPSs: a MPS I e a MPS VI são consideradas comuns nas regiões sul-sudeste e nordeste-sudeste, respectivamente. No presente trabalho, foi possível observar um predomínio de pacientes na região sudeste, e, de acordo com estudos de Schwartz et al. (2001), não houve pacientes da região norte do Brasil (Figura 9). Embora a região norte ocupe 45,2% do território nacional (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE), nessa região há escassez de serviços de genética, o que pode colaborar para esse achado.

Em relação ao sexo, não houve diferença significativa.

A taxa de consangüinidade (36%) foi maior do que a prevista na população brasileira (1,6%) (Liascovich et al., 2001), o que se correlaciona com o padrão de herança autossômica recessiva dos diferentes tipos de MPS, com exceção do tipo II.



**Figura 9-** Local de nascimento de 383 pacientes com diferentes tipos de MPS, diagnosticados entre 1982 e 2001  
 FONTE: Schwartz et al. 2001 (Modificado)

## 6.2. CAMINHO PERCORRIDO PELOS PACIENTES COM MPS ATÉ A CHEGADA À UNIDADE DE GENÉTICA

Os pediatras foram responsáveis por 39% dos encaminhamentos para a Unidade de Genética; o motivo para a solicitação da avaliação do médico geneticista foi a detecção de mudanças fenotípicas.

Cinquenta e oito por cento dos pacientes foram encaminhados por outras especialidades médicas. De um modo geral, o próprio pediatra e/ou familiares das crianças detectaram anormalidades, como: baixa estatura, hepatoesplenomegalia, gibosidade, *genu valgo*, obstrução de vias aéreas superiores, regressão do DNPM, e, por esse motivo, solicitaram opiniões de outras especialidades médicas. Os especialistas (hepatologistas, endocrinologistas, ortopedistas, psiquiatra, otorrinolaringologistas e

neurologistas), por sua vez, após avaliação, dirigiam os pacientes à Unidade de Genética.

Cabe ressaltar que serviços de genética são escassos no Brasil, o que justifica o longo percurso do paciente até a Unidade de Genética e o diagnóstico tardio.

### **6.3. AVALIAÇÃO E EVOLUÇÃO CLÍNICA**

#### **6.3.1. MPS I**

Foram analisados seis pacientes com MPS I: cinco com MPS I-HS e um afetado pela MPS I-H.

Quanto aos períodos pré-natal e neonatal, um paciente apresentou *talipes equivaro*, ou seja, pé torto congênito caracterizado pela flexão plantar e rotação interna do pé. Outros autores também relataram a presença desse achado na MPS I (Cleary e Wraith, 1995: 6/39; Schwartz, 2000: 6/57; e Vijay e Wraith, 2005: 2/29); no entanto, até o momento não há um trabalho específico sobre ele.

Embora para Colville e Bax (1996) a mudança do fâcies represente o principal sintoma (45%) observado pelos familiares, no presente trabalho, o aumento abdominal expressou a mesma importância que a mudança da fisionomia.

Schwartz (2000), estudando pacientes brasileiros com MPS I, detectou que as manifestações neurológicas (hipotonia, atraso do DNPM, choro incontrolável e macrocefalia) correspondem à sintomatologia inicial em



crianças com sobrevida menor que 10 anos, e as contraturas articulares, em as crianças com sobrevida maior.

Vijay e Wraith (2005) também observaram que a rigidez articular é um sintoma inicial comum (44%) e inespecífico, o que contribuiu para o diagnóstico tardio, pois doenças, tais como artrite reumatóide, doença de Perther's e osteogênese imperfeita, são inicialmente atribuídas como causa etiológica.

Semelhantemente aos resultados obtidos por Colville e Bax (1996), Vijay e Wraith (2005), o início dos sintomas ocorreu antes dos 2 anos de idade, porém o diagnóstico, no presente trabalho, foi tardiamente realizado (4 anos e 7 meses); para Colville e Bax (1996), a média de idade para o diagnóstico é 2 anos e 6 meses. Schwartz (2000) detectou que os pacientes brasileiros são tardiamente diagnosticados (média de idade por ocasião do diagnóstico: 5 anos e 5 meses). Esse pesquisador atribui esse fato às dificuldades encontradas para a confirmação do diagnóstico em países em desenvolvimento (por exemplo, escassez de laboratórios especializados e custo na investigação).

Todos os pacientes apresentaram achados clínicos similares à literatura (Whitley, 1993; Neufeld e Muenzer, 2001).

Em apenas um paciente com MPS I-HS o fácies grotesco não foi detectado (Figura 10), porém não foi possível classificá-lo como MPS I-S, uma vez que a hepatomegalia foi detectada precocemente, ou seja, aos 2 anos de idade. Para Neufeld e Muenzer (2001), os sintomas clínicos, nos pacientes portadores da MPS I-S, iniciam-se após os 5 anos de idade, e o

diagnóstico é realizado entre 10 e 20 anos. Diante desses casos, Vijay e Wraith (2005) alertam sobre a importância de uma história clínica detalhada e exame físico completo, além de exames investigatórios, tendo em vista que o diagnóstico deve ser realizado o mais breve possível, para que os pacientes possam desfrutar de um tratamento mais adequado.

As lesões papulares subcutâneas – detectadas em costas, braços e tórax –, consideradas típicas nos pacientes portadores da MPS II, foram evidenciadas num paciente com MPS I-HS (Figuras 11). Schiro et al. (1996) também observaram esse achado na MPS I-HS, sugerindo que talvez essas lesões não sejam específicas da MPS II, o que reitera o caráter imprescindível da análise enzimática para determinação do tipo de MPS.

A presença de manchas mongólicas foi detectada apenas na MPS I (Figura 12). A primeira impressão entre a associação de manchas mongólicas e a MPS I parece ser fortuita; contudo, possíveis explicações seriam a hipótese de que a MPS I predispõe a extensão dessas manchas, ou então, a de que essas alterações não sejam, na realidade, manchas mongólicas (Schwartz, 2000) – embora estudo anátomo-patológico não evidenciou alterações distintas entre as manchas mongólicas usuais e as encontradas em MPS I (Rybojad et al., 1999).

Quanto à evolução clínica, de acordo com Neufeld e Muenzer (2001), o atraso e a deterioração progressiva do DNPM foram evidenciados no paciente portador da MPS I-H. Surpreendentemente, o paciente portador do fácies não-grotesco também apresentou atraso do DNPM, o que demonstra a heterogeneidade clínica dessa doença.



**Figura 10-** Paciente com MPS I-HS, aos 11 meses, aos 2 anos e 6 meses e aos 7 anos e 11 meses, presença de fácies não-grotesco



**Figura 11-** Paciente com MPS I-HS, 8 anos e 5 meses, apresenta fácies grotesco, pescoço curto, abdome volumoso, hérnia umbilical, rigidez articular, mãos em garra e pápulas subcutâneas em tórax e braço



**Figura 12-** Paciente com MPS I-HS, aos 8 anos e 3 meses, presença de fácies grotesco e mancha mongólica extensa

Conforme previsto pelos relatos de Dangel (1998) e Nelson et al. (1990), o comprometimento cardíaco foi detectado em todos os pacientes com MPS I. Vijay e Wraith (2005), estudando 29 pacientes com MPS I, detectaram a cardiopatia em 62%, a saber: 34% com espessamento de VM e VA, e 7% com cardiopatia hipertrófica. No presente trabalho, o espessamento da VM e VA foi evidenciado em 83% e 67% dos pacientes, respectivamente.

A HAS foi verificada em dois pacientes, um aos 2 anos e 5 meses e outro aos 8 anos de idade. Embora pouco descrito, sabe-se que um dos fatores é o acúmulo de GAGs nas artérias (Taylor et al. 1991) e a SAOS (Marcus et al., 1998; Melluso Filho e Reimão, 2002). Em relação ao presente trabalho, a SAOS sugeriu contribuir para a HAS, pois foram detectados padrões obstrutivos na polissonografia dos dois pacientes hipertensos: o paciente mais velho apresentou IAH de 147,1 apnéias/hora, e o outro paciente, 20,6 apnéias/hora. Ambos pacientes foram submetidos à investigação renal com ultra-som Doppler renal e exames laboratoriais, todos com resultados normais.

Tal como nos resultados obtidos por Vijay e Wraith (2005), que detectaram uma frequência de 66%, a obstrução de vias aéreas superiores mostrou-se comum em pacientes com MPS I. Na presente análise, 50% dos pacientes apresentaram SAOS, sendo que um paciente necessitou do CPAP e a melhora foi significativa, com redução do IAH de 147,1 para 17,7 apnéias/hora. Os outros dois pacientes estão em avaliação no Instituto do Sono do Hospital São Paulo. A queixa de ronco, conforme referido por

Ykeda (2005), representou um sinal de alerta para SAOS no presente trabalho.

Conforme a literatura, o acometimento do sistema pulmonar representou o principal motivo para a complicação clínica e necessidade de internação hospitalar, inclusive em UTI (Semenza e Pyeritz, 1988; Neufeld e Muenzer, 2001; Vijay e Wraith, 2005). Segundo Schwartz (2000), a presença de rinorréia mucopurulenta é indicador de mau prognóstico na MPS I.

Embora Whitey (1993) descreva a presença de diarreia, possivelmente secundária à disfunção neurológica na MPS I, apenas um paciente apresentou essa manifestação; entretanto, o controle da dieta foi capaz de amenizar o sintoma.

O paciente que faleceu aos 8 anos e 9 meses, por obstrução de vias aéreas superiores e insuficiência respiratória, era afetado pela forma grave (Figura 13). Para Neufeld e Muenzer (2001), o óbito nos pacientes com MPS I-H ocorre antes dos 10 anos de idade, e a obstrução das vias aéreas é uma das principais *causas mortis*.



**Figura 13-** Paciente com MPS I-H, aos 8 anos e aos 8 anos e 9 meses, presença de fácies grotesco, buftalmia e deformidade da calota craniana

### 6.3.2. MPS II

Foram analisados dois pacientes: um portador da forma grave e outro, da leve.

Quanto aos períodos pré-natal e neonatal, não foram evidenciadas peculiaridades.

Colville e Bax (1996), na MPS II, detectaram como queixa principal dos familiares: a mudança do fâcies, a dificuldade na linguagem e o atraso do DNPM, dados discordantes com o presente trabalho.

O início dos sintomas foi detectado precocemente; para Neufeld e Muenzer (2001) e Colville e Bax (1996), as idades de início são: entre 2 e 4 anos e 1 ano e 9 meses, respectivamente. Já o diagnóstico, no presente trabalho, foi realizado tardiamente (5 anos e 6 meses); Colville e Bax (1996) referem 4 anos e 3 meses como média de idade ao diagnóstico.

Todos os pacientes apresentaram achados clínicos similares aos descritos na literatura (Whitley, 1993; Neufeld e Muenzer, 2001).

Quanto à evolução clínica, foi notado atraso e regressão no DNPM. A regressão, conforme esperado, ocorreu no paciente portador da forma grave (Young e Harper, 1983; Whitley, 1993; Neufeld; e Muenzer, 2001).

Ambos os pacientes apresentavam comprometimento cardíaco e queixa de cianose de leito ungueal (na forma grave, desde os 6 anos, e na leve, desde 1 ano e 6 meses), que melhoraram após o uso de medicação cardiológica. Segundo Young e Harper (1983), a cardiopatia é detectada em metade dos pacientes com MPS II, e os sinais e sintomas aumentam após 6 anos de idade.

Embora Mohan et al. (2002) postulem que os maiores fatores de riscos correspondem à deterioração da função do VE e à redução da fração de ejeção, o paciente afetado pela forma grave, aos 11 anos e 4 meses, apresentou insuficiência cardíaca com necessidade de internação em UTI. Os fatores que contribuíram foram: espessamento do VE e à HP. O aumento da pressão pulmonar configurou-se, no presente estudo, como principal fator agravante, e, possivelmente, o mesmo resulte da obstrução de vias aéreas superiores, da deformidade torácica, do comprometimento da VM e do aumento da resistência vascular pulmonar.

Tal como nos estudos de Young e Harper (1983), que detectaram uma frequência de 84%, as infecções respiratórias foram comuns na MPS II e representaram as principais intercorrências clínicas, inclusive com internação em UTI.

A diarreia persistente foi detectada em ambos os pacientes; entretanto, o controle dietético era capaz de amenizar o sintoma. Young e Harper (1983) detectaram a diarreia em 65% dos pacientes com MPS II e também observaram melhora da diarreia com o controle da dieta.

Conforme esperado, o uso do CPAP, a agitação, a traqueostomia e a gastrostomia foram necessários no paciente afetado pela forma grave. As indicações, respectivamente, para traqueostomia e gastrostomia, foram: a insuficiência respiratória progressiva com dificuldade na IOT e a incoordenação na deglutição, que resultaram em freqüentes pneumonias aspirativas.

O paciente que faleceu aos 12 anos apresentava a forma grave; Young e Harper (1983), estudando a história natural da MPS II, forma grave, detectaram a média de idade ao óbito de 11,7 anos. Embora Young e Harper (1983) descrevam três estágios evolutivos para a MPS II (forma grave), não foi detectado o caráter consuptivo da doença; o paciente não adquiriu a caquexia neurodegenerativa (Figura 14). A *causa mortis*, conforme referida por Neufeld e Muenzer (2001), foi obstrução de vias aéreas e complicação cardiológica (endocardite bacteriana).



**Figura 14-** Paciente com MPS II (forma grave) aos 9 anos e 7 meses

### 6.3.3. MPS III

Foram analisados sete pacientes (3 MPS A, 1 MPS B e 3 MPS C); dentre eles, seis em estágio avançado da doença.

Quanto aos períodos pré-natal e neonatal, não foram evidenciadas peculiaridades.

Embora a mudança de comportamento e a convulsão, no presente trabalho, representaram as queixas principais mais frequentes, Colville e Bax



(1996) reportaram as seguintes: a dificuldade na linguagem (56%), o atraso no DNPM (53%) e a alteração do comportamento (43%). A idade da detecção foi a prevista por Colville e Bax (1996), 2 anos e 3 meses, porém o diagnóstico foi tardiamente realizado (6 anos); para Colville e Bax (1996), a média de idade ao diagnóstico é 4 anos e 8 meses.

Van de Kamp et al. (1981) e Neufeld e Muenzer (2001) referem distinção entre os subtipos de MPS III, porém não foi evidenciada diferença quanto à magnitude clínica, uma vez que todos os pacientes apresentaram dismorfismos sutis e deterioração neurológica progressiva.

O fâcies grotesco foi detectado em apenas três pacientes, porém de forma sutil, quando comparado aos outros tipos de MPS (Figura 15). De acordo com Whitley (1993), a macroglossia representou o achado facial mais freqüente.



**Figura 15-** Fâcies de pacientes com MPS III, A: fâcies grotesco sutil, B: Fâcies incaracterístico

Conforme Whitley (1993), a presença do hirsutismo foi mais freqüente nos pacientes com MPS III.

Com relação à evolução, embora a literatura mencione uma freqüência maior de atraso no DNPM, nos pacientes com MPS III (Colville e Bax, 1996), este dado não foi evidenciado, porém foi possível confirmar uma evolução rápida na degeneração neurológica, caracterizada pela expressiva regressão do DNPM nos pacientes do tipo III (seis pacientes deixaram de andar e falar). Tal como nos achados de Neufeld e Muenzer (2001), a deterioração neurológica progressiva foi evidente entre 6 e 10 anos de idade.

Na literatura, os sinais e sintomas cardiológicos são referidos como raros na MPS III; entretanto, no presente trabalho, a cardiopatia esteve presente em cinco dos sete pacientes estudados. Como nos achados de Dangel (1998), a gravidade encontrada nesta pesquisa foi menor quando comparada aos tipos de MPS que acumulam DS (MPS I, II e VI).

A SAOS foi confirmada em dois dos quatro pacientes com queixa de ronco noturno. Segundo Whitley (1993), pacientes com MPS III apresentam pouca predisposição à obstrução das vias aéreas.

As infecções de repetição foram comuns, e representaram o fator causal das intercorrências clínicas graves. Para Whitley (1993), o óbito na MPS III ocorre por complicações das infecções respiratórias.

A diarréia foi detectada em quatro dos sete pacientes estudados, e, tal como na MPS I e na MPS II, o controle dietético amenizou o quadro diarréico.

A agitação e a convulsão, como esperado, foram comuns na MPS III. Tal como os estudos de Neufeld e Muenzer (2001), o presente trabalho também verificou dificuldade no tratamento dos problemas comportamentais; porém, em desacordo com esses autores, não se observou fácil controle medicamentoso para as crises convulsivas; todos os pacientes possuíam escapes convulsivos, e dois pacientes necessitaram de internação hospitalar para controle da convulsão.

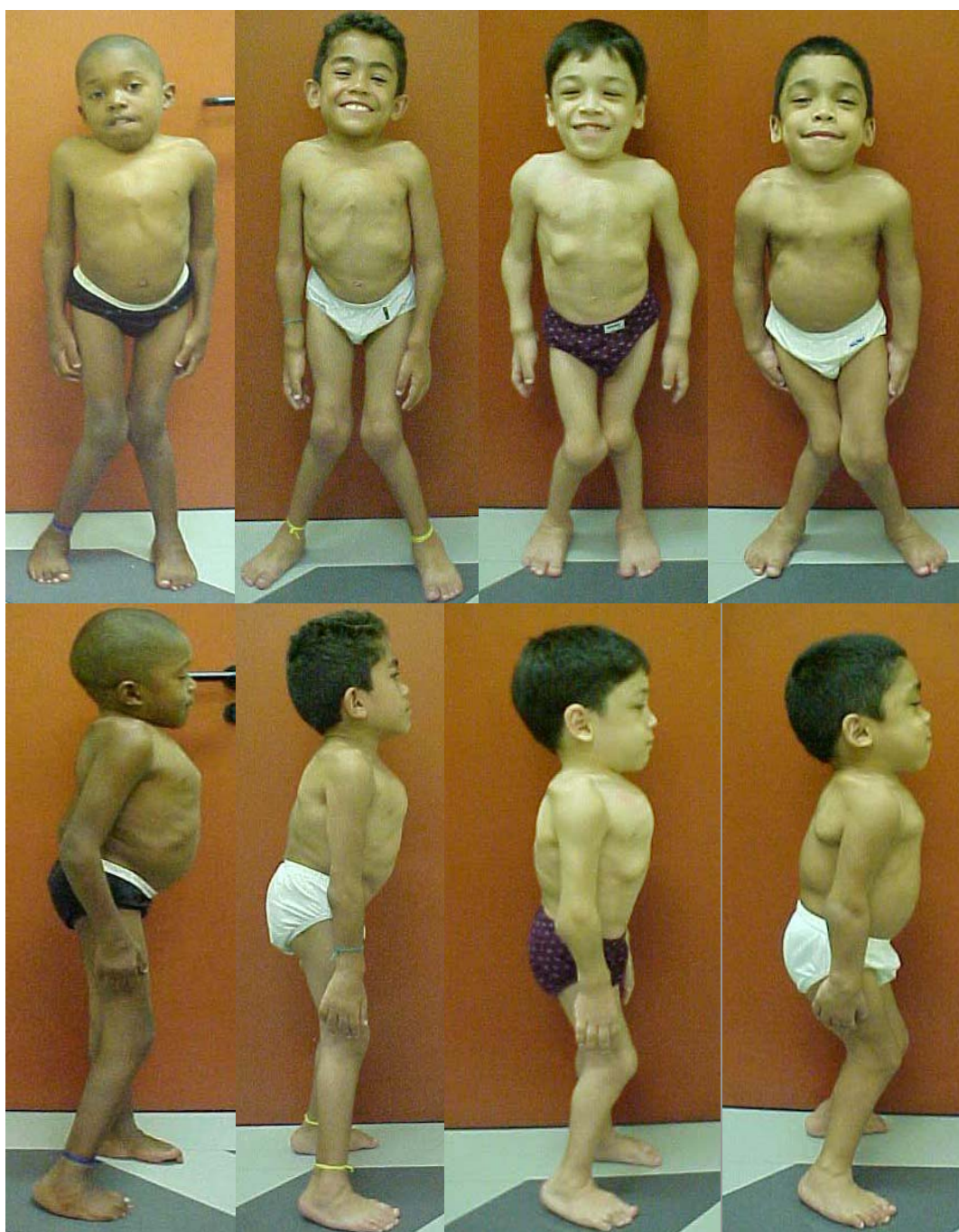
#### **6.3.4. MPS IV**

Todos os setes pacientes avaliados apresentaram o subtipo A.

Quanto aos períodos pré-natal e neonatal, não foram evidenciadas peculiaridades.

Em comparação com o trabalho de Colville e Bax (1996), nota-se similaridade entre os primeiros sintomas (alterações esqueléticas), detectados pelos familiares dos pacientes com MPS IV, e a idade do início dos sintomas (1 ano e 7 meses), porém o diagnóstico, no presente trabalho, foi precocemente realizado (3 anos e 7 meses), diferentemente desses autores, que referem idade ao diagnóstico de 4 anos e 8 meses.

Os pacientes apresentaram achados clínicos semelhantes à literatura (Neufeld e Muenzer, 2001), caracterizando-se como o grupo com alterações esqueléticas mais freqüentes: *pectus carinatum*, gibosidade toracolombar e *genu valgo* (Figura 16).



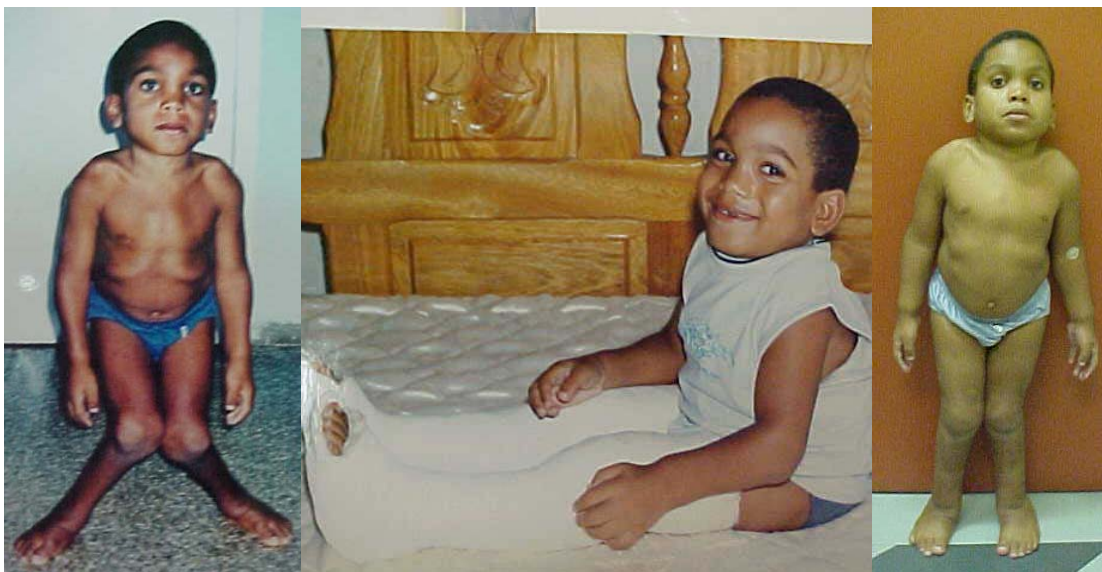
**Figura 16-** Pacientes com MPS IVA, presença de fácies normal, pescoço curto, *pectus carinatum*, rigidez articular e *genu valgum*

A MPS IV caracteriza-se pela integridade do SNC (Neufeld e Muenzer, 2001); em relação ao DNPM, como esperado, não se observou atraso; no entanto, um paciente apresentou regressão motora cujo motivo foi piora progressiva do *genu valgo*, mesmo após cirurgia, com perda do equilíbrio e parada da deambulação.

O acometimento cardíaco foi detectado em todos os pacientes, exceto em um paciente de menor idade (4 anos). Da mesma forma que os estudos de Dangel (1998) revelaram, neste estudo a gravidade foi menor quando comparada aos tipos de MPS que acumulam DS (MPS I, MPS II e MPS VI).

Na MPS IV, a deformidade torácica e a diminuição do volume pulmonar; segundo Semenza e Pyeritz (1988), resultam em atelectasia persistente e predisposição à pneumonia; porém, no presente trabalho, a MPS IV foi representada pelo grupo com menor índices de intercorrências clínicas, ou seja, apenas dois pacientes tiveram quadro de infecção de repetição e necessidade de internação hospitalar.

Três pacientes realizaram cirurgia para correção do *genu valgo*; entretanto, em apenas um paciente foi notado melhora (Figura 17); outros dois evoluíram com piora progressiva: um deixou de andar e outro necessita de auxílio de muletas para percorrer pequenas distâncias.



**Figura 17-** Paciente com MPS IVA antes da cirurgia aos 6 anos, no pós-operatório aos 6 anos e 11 meses e após duas cirurgias ortopédicas aos 8 anos e 11 meses

### 6.3.5. MPS VI

Todos os seis pacientes avaliados apresentaram a forma moderada.

Quanto aos períodos pré-natal e neonatal, não foram evidenciadas peculiaridades.

Em relação ao início dos primeiros sintomas e à idade ao diagnóstico, ambos foram tardios. Azevedo et al. (2004) analisaram 28 crianças brasileiras portadoras de MPS VI e detectaram que 48% dos familiares referiram o início dos sinais antes dos 6 meses, e 52%, ao 1 ano e 7 meses; a média de idade ao diagnóstico foi de 4 anos.

Os pacientes apresentaram achados clínicos semelhantes aos encontrados na literatura: baixa estatura, fâcies grotesco, opacidade de córneas, rigidez articular e mão em garra em todos os pacientes (Neufeld e Menzer, 2001; Azevedo, 2004).

Quanto ao DNPM, o atraso foi notado em 50% dos pacientes; porém, todos apresentaram inteligência preservada. Apenas um paciente, o mais velho, atualmente com 22 anos e 4 meses, deixou de andar aos 16 anos (Figura 18).



**Figura 18-** Paciente com MPS VI, aos 20 anos e 5 meses, apresenta baixa estatura, fácies grotesco, opacidade de córneas, pescoço curto, abdome volumoso e mãos em garra; a inteligência é normal, sua atividade diária é a confecção de bijuterias

Comparando-se os resultados do presente trabalho aos de Azevedo (2004), verificou-se: cardiopatia em todos os pacientes, e SAOS e infecção respiratória como achados clínicos freqüentes. Segundo Azevedo (2004), 82,1% dos pacientes apresentavam SAOS, e 57,1%, pneumonias.

Como nas MPS I, MPS II e MPS III, as infecções respiratórias foram as principais responsáveis pelas intercorrências clínicas e internação hospitalar.

Apenas um paciente, aos 8 anos e 5 meses, apresentou HAS; o ultrassom de Doppler renal e os exames laboratoriais foram normais, porém o estudo do sono apresentou IAH de 26,3 apnéias/hora. Tal como nos dois pacientes com MPS I, a SAOS sugeriu contribuir para a HAS na MPS VI.

Um paciente necessitou de internação hospitalar por insuficiência cardíaca, semelhante a MPS II, a HP representou o fator agravante, dado que também discorda de Mohan et al. (2002).

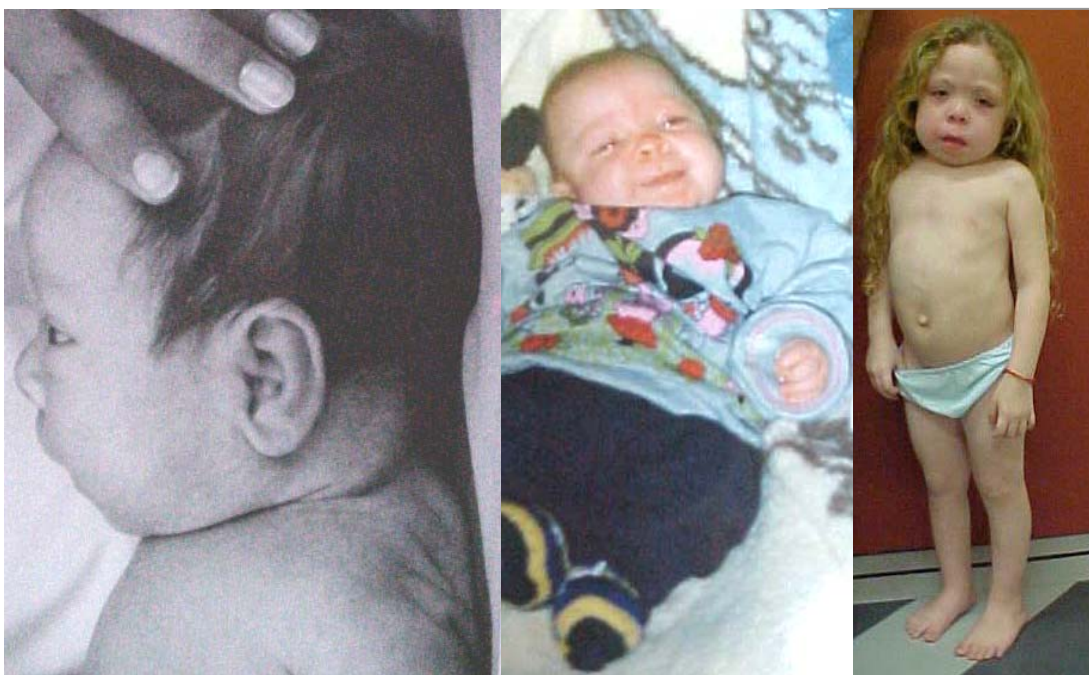
Em relação à SAOS, não se notou melhora após a adenoamigdalectomia, e o uso do CPAP foi posteriormente indicado. Para Avelino et al. (2002), a melhora da SAOS após adenoamigdalectomia é significativamente importante; porém, em casos de persistência dos sintomas, a hipótese seria uma apnéia de origem central, hipótese essa defendida por Perkes et al. (1980) e Yoskovitch et al. (1998). Tal como nos achados de Ginzburg et al. (1990), o uso do CPAP melhorou a apnéia noturna nos dois pacientes e demonstrou superioridade em relação à amigdalectomia.

#### **6.3.6. MPS VII**

Os dois pacientes apresentaram a forma neonatal.

Quanto ao período pré-natal e neonatal, a MPS VII apresentou peculiaridades: polihidrânio, ascite fetal, edema neonatal (Figura 19) e colestase neonatal com hepatoesplenomegalia.





**Figura 19-** Paciente com MPS VII nos primeiros dias de vida, apresenta excesso de pele em região de pescoço, aos 3 meses de idade e aos 8 anos e 10 meses

Ainda que considerada a forma mais rara das MPSs, é imperativa a pesquisa da MPS VII, em casos de ascite fetal não-imune. Molyneux et al. (1996), ao realizarem a necropsia de um natimorto hidrópico, referem que a microscopia eletrônica é capaz de detectar a presença de vacúolos nas células de vários órgãos – baço, pulmão, miocárdio, mucosa intestinal, medula óssea, hepatócitos e córtex cerebral –, inclusive nas células vilocoriônicas de Hofbauer, sendo este o alerta ao patologista para possível doença metabólica de depósito.

Segundo Saxonhouse et al. (2003), a ascite fetal, na MPS VII, pode ser considerada espectro da hidropsia fetal não-imune, podendo, ainda, ser detectada como um achado isolado. Esses autores relataram, pela primeira

vez, a presença de ascite isolada na MPS VII; enfatizam que a causa mais comum corresponde a anormalidades do trato urinário, porém 6% das necropsias de recém-nascidos com ascite isolada são consideradas decorrência de causa idiopática e o diagnóstico de MPS VII, possivelmente, não foi investigado. De acordo com o artigo, o recém-nascido apresentava apenas ascite escrotal volumosa e hérnias inguinais; as características típicas da doença foram detectadas a partir de 29 meses de vida.

Em relação à colestase neonatal, Gillett et al. (2001) referem que a patogênese é desconhecida; contudo, há duas possibilidades: o acúmulo de GAGs nos lisossomos acarretaria o aumento de hepatócitos e de células de Kupffer, e, conseqüentemente, os sinusóides seriam comprimidos e o trajeto do metabolismo da bilirrubina seria danificado, ou as enzimas e as proteínas envolvidas no transporte da bilirrubina poderiam ser inibidas pela  $\beta$ -Glicuronidase. Esse último mecanismo parece ser mais plausível, pois justificaria a ausência de colestase em outras MPSs.

O presente estudo verificou o diagnóstico precoce apenas em um dos pacientes, sendo o outro tardiamente realizado, aos 4 anos e 3 meses. Schwartz et al. (2003) também detectaram diagnósticos tardios em três irmãos brasileiros com MPS VII e com antecedentes neonatais de edema em extremidade, hepatoesplenomegalia e icterícia prolongada; o diagnóstico foi estabelecido na família após 8 anos de evolução da doença.

Uma vez que o diagnóstico no pré e no pós-natal é possível, a inclusão da MPS VII como diagnóstico diferencial, nos casos de hidropsia fetal, ascite, edema neonatal e hepatomegalia, é imprescindível (Saxonhouse et

al., 2003), pois permite ao médico fornecer um adequado aconselhamento genético e orientar quanto às implicações em futuras gestações (Molyneux et al., 1996).

Os dois pacientes apresentaram achados clínicos semelhantes aos encontrados na literatura, acompanhados de atraso do DNPM e retardo mental (Neufeld e Muenzer, 2001; Gillett et al., 2001; Schwartz et al. 2003).

O acometimento cardíaco e infecção de repetição foram verificados em ambos os pacientes e apenas um tinha SAOS. Diferentemente dos achados nas MPS II e MPS VI, a insuficiência cardíaca foi secundária ao processo infeccioso (pneumonia de base esquerda e sinusite).

Para Whitley (1993), a hepatomegalia, a ascite neonatal e a hiperbilirrubinemia são indicativos de hepatite fulminante e óbito no período neonatal, porém esse fato não foi detectado, o que demonstra a heterogeneidade clínica na doença.

#### **6.4. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO E ANESTÉSICO**

Embora a mortalidade, no pré-operatório e pós-operatório, seja estimada em 20% nos pacientes portadores de MPS (King et al., 1984), não foi detectado óbito no presente estudo.

Conforme esperado, a dificuldade de IOT representou a principal intercorrência (Diaz e Belani, 1993; Walker et al. 1994; Morgan et al. 2002). Walker et al. (1994) avaliaram 60 procedimentos de IOT, em 29 pacientes com diferentes tipos de MPS, e detectaram que 25% dos anestesistas tiveram dificuldade durante a intubação e 8% não conseguiram intubar.

Numa análise comparativa entre o tipo de MPS e a dificuldade de IOT, os autores evidenciaram que, na MPS I, na MPS II, na MPS IV e na MPS VI, a dificuldade esteve presente em cerca de 50% dos casos; já o insucesso ocorreu apenas na MPS I (23%).

Em relação aos procedimentos cirúrgicos, o presente trabalho verificou que pacientes com MPS necessitam freqüentemente de cirurgias (2,3 cirurgias/paciente), observando-se a adenoamigdalectomia como a mais comum. Resultado semelhante foi obtido por Walker et al. (1994), que acompanharam 110 procedimentos cirúrgicos e identificaram a média de 3,2 cirurgias por paciente, sendo que 43% correspondiam a cirurgias otorrinolaringológicas.

## **6.5. EXAMES LABORATORIAIS**

### **6.5.1. EXAMES ESPECÍFICOS**

Embora o teste de toluidina seja rápido e barato, ele demonstrou alto índice de resultados falso-negativos (44%, incluindo negativos e duvidosos); Carter et al. (1968) Leistern e Giugliani (1998) detectaram freqüência menor: 20% e 32%, respectivamente.

Como nos resultados dos estudos de Leistern e Giugliani (1998), os testes quantitativos (dosagem de GAGs) foram considerados mais precisos.

A cromatografia de GAGs foi normal em quatro pacientes portadores de MPS IV e nos demais pacientes foi alterada, o que reforça a necessidade de continuar a investigação, mesmo diante de exames normais. Segundo

Leistern e Giugliani et al. (1998), o resultado falso-negativo na IV é justificado pela complexidade técnica em detectar o QS.

A dosagem enzimática correspondeu ao padrão-ouro para definição do diagnóstico e do tipo de MPS.

## **6.5.2. OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES**

### **6.5.2.1. AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA**

A opacidade de córneas foi detectada em 21 pacientes (5 MPS I, 1 MPS III, 7 MPS IV, 6 MPS VI e 2 MPS VII). De acordo com Neufeld e Muenzer (2001), a opacidade de córneas não foi detectada na MPS II. Já o glaucoma foi diagnosticado em quatro pacientes (3 MPS I e 1 MPS VI), embora alguns autores revelem uma freqüência maior de glaucoma em pacientes com MPS VI (Cantor et al., 1989); no presente trabalho, o glaucoma representou maior importância na MPS I.

### **6.5.2.2. ESTUDO RADIOLÓGICO**

As alterações radiológicas típicas das MPS, ou seja, disostose múltipla, foram detectadas em todos os pacientes, independentemente da faixa etária.

Os raios-X de esqueleto contribuíram sobremaneira, no início da investigação clínica. Alguns achados foram freqüentes e de fácil observação, tais como: costelas em forma de remo (Figura 20), úmero proximal em forma de machado (Figura 21); alteração no formato do corpo vertebral, trabeculado grosseiro com diáfises espessas (Figura 22), metacarpos espessos, cônicos e convergentes (Figura 23). O presente trabalho verificou

que a associação do estudo radiológico a uma história clínica e a um exame físico detalhado permite ao médico firmar a suspeita clínica e iniciar a investigação laboratorial específica. Além disso, trata-se de um exame simples e de fácil acesso.

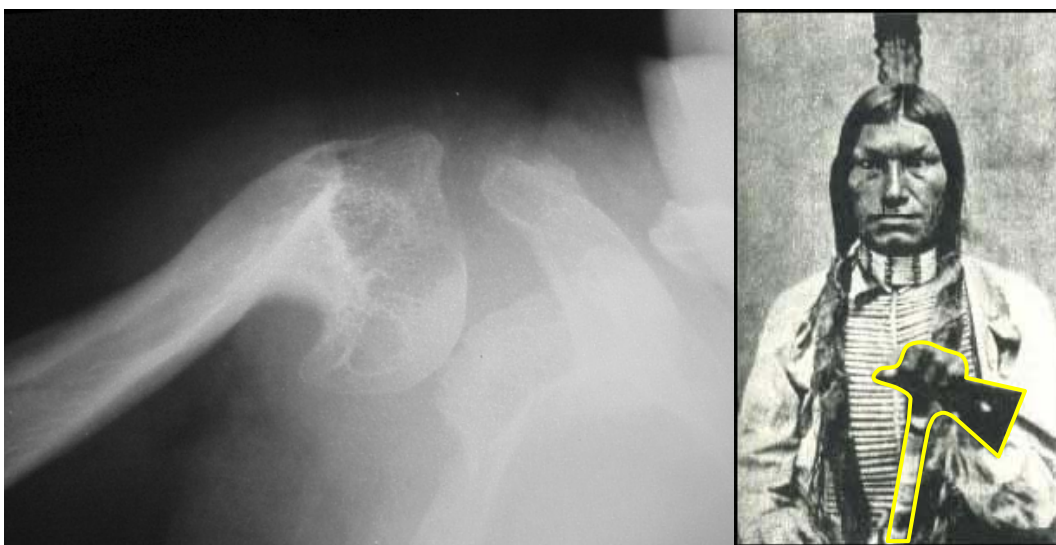
Embora não contribua para diagnosticar o típico específico de MPS, foi possível identificar as seguintes peculiaridades: espessamento importante da calota na MPS III; platispondilia e alteração no formato das vértebras (principalmente, em forma de projétil) na MPS IV; e ausência de alterações em ossos longos, mãos e pés na MPS VII (Figura 24).

O estudo radiológico também contribui para a comprovação do caráter evolutivo da MPS, ou seja, pacientes de faixa etária maior apresentaram achados esqueléticos mais exuberantes (Figura 25).

Até o momento, as impressões vasculares diplóicas e as impressões digitiformes, presentes nos raios-X de crânio, não foram descritas na literatura (Figura 26) (Anexo D).



**Figura 20-** Raios-X de tórax: costelas em forma de remo



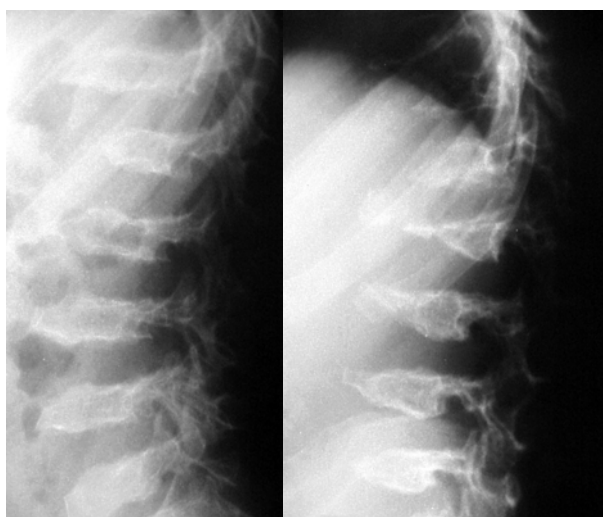
**Figura 21-** Raios-X de ossos longos: úmero proximal em forma de machado



**Figura 22-** Raios-X de ossos longos: córtex espessado com trabeculado grosseiro; primeira imagem apresenta convergência distal de ulna e rádio

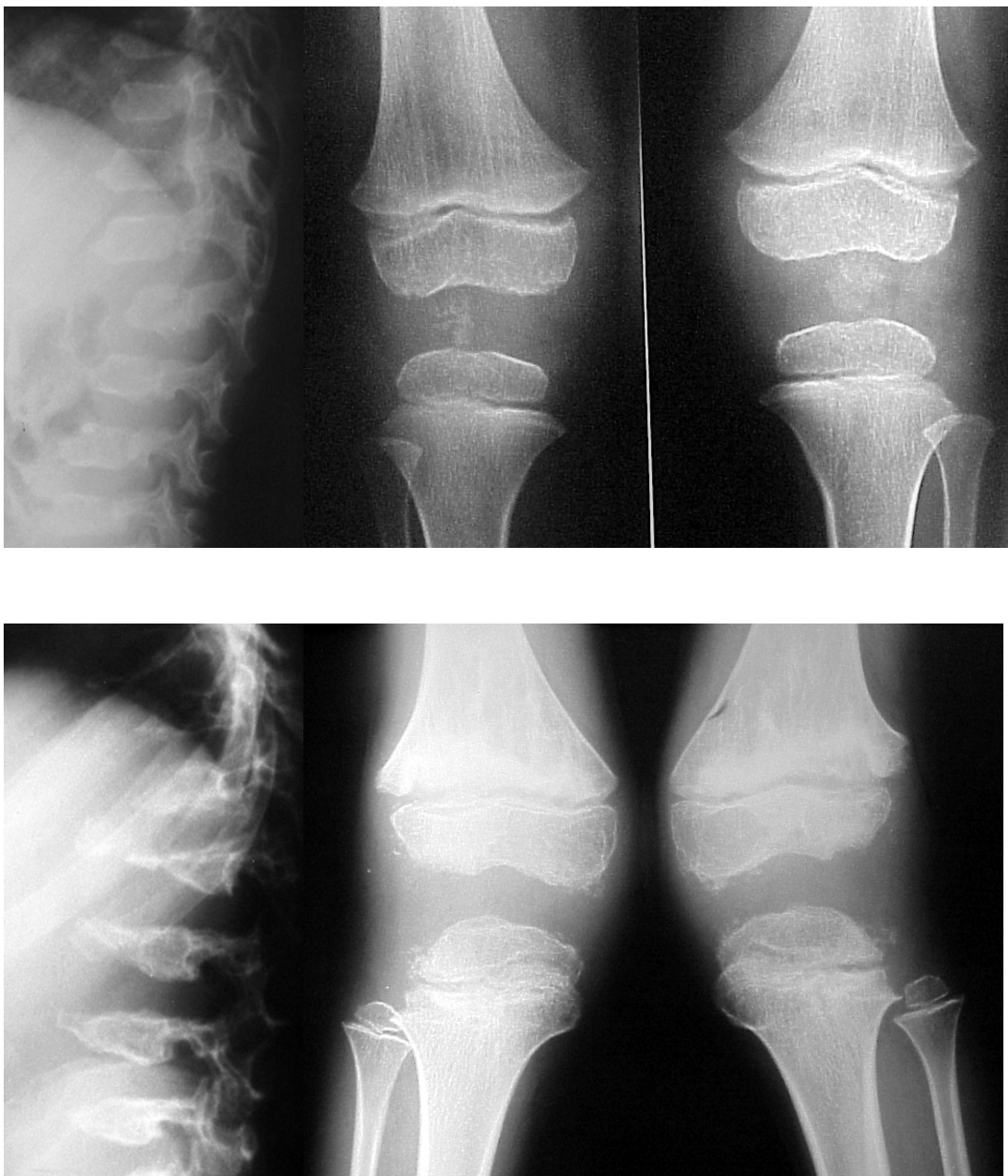


**Figura 23-** Raios-X das mãos: metacarpos cônicos, espessos e convergentes

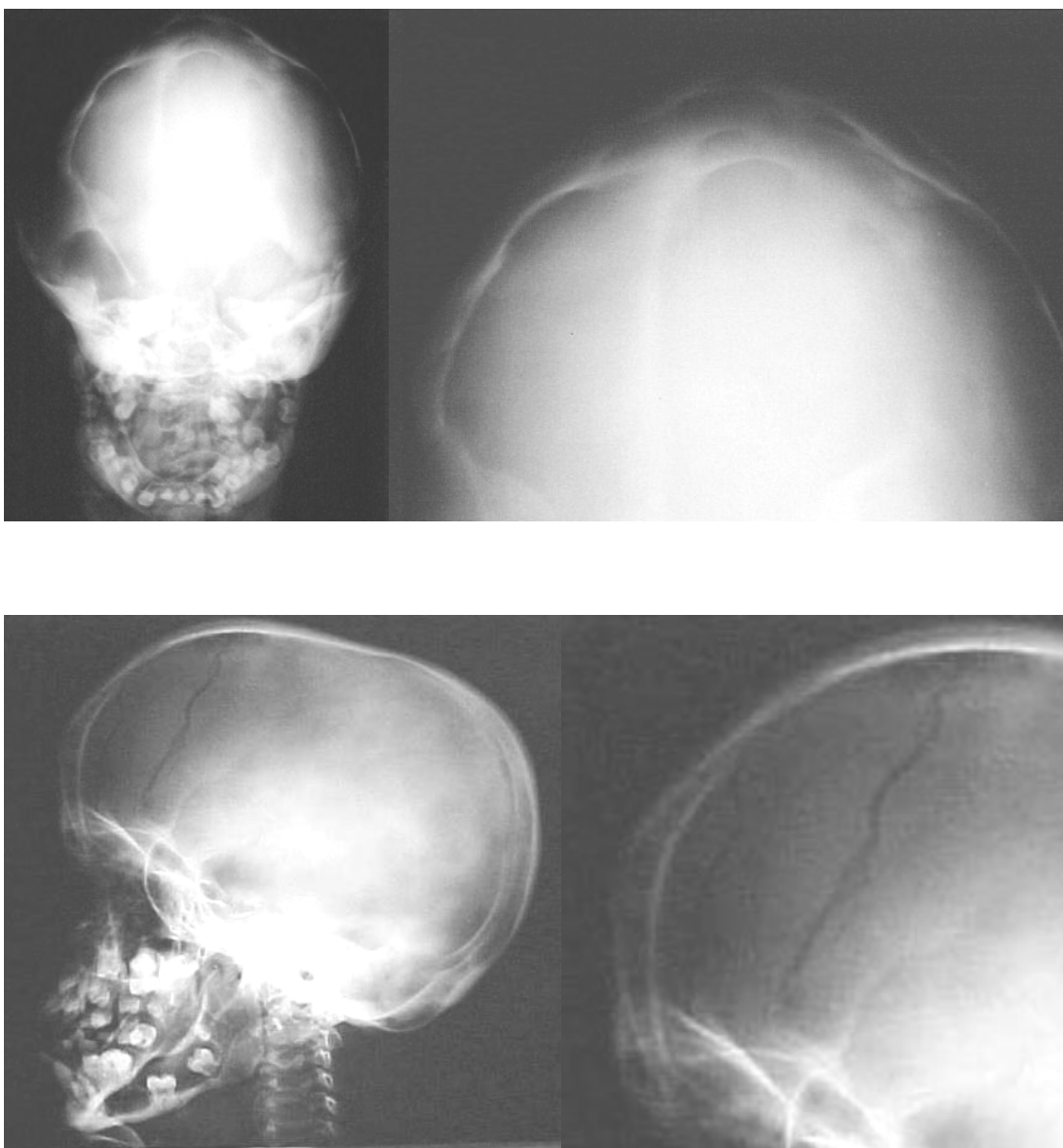


**Figura 24-** Raios-X de crânio: espessamento importante da calota na MPS III; Raios-X de coluna: platisspondilia e vértebras em forma de projétil na MPS IVA; Raios-X de mãos e pés: próximo da normalidade na MPS VII





**Figura 25-** Raios-X de coluna e ossos longos de paciente com MPS IVA: as imagens superiores correspondem aos 4 anos de idade e as inferiores, aos 13 anos



**Figura 26-** Raios-X de crânio: imagens superiores apresentam as impressões digitiformes e as inferiores, as impressões vasculares

### **6.5.2.3. ULTRA-SOM DE ABDOME**

Quanto ao ultra-som de abdome, algumas considerações são pertinentes, uma vez que não foi possível detectar concordância entre os achados de hepato e/ou esplenomegalia no exame físico e na análise ultrasonográfica de alguns pacientes:

- pacientes com MPS podem apresentar agitação e retardo mental, o que poderia dificultar a investigação;
- a anormalidade toracoabdominal poderia prejudicar a relação entre estruturas vizinhas durante a inspeção ultra-sonográfica;

Para Rocha et al. (2005), o fígado possui forma bizarra, grosseiramente semelhante a uma cunha, com ampla superfície superior, arredondada, que dificulta a determinação de pontos de referência precisos, quando se pretende padronizar uma técnica com boa reprodutibilidade; além disso, as limitações decorrentes da variação da forma, eixo e posição do fígado, a relação com estruturas vizinhas e a técnica empregada (operador-dependente) também comprometem a biometria hepática.

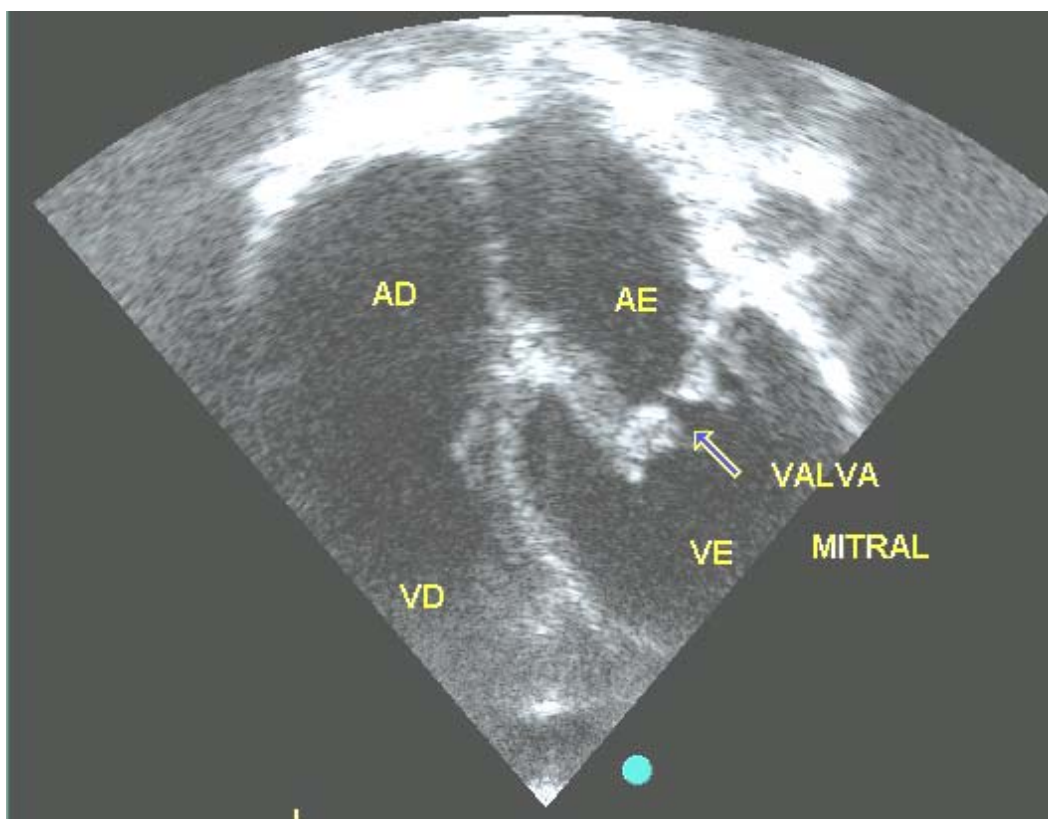
### **6.5.2.4. ECOCARDIOGRAMA**

Ainda que alguns autores demonstrem a existência de alterações ecocardiográficas específicas para cada tipo de MPS (Neufeld e Muenzer, 2001), ainda é controverso.

Conforme a literatura, a VM foi a estrutura cardíaca mais comprometida nos pacientes estudados (Figura 27), seguida pela VA (Dangel 1998; Mohan et al. 2002; Riganti e Segni, 2002). As frequências de espessamento e

insuficiência da VM foram similares às evidenciadas por Dangel (1998), que estudou 64 pacientes com MPS. O presente trabalho detectou o espessamento em 70% e a insuficiência em 53%, enquanto o de Dangel (1998) detectou-o, respectivamente, em 66% e em 44%. No entanto, o acometimento da VA foi diferente: no presente trabalho 63%, e no de Dangel (1998), 27%.

Riganti e Segni (2002) estudaram o comprometimento cardíaco em 39 pacientes italianos com MPS, e tal como o presente trabalho, eles observaram maior comprometimento VM (59%) e VA (28%), e raro comprometimento das VT e VP.



**Figura 27-** Ecocardiograma: espessamento da válvula mitral em paciente com MPS VI aos 10 anos de idade

Embora Nelson et al. (1990) considerem como característico o comprometimento da VA nos pacientes com MPS IV, neste trabalho, o espessamento da VA foi comum (6/7) na MPS IV, porém a insuficiência da VA foi mais freqüente na MPS I e na MPS VI. Para Dangel (1998), o comprometimento de VA não pode ser considerado específico da MPS IV. Jhon et al. (1990), estudando 10 pacientes com MPS IVA, detectaram uma piora cardiológica “silenciosa” envolvendo o lado esquerdo do coração (VM).

O ecocardiograma foi extremamente importante para o seguimento das crianças com MPS, visto que a cardiopatia foi detectada em todos os pacientes, inclusive com insuficiência cardíaca grave. Segundo Dangel (1998), dois estudos ecocardiográficos, no mínimo, demonstram piora progressiva com deterioração cardíaca grave, embora sintomas clínicos possam não ser evidenciados.

#### **6.5.2.5. OXIMETRIA E POLISSONOGRAFIA**

A oximetria basal em ar ambiente contribuiu, no presente trabalho, como exame de triagem para pacientes hipóxicos por obstrução alta, uma vez que todos os pacientes que apresentaram saturação de oxigênio ( $\text{SatO}_2$ ) abaixo de 95% possuíam SAOS de grau moderado ou acentuado.

A polissonografia realizada durante a noite toda, em laboratório do sono, é o padrão-ouro para o diagnóstico da SAOS (Balbani et al., 2005). Todas as crianças estudadas, no presente trabalho, realizaram a polissonografia de acordo com esse padrão. A polissonografia foi obtida em vinte e dois pacientes; oito pacientes não a realizaram, pelos seguintes

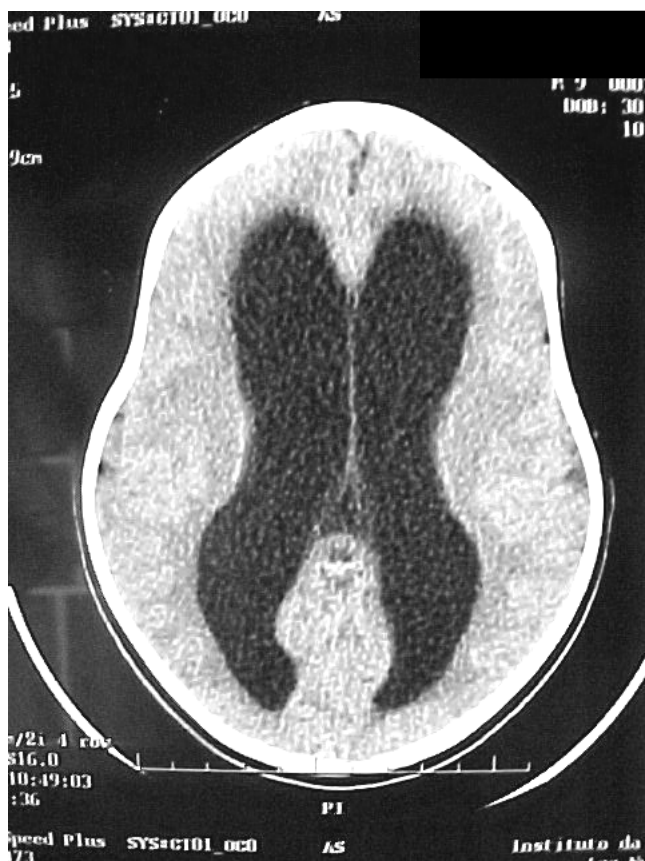
motivos: óbito, infecção respiratória freqüente, agitação/retardo mental grave e paciente grave sem condição clínica de se deslocar até São Paulo.

No presente trabalho, a queixa de ronco foi um alerta para a SAOS; dos vinte e dois pacientes estudados, 27% apresentavam a forma acentuada, e 9%, a moderada e a leve. Leighton et al. (2001) estudaram a respiração durante o sono de 26 pacientes com MPS e detectaram 27% de SAOS acentuada, 31% de moderada e leve. Segundo os autores, embora os familiares reportavam sintomas leves ou ausentes, a polissonografia detectou graves anormalidades.

#### **6.5.2.6. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO**

Os achados nas TC de crânio foram os previstos pela literatura (Taybi, 1996) e não demonstraram peculiaridades.

Tal como nos estudos de Watts et al. (1981), a ventriculomegalia revelou-se freqüente nos pacientes estudados neste trabalho (Figura 28). Ainda que Neufeld e Muenzer (2001) atribuam o aumento do sistema ventricular como secundário ao processo de atrofia cerebral ou ao defeito de reabsorção do líquido cérebro espinhal, a atrofia cerebral foi notada em três pacientes com MPS III, já em estágio muito avançado da doença. Não foi detectado, pelo estudo tomográfico, sinal de hipertensão intracraniana.



**Figura 28-** TC de crânio: ventriculomegalia presente num paciente com MPS I-HS aos 8 anos e 5 meses

Embora as alterações tomográficas sejam esperadas em portadores de MPS com comprometimento cerebral – principalmente o retardo mental –, há descrições em pacientes com MPS IV. Após analisarem os achados tomográficos em onze pacientes com MPS IVA, Nelson e Grebbell (1987) sugerem que a atrofia cerebral e a baixa densidade da substância branca não estão relacionadas ao retardo mental, e, possivelmente, a idade avançada seja a responsável por esses achados na MPS IV. No presente trabalho, em apenas um paciente com MPS IV, a anormalidade na TC de crânio foi detectada (ventriculomegalia), porém não correspondeu ao de maior faixa etária. Outros autores sugerem uma associação entre retardo

mental e redução do contraste entre a substância branca e a cinzenta (Murata et al., 1989). Esses autores atribuem essa redução do contraste ao acúmulo de GAGs nos lisossomos dos neurônios e dos astrócitos.

O adenoma de hipófise foi detectado num paciente com MPS IIIC, aos 14 anos de idade. Até o momento, não há outro caso de adenoma de hipófise em pacientes com MPS. Na literatura há apenas um caso de adenoma hepático num paciente com MPS I-H (Resnick et al., 1995).

Quanto à MPS III, após analisarem ressonância magnética cerebral, Zafeiriou et al. (2001) detectaram anormalidades na substância branca, atrofia cortical e ventrículosomegalia em todos os pacientes; outros achados esporádicos foram: atrofia calosal, alteração cerebelar e dilatação do seio venoso. Já Petitti (1997) observou maior frequência de cistos aracnóides em pacientes com MPS III, porém esse achado não é característico de doenças metabólicas; com relação às MPSs, sua etiologia ainda é desconhecida. No presente trabalho, os cistos não foram detectados em nenhum tipo de MPS.



## **===== CONCLUSÕES**

## 6. CONCLUSÕES

### 6.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

- Em todos os tipos de MPSs o diagnóstico foi tardiamente realizado.
- A heterogeneidade clínica foi evidente na MPS I (síndrome de Hurler e síndrome de Hurler-Scheie) e na MPS II (formas leve e grave).
- O fácies grotesco foi importante para o diagnóstico nas MPS I, MPS II, MPS VI e MPS VII, porém a sua ausência não excluiu o diagnóstico de MPS I-HS.
- Os achados clínicos das MPS I, MPS II e MPS VI foram similares; na MPS III, os pacientes apresentaram dismorfismos sutis e deterioração neurológica progressiva; na MPS IV, as alterações esqueléticas representaram as principais manifestações clínicas.
- A ascite fetal, o edema neonatal, a colestase neonatal e a hepatoesplenomegalia foram indicativos para a MPS VII.
- O atendimento dos pacientes portadores de MPS requer uma equipe multidisciplinar em virtude do grande número e da diversidade de complicações que esses pacientes apresentam.
- As alterações cardíacas estiveram presentes em todos os tipos de MPSs, porém, nas MPSs III e MPS IV, a gravidade foi menor. A HP correspondeu ao principal fator agravante para a insuficiência cardíaca.
- A HAS foi detectada em três pacientes (2 MPS I e 1 MPS VI), e a SAOS pode ter sido um fator contribuinte.

- A SAOS foi comum nas MPSs, constituindo um sinal de alerta a  $\text{SatO}_2$  abaixo de 95%; o uso do CPAP nasal foi o tratamento mais utilizado no tratamento da SAOS e se mostrou eficaz.
- As intercorrências respiratórias foram freqüentes nas MPSs, com várias internações hospitalares, inclusive em UTI.
- O óbito ocorreu nos pacientes portadores da forma grave: um MPS I-H aos 8 anos e 9 meses e outro MPS II aos 12 anos de idade.
- O procedimento cirúrgico foi freqüente, com média de 2,3 cirurgias/paciente, principalmente para procedimentos de adenoamigdalectomia e herniorrafia.
- A dificuldade na IOT representou a principal intercorrência na anestesia.

## **6.2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL**

- A dosagem e a cromatografia de GAGs foram importantes para o diagnóstico das MPSs, porém houve resultados falso-negativos; a dosagem enzimática foi fundamental para definir o tipo e subtipo das MPSs.
- O estudo radiológico de esqueleto completo foi importante para a investigação das MPSs, contribuindo, inclusive, para a distinção entre as MPS III, MPS IV e MPS VII. Por outro lado, o ultra-som abdominal não demonstrou limitações na biometria hepatoesplênica. A ventriculomegalia foi detectada pela TC de crânio em 53% (16/30) dos pacientes, sem sinal de hipertensão intracraniana.

- A cardiopatia foi observada em 90% dos casos, sendo a alteração da VM a mais freqüente. Por essa razão, o ecocardiograma é um exame imprescindível para as MPSs.



*ANEXOS*

## 7.1. ANEXO A



HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

### **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12.03.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 012/03, intitulado: "História natural de pacientes com mucopolissacaridoses" apresentado pelo Departamento de PEDIATRIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **DRA. CHONG AE KIM**

Pesquisador(a) Executante: **DRA. ANA CAROLINA DE PAULA**

CAPPesq, 12 de Março de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO  
Presidente

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

## 7.2. ANEXO B

### PROTOCOLO - MUCOPOLISSACARIDOSES

#### I. IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_ RG HC: \_\_\_\_\_  
Data Nascimento: \_\_\_\_\_ Data 1º Atendimento: \_\_\_\_\_  
Sexo: Masculino  Feminino   
Cor: Branco  Negro  Pardo   
Encaminhamento: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Telefone: \_\_\_\_\_  
Mãe: \_\_\_\_\_  
Pai: \_\_\_\_\_

#### II. DADOS DO PRÉ-NATAL

Consangüinidade: Sim  Não   
Pré-natal: Sim  Não   
Intercorrências: \_\_\_\_\_

#### III. DADOS DO NASCIMENTO

Parto: normal  cesareana   
Sofrimento fetal: Sim  Não   
Apgar \_\_\_\_\_  
Idade Gestacional: Termo  Prematuro   
Peso: \_\_\_\_\_ Comprimento: \_\_\_\_\_ Perímetro Cefálico: \_\_\_\_\_  
Tempo de permanência no berçário: \_\_\_\_\_  
Intercorrências: \_\_\_\_\_

**IV. QUEIXA PRINCIPAL****V. IDADE DO INÍCIO DA SINTOMATOLOGIA****VI. DEFINIR SINTOMAS INICIAIS****VII. DNPM**

Firmou pescoço: Sentou sem apoio:

Andou: Falou: Desempenho na escola:

**VIII. EVOLUÇÃO CLÍNICA****Sistema esquelético**

Alteração na conformação crânio, tórax, membros, coluna, mãos e pés? Início?

**Sistema cardíaco**

Queixa de palpitação, cansaço, cianose, desmaio ou outras? Faz uso de medicação?

**Sistema respiratório**

Infecções de repetição? Início, frequência, faz uso de medicações?

**Sistema digestivo**

Queixa de diarreia, constipação, refluxo gastro-esofágico, vômitos ou outros? Faz uso de medicações?

**Sistema articular**

Queixa de rigidez ou dor articular, quedas frequentes, dificuldade e parada da deambulação?

**Sistema neurológico**

Queixa de convulsão, desmaios, infecções, hidrocefalia, hiperatividade, nervosismo, agressividade, involução do DNPM ou outras? Faz uso de medicações?



**IX. SONO**

Ronco<sup>1</sup> apnéia noturna<sup>1</sup> uso de CPAP<sup>1</sup>

**X. INTERNAÇÕES** não<sup>1</sup> sim<sup>1</sup> (data e motivo)

**XI. CIRURGIA** não<sup>1</sup> sim<sup>1</sup> (data e motivo)

**XII. COMPLICAÇÕES ANESTÉSICAS** não<sup>1</sup> sim<sup>1</sup> (data e motivo)

**X. EXAME FÍSICO**

Peso:                      Altura:                      PC:

Fácies grotesco<sup>1</sup>

Cabeça: macrocefalia<sup>1</sup> bossa frontal<sup>1</sup>

Olhos: córneas opacas<sup>1</sup> epicanto interno<sup>1</sup> sinofre<sup>1</sup>

Nariz: ponte nasal baixa<sup>1</sup> narinas antevertidas<sup>1</sup>

Cavidade oral: lábios grossos<sup>1</sup> macroglossia<sup>1</sup> hipertrofia gengival<sup>1</sup>  
dentes pontiagudos<sup>1</sup> dentes espaçados<sup>1</sup>  
prognatismo<sup>1</sup> micrognatia<sup>1</sup>

Pescoço curto<sup>1</sup>

Tórax: sopro<sup>1</sup> *pectus carinatum*<sup>1</sup> *pectus excavatum*<sup>1</sup>

Abdome: hepatomegalia<sup>1</sup> esplenomegalia<sup>1</sup> hérnia umbilical<sup>1</sup>  
hérnia inguinal<sup>1</sup> diástase de músculo reto abdominal<sup>1</sup>

Membros: rigidez articular<sup>1</sup> mãos em garra<sup>1</sup> *genu valgo*<sup>1</sup>

Coluna: gibosidade<sup>1</sup> cifose<sup>1</sup> lordose<sup>1</sup>

Pele: manchas mongólicas<sup>1</sup> pápulas subcutâneas<sup>1</sup>

Fâneros: hirsutismo<sup>1</sup> cabelos espessos<sup>1</sup>

**XI. EXAMES**

Triagem urinária:

Dosagem enzimática:

Raios-X esqueleto:

Ultra-som abdominal:

Ecocardiograma:

Oximetria:

Polissonografia:

**IX. DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA**

### 7.3. ANEXO C

#### TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, abaixo assinado, RG \_\_\_\_\_, responsável pelo paciente, \_\_\_\_\_, residente e domiciliado à \_\_\_\_\_, concordo em participar do projeto “**História natural de pacientes com Mucopolissacaridoses**”, sob a responsabilidade da Dra. Ana Carolina de Paula (CRM 98977), sob a orientação da Dra. Chong Ae Kim (CRM 40054), a ser realizado na Unidade de Genética do ICr HCFM-USP, com a finalidade de identificar precocemente os portadores desse grupo de doenças.

Trata-se de um grupo de doenças metabólicas hereditárias de evolução progressiva, onde a falta/ausência de determinadas substâncias lesa vários órgãos. Até o presente, não há um tratamento efetivo, contudo, há perspectivas para um futuro próximo, de uma reposição enzimática eficaz, melhorando substancialmente a qualidade de vida desses pacientes a partir de um manejo mais adequado.

Fui esclarecido/a de que esse estudo consistirá de uma entrevista, em que será avaliado o paciente e/ou seus familiares, incluindo-se exames complementares e avaliações de outras especialidades pertinentes a cada caso.

Estou ciente que a qualquer momento posso desistir de participar deste projeto, sem nenhum prejuízo de atendimento para mim e/ou para meus familiares nessa instituição.

Ao final, estou ciente de que receberei as informações resultantes do estudo serão fornecidos ao representante legal ou a quem de direito, atendendo às regras de sigilo profissional, no sentido de resguardar o teor das informações recebidas a que tenho direito.

São Paulo, de de .

Nome do/a responsável:

Assinatura do responsável legal pelo (a) paciente:

Assinatura do pesquisador:

## 7.4. ANEXO D

### PROTOCOLO – ACHADOS RADIOLÓGICOS NAS MPSs

#### CRÂNIO

- Macrocefalia
- Calota espessa
- Fechamento prematuro das suturas
- Sela túrcica alargada
- Sela túrcica em forma de “J”
- Sela túrcica em forma de ômega

#### VERTEBRAL

- Platispondilia
- Cifose dorso-lombar
- Escoliose
- Corpos vertebrais ovóide
- Corpos vertebrais retangular
- Corpos vertebrais em forma de projétil
- Corpos vertebrais – lábio anterior

#### TÓRAX

- Costelas em forma de remo
- Clavículas curtas e espessas
- Fossas glenóides hipoplásicas
- Escápulas pequenas e de localização alta

**OSSOS LONGOS**

- Córtilces espessos com trabeculado grosseiro
- Epífises irregulares
- Metáfises irregulares
- Diáfises espessas
- Úmeros proximais em forma de machado
- Radio e ulna - epífises convergentes
- Ulnas encurvadas

**PELVE**

- Asa dos ilíacos pequenas e largas
- Tetos acetabulares hipoplásicos e irregulares
- Ísquio espesso
- Púbis espesso
- Cabeças femorais pequenas
- Colos femorais afilados
- Coxa valga
- Epífises femorais fragmentadas

**MÃOS E PÉS**

- Falanges curtas e espessas
- Ossos do carpo pequenos e irregulares
- Metacarpos espessos
- Epífises convergentes do 2° ao 5° metacarpos
- Metatarso espessos

## 7.5. ANEXO E

E-mail recebido em 16/02/2006:

Prezada Dra. Ana Carolina de Paula,

Com prazer, informamos que o trabalho intitulado ACHADOS RADIOLÓGICOS EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI (SÍNDROME DE MAROTEAUX-LAMY) foi aprovado pelo Conselho Editorial e encaminhado para publicação na Revista da Imagem.

Agradecemos sua colaboração.

Atenciosamente,

Paulo Vieira  
Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (SPR)  
Revista da Imagem. Av. Paulista, 491 - 4º andar - cj. 41 / 4201311-909  
São Paulo, SP. Telefone: (11) 3284-3988. E-mail: paulo@spr.org.br

## Achados radiológicos em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy)

Ana Carolina de Paula<sup>1</sup>, Débora Romeo Bertola<sup>2</sup>, Lilian Maria José Albano<sup>2</sup>, Ana Carolina Gomes Mentzingen dos Santos<sup>3</sup>, Francisco Donato Junior<sup>4</sup>, Luiz Antonio Nunes de Oliveira<sup>5</sup>, Chong Ae Kim<sup>6</sup>

### Resumo

**OBJETIVO:** Sistematizar os achados radiológicos dos pacientes com mucopolissacaridose VI atendidos na Unidade de Genética e no Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **MATERIAL E MÉTODO:** Cinco pacientes com mucopolissacaridose VI (dois meninos e três meninas) foram incluídos no estudo, e em todos foi realizado estudo radiológico completo. **RESULTADOS:** A idade variou de oito anos e um mês a 20 anos e cinco meses (idade média de 14 anos e dois meses). Os achados radiológicos observados em todos os pacientes foram: macrocefalia, fechamento precoce das suturas, costelas "em forma de remo", fossa glenóidea hipoplásica, úmero proximal "em forma de machado", teto acetabular hipoplásico e irregular, colo femoral afilado, ossos do carpo pequenos e irregulares. **CONCLUSÃO:** Os pacientes apresentaram achados radiológicos compatíveis com a doença. O paciente de maior idade, em estágio mais evoluído, apresentou achados mais acentuados, comprovando ser uma doença progressiva. O estudo radiológico é um auxílio para o diagnóstico e evolução clínica.

### Descritores:

Mucopolissacaridose VI; Disostose múltipla.

As mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo heterogêneo de doenças metabólicas hereditárias causadas por uma deficiência de enzimas lisossomais responsáveis pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAGS) - dermatan sulfato heparan sulfato, condroitin sulfato e queratan sulfato<sup>1,2</sup>. Os GAGS parcialmente degradados são acumulados no interior dos lisossomos das células, resultando na disfunção de vários órgãos e tecidos de forma progressiva, sendo seu excesso excretado na urina. As MPS são divididas em sete tipos, de acordo com a enzima deficiente. Em todos os tipos, o modo de transmissão segue um padrão de herança autossômica recessiva, com exceção do tipo II, que é ligado ao cromossomo X<sup>11</sup>. A incidência conjunta de todos os tipos é estimada em 1:29.000 nascidos vivos, considerando-se os tipos I e III os mais frequentes e o VII, o mais raro<sup>3</sup>.

A MPS VI, com incidência de aproximadamente 1:320.000 nascidos vivos, foi descrita pela primeira vez em 1963 pelos médicos franceses Maroteaux e Lamy<sup>3,4</sup>. Ela é classificada, de acordo com a gravidade do quadro clínico, em três formas: grave, intermediária e leve, todas com o mesmo perfil bioquímico — deficiência da N-acetilgalactosamina 4-sulfatase —, também conhecida como arilsulfatase B (ARSB). O quadro clínico é caracterizado por baixa estatura, fâcies grotesco, macrocefalia, córneas opacas, macroglossia, sopro cardíaco, hepatoesplenomegalia, hérnia umbilical e inguinal, rigidez articular e mãos em garra (Figs. 1 e 2)<sup>11</sup>. A inteligência é preservada. As manifestações esqueléticas constituem uma disostose múltipla, com

Recebido para publicação em 8/9/2005. Aprovado, após revisão, em 14/2/2006.

Trabalho realizado no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) — Unidade de Genética, e Serviço de Diagnóstico e Imagem.

<sup>1</sup> Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da FMUSP, Unidade de Genética do Instituto da Criança.

<sup>2</sup> Médicas Assistentes da Unidade de Genética do Instituto da Criança.

<sup>3</sup> Cirurgião-dentista Estagiária da Unidade de Genética do Instituto da Criança.

<sup>4</sup> Residente de Radiologia da FMUSP.

<sup>5</sup> Chefe do Serviço de Diagnóstico e Imagem do Instituto da Criança da FMUSP.

<sup>6</sup> Chefe da Unidade de Genética do Instituto da Criança da FMUSP.

Correspondência: Dra. Ana Carolina de Paula / Dra. Chong Ae Kim, Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 647, 7º andar, sala Genética, São Paulo, SP 05403-900. E-mail: a.c.paula@bol.com.br; chong@icichonet.usp.br

## Prova para revisão



Fig. 1 – Paciente com MPS VI, 20 anos e cinco meses. Fácies grotesca, abdome globoso, baixa estatura, mãos e pés pequenos.



Fig. 2 – Paciente MPS VI, nove anos e nove meses. Fácies grotesca, pescoço curto, abdome globoso, *pectus carinatum*, rigidez articular.

macrocefalia, fechamento precoce das suturas, corpos vertebrais ovóides, costelas “em forma de remo”, úmero proximal “em forma de machado”, teto acetabular hipoplásico, ossos do carpo pequenos e irregulares (Tabela 1)<sup>[5-7]</sup>. Por se tratar de uma doença crônica, sistêmica e progressiva, os achados clínicos agravam-se com o passar dos anos. Na forma grave, as manifestações são pre-

coces e evoluem mais rapidamente, surgindo, em geral, entre o primeiro e terceiro anos de vida, ocorrendo o óbito entre a segunda e terceira décadas, em geral por acometimento cardíaco e obstrução das vias aéreas superiores<sup>[1]</sup>. Na intermediária, os achados clínicos ocorrem no final da infância e, na leve, após a segunda década de vida<sup>[8]</sup>. Os afetados necessitam de acompanhamento multidisciplinar, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e de estabelecer um adequado manejo das complicações clínicas<sup>[9]</sup>. Atualmente, a reposição enzimática para a MPS VI está em fase final de análise e em breve será disponível para o tratamento<sup>[10]</sup>.

O propósito deste trabalho é sistematizar os achados radiológicos de pacientes com MPS VI.

## MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados cinco pacientes com MPS VI, confirmados por estudo enzimático, atendidos na Unidade de Genética e no Serviço de Diagnóstico por Imagem do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O estudo radiológico do esqueleto foi realizado em todos os pacientes. A análise de todos os exames foi efetuada pelos autores.

## RESULTADOS

A frequência dos achados radiológicos está descrita na Tabela 2, considerando crânio, tórax, coluna, ossos longos, pelve, mãos e pés.

TABELA 1 – Manifestações esqueléticas na MPS VI.

	Achados esqueléticos
Crânio	Macrocefalia, dolicocefalia Sela túrcica alargada. Sela túrcica “em forma de ômega” Calota espessada Fechamento prematuro das suturas
Tórax	Costelas “em forma de remo” Escápulas pequenas com localização alta Fossa glenóide hipoplásica Clavículas alargadas
Coluna	Corpos vertebrais em forma ovóide Corpos vertebrais em bala de arma de fogo Cifose Hipoplasia de odontóide
Pelve	Teto acetabular hipoplásico e irregular Fragmentação da cabeça do fêmur
Membros	Úmero proximal “em forma de machado” Ulna e úmero encurvados Epífises distais do rádio e ulna convergentes CórTEX espessado de trabeculado grosseiro Ossos do carpo pequenos e irregulares Falanges curtas e largas

Fontes: Spranger e cols.<sup>[5]</sup>, Taybi<sup>[6]</sup>, McAlister e Herman<sup>[7]</sup>.



Achados radiológicos em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI / Paula AC et al.

### Prova para revisão

A casuística foi composta por três meninas e dois meninos, com idade entre oito anos e um mês e 20 anos e cinco meses (média de 14 anos e dois meses). Todos os pacientes apresentaram disostose múltipla (Figs. 3 a 9).

### DISCUSSÃO

No Brasil, apesar da raridade, a MPS VI é relativamente freqüente. O Laboratório Regional de Erros Ina-

tos do Metabolismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, durante os anos de 1982 a 2001, classificou 341 pacientes portadores de MPS provindos de todas as regiões brasileiras, exceto da região Norte. Destes, 58 (16,4%) correspondiam ao tipo VI. Os tipos I e II foram os mais freqüentes, respectivamente 24,6 e 20,2%<sup>(11)</sup>. Em nosso serviço, seguimos 39 pacientes com MPS, dos quais 12 (31,6%) são portadores de MPS VI. Esse foi o tipo mais freqüente, seguido pelos tipos IVA (20,5%) e I (17,9%).

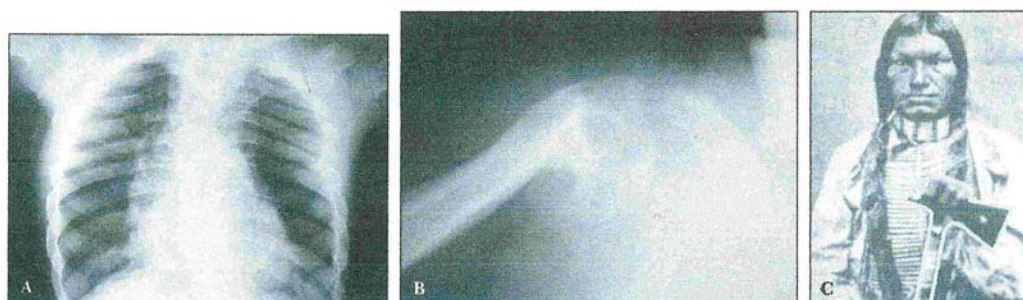


Fig. 3 – Radiografia de paciente masculino, oito anos e um mês. (A) Tórax. (B,C) Úmero proximal "em forma de machado". (D) Costela "em forma de remo".

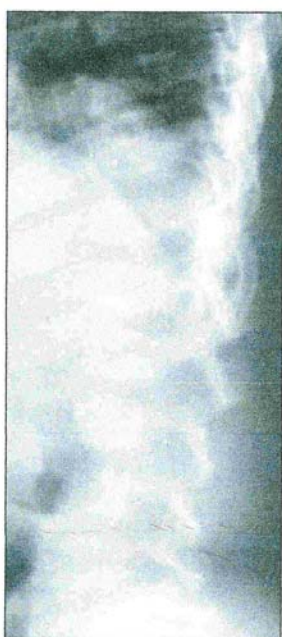


Fig. 4 – Radiografia de paciente feminino, dez anos. Corpo de vértebra ovóide.

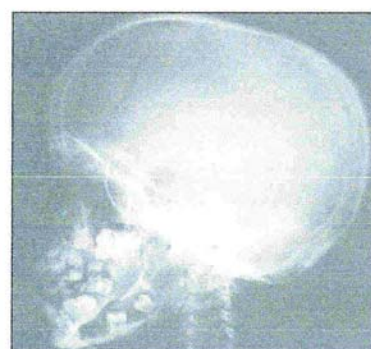


Fig. 5 – Radiografia de paciente feminino, dez anos. Fronte olímpica, fechamento precoce das suturas, sela túrcica "em forma de ômega" e células da mastóide hipoplásicas.

## Prova para revisão



Fig. 6 - Radiografia de paciente feminino, 20 anos e cinco meses. Epífises distais do rádio e ulna convergentes. Córtex espessado com trabeculado grosseiro e epífises irregulares.

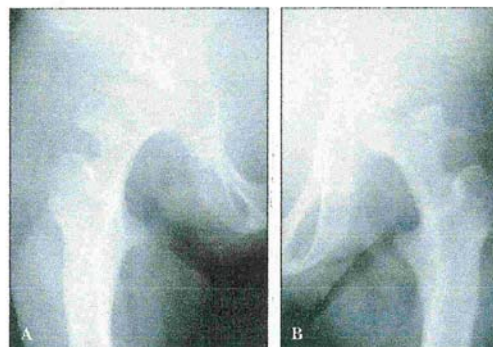


Fig. 8 - Radiografia de paciente feminino, 20 anos e cinco meses. Osteonecrose da cabeça do fêmur esquerdo.



Fig. 7 - Radiografia de paciente feminino, dez anos. Epífises distais do rádio e ulna convergentes. Córtex espessado com trabeculado grosseiro e epífises irregulares.

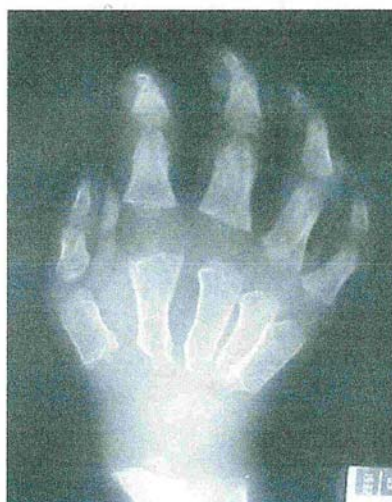


Fig. 9 - Radiografia de paciente masculino, nove anos. Falanges curtas e largas nas diáfises e extremidades proximais. Ossos do carpo pequenos e irregulares. Metacarpais alargados e curtos. Epífises proximais do 2º ao 5º metacarpais afilados e convergentes.

A disostose múltipla observada nos pacientes portadores de MPS (Tabela 2) também está presente em outras doenças de depósito lisossomal, como mucopolidose, gangliosidose, deficiência múltipla de sulfatases, glicoproteinose e sialidose<sup>[12,13]</sup>.

As alterações radiológicas vistas em nossos pacientes foram semelhantes às descritas na literatura e em todos os casos havia disostose múltipla típica das MPS<sup>[13,14]</sup>.

Encontramos dados diferentes dos de Spranger e cols.<sup>[15]</sup>, ou seja, não observamos hipoplasia anterior do

corpo vertebral, os corpos vertebrais ovóides apresentaram menor frequência, e a irregularidade nas diáfises dos ossos tubulares foi achado comum (Tabela 3)<sup>[15]</sup>.

Embora a literatura indique a platispondilia como particularidade dos pacientes portadores do tipo IV (síndrome de Morquio), a detectamos no tipo VI e podemos atribuir este achado ao caráter sistêmico dessa doença.

Litjens e cols. referiram que a disostose na forma grave da MPS VI pode ser notada desde os dois anos de idade e a piora radiológica é progressiva<sup>[16]</sup>. Em nosso

Achados radiológicos em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI / Paula AC et al.

## Prova para revisão

TABELA 2 – Manifestações radiológicas de cinco pacientes com MPS VI.

	Achados radiológicos	Nº	%
Crânio	Macrocefalia	5/5	100
	Fechamento precoce das suturas	5/5	100
	Fronte olímpica	4/5	80
	Hipoplasia das células mastóides	3/5	60
	Calvária espessada	3/5	60
	Impressões vasculares diplóicas	3/5	60
	Sela túrcica "em forma de ômega"	3/5	60
	Sela túrcica alargada	3/5	60
	Impressões digitiformes proeminentes	2/5	40
	Tórax	Costelas "em forma de remo"	5/5
Fossa glenóidea hipoplásica		5/5	100
Escápula pequena de localização alta		4/5	80
Clavícula alargada		4/5	80
Inversão da cifose torácica		4/5	80
Coluna vertebral	Clavícula curta e alargada	3/5	60
	Platispondilia	4/5	80
	Escoliose	2/5	40
	Cifose angular	2/5	40
Ossos longos	Corpo vertebral ovóide	1/5	20
	Úmero proximal "em forma de machado"	5/5	100
	Epífises distais do rádio e ulna convergentes	4/5	80
	Córtex espessado com trabeculado grosseiro	4/5	80
	Epífises irregulares	4/5	80
	Metáfises irregulares	3/5	60
	Diáfises alargadas	3/5	60
	Lesões lacunares	3/5	60
Pelve	Teto acetabular hipoplásico e irregular	5/5	100
	Colo femoral afilado	5/5	100
	Asa do íliaco pequena e larga	4/5	80
	Ísquio espessado	4/5	80
	Cabeça femoral pequena	4/5	80
	Fragmentação das epífises femorais	4/5	80
	Osteonecrose das cabeças femorais	4/5	80
	Coxa valga	2/5	40
Mãos/pés	Ossos do carpo pequenos e irregulares	5/5	100
	Falanges curtas e largas nas diáfises e epífises mediais proximais	4/5	80
	Metacarpos alargados	3/5	60
	Lesões lacunares	3/5	60
	Epífises proximais afiladas e convergentes (2º ao 5º metacarpos)	2/5	40
	Metatarsais e falanges curtas e alargados	1/5	20

estudo, o paciente de menor idade (oito anos e um mês) apresentou alterações esqueléticas típicas, e o paciente mais velho (20 anos e cinco meses), alterações esqueléticas mais exuberantes, o que corrobora o caráter evolutivo da doença.

Em três pacientes (60%), foram observadas impressões vasculares diplóicas e, em dois (40%), as impressões digitiformes eram proeminentes, dados estes não descritos na literatura (Fig. 10).

Durante a avaliação radiológica em pacientes com suspeita clínica de MPS é imprescindível a observação dos metacarpos, uma vez que se apresentam curtos, com diáfises alargadas e afilamento proximal, e representam características típicas dessa doença (Fig. 9).

O reconhecimento das alterações radiológicas em todo esqueleto é importante, uma vez que auxilia no diagnóstico desta doença.

## CONCLUSÃO

Atualmente, a reposição enzimática é a medida preconizada para o tratamento de alguns tipos de MPS,

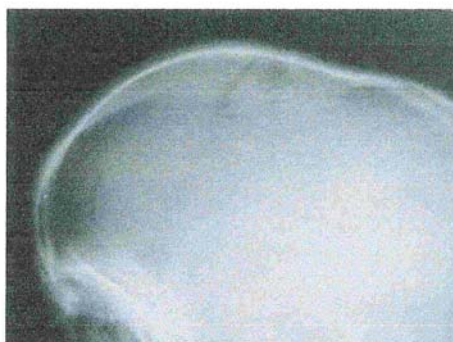


Fig. 10 – Radiografia de paciente masculino, oito anos e um mês. Impressões vasculares.

TABELA 3 – Frequência dos achados radiológicos em pacientes com MPS VI comparados com Spranger e cols.

	Achados radiológicos	Spranger e cols. <sup>103</sup> (19 casos)	Presente trabalho
Crânio	Macrocrania	11/17 (64,7%)	5/5 (100%)
	Sela túrcica alargada	16/17 (94,1%)	3/5 (60%)
Coluna vertebral	Corpo vertebral ovóide	13/19 (68,4%)	1/5 (20%)
	Hipoplasia anterior do corpo vertebral	16/19 (84,2%)	—
Ossos longos	Epífises irregulares	9/11 (81,1%)	4/5 (80%)
Pelve	Hipoplasia acetábulo	17/18 (94,4%)	5/5 (100%)
	Asa do íliaco pequena e larga	17/17 (100%)	4/5 (80%)
Mãos/pés	Ossos tubulares curtos	10/17 (58,8%)	5/5 (100%)

### Prova para revisão

observando-se melhora significativa quando esta é instaurada precocemente. Dessa forma, a identificação dos portadores de MPS deve ser procedida o mais rápido possível e o estudo radiológico desempenha papel importante para o estabelecimento do diagnóstico clínico das MPS.

Deve ser recomendado o estudo radiológico completo para os pacientes com suspeita clínica de MPS. A dosagem enzimática é o diagnóstico definitivo.

#### REFERÊNCIAS

- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995;2465-94.
- Leister S, Giugliani R. A useful routine for biochemical detection and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Gen Mol Biol* 1998;21:163-7.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet* 2003;123A:310-3.
- Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. Une nouvelle dysostose avec élimination urinaire de chondroïtine-sulfate B. *Presse Med* 1963;71:1849-52.
- Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. Mucopolysaccharidosis VI. An atlas of genetic disorders of skeletal development. 2nd ed. New York: Oxford, 2002;287-91.
- Taybi H. Metabolic disorders. In: Taybi H, Lachman RS, editors. Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias. 4th ed. Missouri: Mosby-Year Book, 1996;537-743.
- McAlister WH, Herman TE. Osteochondrodysplasias, dysostoses, chromosomal aberrations, mucopolysaccharidoses, mucopolipidoses. In: Resnick D, editor. Diagnosis of bone and joint disorders. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995;4229-34.
- Jones KL, Smith, Padrões reconhecíveis de malformações congênitas. 1ª ed. São Paulo: Manole, 1998;468-9.
- Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995; 72:263-7.
- Auclair D, Hopwood JJ, Brooks DA, Lemont JF, Crawler AC. Replacement therapy in mucopolysaccharidosis type VI: advantages of early onset therapy. *Mol Genet Metab* 2002;78:163-74.
- Schwartz IV, Matte U, Artigalás O, Broillo F, Burin MG, Giugliani R. MPS no Brasil: Estudos clínicos e dados epidemiológicos. 2002. Disponível em: [http://www.mpsbrasil.org.br/textos/caneladez01\\_draida.htm](http://www.mpsbrasil.org.br/textos/caneladez01_draida.htm).
- Schwartz IVD, Matte US, Leistner S, Giugliani R. Mucopolissacaridoses. In: Carakushansky G. Doenças genéticas em pediatria. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001;180-4.
- Paterson DE, Rad M, Harper G, Weston HJ, Mattingley J. Maroteaux-Lamy syndrome, mild form - MPS VIb. *Br J Radiol* 1982;55:805-12.
- Lakhota S, Sharma A, Shrivastava GP, Jain SK. Maroteaux-Lamy syndrome. *Indian J Pediatr* 2004;71:933-5.
- Spranger JW, Koch F, McKusick VA, Natzschka J, Wiedemann HR, Zellweger H. Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy's disease). *Helv Paediat Acta* 1970;25:337-62.
- Litjens T, Morris CP, Robertson EF, Peters C, von Figura K, Hopwood JJ. An N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutation (delta-G-238) results in a severe Maroteaux-Lamy phenotype. *Hum Mutat* 1992;1:397-402.

**Abstract.** Radiologic findings in patients with mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome).

**OBJECTIVE:** To systematize radiographic findings of patients diagnosed with mucopolysaccharidosis VI, who have been examined at the Genetic Unit and at the Image Diagnostic Service of the "Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo". **MATERIAL AND METHOD:** Five patients with mucopolysaccharidosis VI (two males and three females) were included in the present study. A complete X-ray survey was performed in every affected patient. **RESULTS:** The patients' age ranged from 8y1mo to 20y5mo (mean age 14y2mo). Radiological findings observed in all patients were: macrocephaly, premature closure of the sutures, canoe paddle appearance of the ribs, hypoplastic glenoid fossae, hatchet-shaped proximal portions of the humerus, irregular and underdevelopment of the acetabular roofs, thin femoral neck and small and irregular carpal bones. **CONCLUSION:** These patients showed radiographic findings compatible with the disease. The oldest patient with the more advanced stage showed accentuated findings that confirmed the progression of the disease. X-ray survey was important to the diagnosis and clinical outcome.

**Keywords:** Mucopolysaccharidosis VI; Dysostosis multiplex.

---

---

## *REFERÊNCIAS*

## 8. REFERÊNCIAS

Anastácio EM, Fraccaro E. *Fisioterapia para pacientes com mucopolissacaridoses* [apostila]. In: 1º Encontro de Pais e Familiares de MPS. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2002. p.11-5.

Avelino MAG, Pereira FC, Carlini D, Moreira GA, Fujita R, Weckx LLM. Avaliação polissonográfica da síndrome obstrutiva do sono em crianças, antes e após a adenoamigdatomia. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002;68:308-11.

Azevedo ACMM. *Estudo clínico e bioquímico de 28 pacientes com mucopolissacaridose tipo VI.* [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.

Azevedo ACMM, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray APC, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet.* 2004;66:208-13.

Balbani APS, Weber SA, Montovani JC. Atualização em síndrome de apnéia obstrutiva do sono na infância. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2005;71:74-80.

Beck M, Braun S, Coerdts W, Merz E, Young E, Sewell AC. Fetal presentation of Morquio disease type A. *Prenat Diagn.* 1992;12:1019-29.

Bonfim C, Koliski A, Cat I, Ruiz J, Funke V, Bitencourt et al. Transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) em pacientes portadores de doenças de acúmulo (DA): análise de 13 pacientes transplantados numa única instituição. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005; 27:37.

Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, Krivit W. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;92:882-6.

Caillaud C, Poenaru L. Gene therapy in lysosomal diseases. *Biomed Pharmacother.* 2000;54:505-12.

Cantor LB, Disseler JA, Wilson FM. Glaucoma in the Maroteaux-Lamy syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1989;108:426-30.

Carter C, Wan AT, Carpenter DG. Commonly used test in the detection of Hurler's syndrome. *J Pediatr.* 1968;73:217-21.

Casanova FH, Adan CB, Allemann N, da Freitas D. Findings in the anterior segment on ultrasound biomicroscopy in Maroteaux-Lamy syndrome. *Cornea.* 2001;20:333-8.

Champe PC; Harvey RA. *Bioquímica ilustrada*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. Cap.14, p.153-62: Glicosaminoglicanos.

Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr*. 1995;84:337-9.

Colville GA, Bax MA. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. *Child Care Health Dev*. 1996;22:31-6.

Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Pierani P, Giorgi PL, Jezequel AM, et al. Bone marrow transplantation in Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II): two-year follow-up of the first Italian patient and review of the literature. *Pediatr Med Chir*. 1995;17:227-35.

Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders: clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr*. 1998;157:534-8.

Delphine H, Baumann C, Benichou JJ, Harpey JP, Merrer ML. Early diagnoses of Maroteaux-Lamy syndrome in two patients with accelerated growth and bone maturation. *Eur J Pediatr*. 2004;163:323-6

Diaz JH, Belani, KG. Perioperative management of children with mucopolysaccharidoses. *Anesth Analg*. 1993;77:1261-70.



Dugas M, Le Heuzey MF, Mayer M. Psychotic symptoms complicating the evolution of a case mucopolysaccharidosis of Hurler-Scheie phenotype. *Arch Fr Pediat*. 1985;42:373-5.

Fong LV, Menahem S, Wraith JE, Chow CW. Endocardial fibroelastosis in mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Cardiol*. 1987;10:362-4.

Gabarra AFJ. *Fisioterapia respiratória e hidroterapia na mucopolissacaridose* [apostila]. In: 1º Congresso Nacional de portadores e familiares de MPS; Campinas; 2003. p.1-15.

Gillett PM, Schreiber RA, Jevon GP, Israel DM, Warshawski T, Vallance H, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome) presenting as neonatal cholestasis with hepatosplenomegaly. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:216-20.

Ginzburg AS, Önal E, Aronson RM, Schild JÁ, Mafee MF, Lopata M. Successful use of nasal-CPAP for obstructive sleep apnea in Hunter syndrome with diffuse airway involvement. *Chest*. 1990;6:1496-8.

Gliddon BL, Hopwood JJ. Enzyme-replacement therapy from birth delays the development of behavior and learning problems in mucopolysaccharidosis type IIIA mice. *Pediatr Res*. 2004;56:65-72.

Giugliani R, Schwartz I, K Soeiro, Pinto L, Huve F, Rafaelli C, et al. MPS-Brazil Network: a country wide initiative to improve diagnosis and management of mucopolysaccharidoses in Brazil. *Libro del congreso*. 2005;330:A152 (Presented at Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal; 2005 Nov 8-10; São José, Costa Rica. Abstracts).

Guiney Jr WB, Stevenson RE. Morquio disease (MPS IV) with survival to age 67 years. *Proc Greenwood Gene Center*. 1982;1:84-7.

Gullingsrud EO, Krivit W, Summers CG. Ocular abnormalities in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. Longer follow-up. *Ophthalmology*. 1998;105:1099-105.

Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekan RCM. Metabolic disorders. In: *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1990. p.99-117.

Guffon N, Souillet G, Maire I, Straczek J, Guibaud P. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr*. 1998;133:7-9.

Gullingsrud EO, Krivit W, Summers CG. Ocular abnormalities in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. Longer follow-up. *Ophthalmology*. 1998;105:1099-105.

Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr*. 2004;144:574-80.

Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ, Simon J, Butensky E, Swiedler SJ. Mucopolysaccharidosis VI Study Group. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94:61-8.

Harvey JMM, O'Callaghan MJ, Wales PD, Harris MA, Masters IB. Aetiological factors and development in subjects with obstructive sleep apnea. *J Paediatr Child Health*. 1999;35:140-4.

Haskins M, Casal M, Ellimwood NM, Melkniczek J, Giger U. Animal models for mucopolysaccharidoses and their clinical relevance. *Acta Paediatr*. 2002;438:88-97.

Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22:50-62.

John RM, Hunter D, Swanton RH. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. *Arch Dis Child*. 1990;65:746-9.

Jones KL. Smith: síndrome da Mucopolissacaridose de Maroteaux-Lamy (tipos leve, moderado e grave). In: Jones KL. Smith: *padrões Reconhecíveis de Malformações Congênitas*. 1ª ed. brasileira. São Paulo: Manole; 1998. p.468-9.

Kagie MJ, Kleijer WL, Huijmans JG, Maaswinkel-Mooy P, Kanhai HH. beta-Glucuronidase deficiency as a cause of fetal hydrops. *Am J Med Genet*. 1992;42:693-5.

Kakkis E, McEntee M, Vogler C, Le S, Levy B, Belichenko P, et al. Passage M. Intrathecal enzyme replacement therapy reduces lysosomal storage in the brain and meninges of the canine model of MPS I. *Mol Genet Metab*. 2004;83:163-74.

King DH, Jones RM, Barnett MB. Anaesthetic: considerations in mucopolysaccharidoses. *Anaesthesia*. 1984;39:126-31.

Leighton SEJ, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;58:127-38.

Leistern S, Giugliani R. A useful routine for biochemical detection and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Genet Mol Biol.* 1998;21:1415-57.

Liascovich R, Rittler M, Castilha EE. Consanguinity in South America: demographic aspects. *Hum Hered.* 2001;1151:27-34.

Litjens T, Morris CP, Robertson EF, Peters C, von Figura K, Hopwood JJ. An N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutation (delta-G-238) results in a severe Maroteaux-Lamy phenotype. *Hum Mutat.* 1992;1:397-402.

Mahalingam K, Janani S, Priya S, Elango EM, Sundari RM. Diagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives. *Indian J Pediatr.* 2004;71:29-32.

Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1098-103.

Marques RM, Marcondes E, Berquió E, Prandi R, Yunes J. *Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros*. II. Altura e peso. São Paulo: Ed. Bras. Ciências; 1982. 206p.

McAlister WH, Herman TE. Osteochondrodysplasias, dysostoses, chromosomal aberrations, mucopolysaccharidoses, mucopolipidoses. In: *Resnick D. Diagnosis of bone and joint disorders*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1995. p.4229-34.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-54.

Melluso Filho AS, Reimão R. Apnéia obstrutiva do sono e conseqüências cardio-circulatórias. In: Reimão R. *Tópicos selecionados de medicina do sono*. São Paulo: Associação Paulista de Medicina; 2002. p.63-5.

Minelli A, Danesino C, Lo Curto F, Tenti P, Zampatti C, Simone G, et al. First trimester prenatal diagnosis of Sanfilippo disease (MPSIII) type B. *Prenat Diagn*. 1988;8:47-52.

Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr*. 2002;91:799-804.

Molyneux AJ, Blair E, Coleman N, Daish P. Mucopolysaccharidosis type VII associated with hydrops fetalis: histopathological and ultrastructural features with genetic implications. 1996. *J Clin Pathol*. 1996;50:252-4

Morgan KA, Rehman MA, Schwartz RE. Morquio's syndrome and its anaesthetic considerations. *Paediatr Anaesth*. 2002;12:641-4.

Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr*. 1986;33:269-302.

Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004;144:S27-34.

Murata R, Nakajima S, Tanaka A, Miyagi N, Matsuoka O, Kogame S, Inoue Y. MR Imaging of the brain in patients with mucopolysaccharidosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1989;10:1165-70.

Natowicz MR, Short MP, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, Sims KB, Rosenberg A. Clinical and biochemical manifestation of hyaluronidase deficiency. *N Engl J Med*. 1996;335:1029-33.

Nelhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics*. 1968;41:106-14.

Nelson J, Broadhead D, Mossman J. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease): further evidence for heterogeneity. Part I: clinical and biochemical findings. *Clin Genet*. 1988;33:111-20.

Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet.* 2003;123:310-3.

Nelson J, Grebbell FS. The value of computed topography in patients with mucopolysaccharidosis. *Neuroradiology.*1987;29:544-9.

Nelson J, Shields MD, Mulholland HC. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. *J Med Genet.* 1990;27:94-100.

Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.3421-52.

O'Connor LH, Erway LC, Vogler CA, Sly WS, Nicholes A, Grubb J, et al. Enzyme replacement therapy for murine mucopolysaccharidosis type VII leads to improvements in behavior and auditory function. *J Clin Invest.* 1998;101:1394-400.

Ohashi T, Tahara T, Fujisawa K, Hoshi Y, Ito F, Suzuki N, et al. Hurler syndrome with severe complication in post-bone marrow transplantation course: life threatening interstitial pneumonitis and hypertension. *Acta Paediatr Jpn.*1995;37:697-700.



Ortega ETT, Neves MI. Transplante de medula óssea. In: Loft-Zen E. Manual de enfermagem em UTI pediátrico. Rio de Janeiro: Medsi; 1996. p.154-81.

Parfrey NA, Hutchins GM. Hepatic fibrosis in the mucopolysaccharidoses. *Am J Med.* 1986;81:825-9.

Perks WH, Cooper RA, Bradburg S, Horrocks P, Allen A, Van't Hoff, et al. Sleep apnoea in Scheie's syndrome. *Thorax.* 1980;35:85-91.

Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD, et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood.* 1996;87:4894-902.

Petitti N, Holder CA, Williams DW. Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome) type B: cranial imaging in two cases. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21:897-9.

Resnick MB, Kozakewich HP, Perz-Atayde AR. Hepatic adenoma in the pediatric age group. Clinicopathological observations and assessment of cell proliferative activity. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:1181-90.

Riganti D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology.* 2002;98:18-20.

Robertson SP, Klug GL, Rogers JG. Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioral problems in Sanfilippo syndrome (MPSIII). *Eur J Pediatr.* 1998;157:653-5.

Rocha SMR, Chisman BSK, Barbosa PR, Oliveira IRS, Widman A, Oliveira LAN, et al. Hepatometria ultra-sonográfica em crianças: proposta de novo método-síntese comentada e estudo de reprodutibilidade inter observadores. 2005. Disponível em: <http://www.siicsalud.com/dato/dat043/05627026a.htm#ap>.

Rolling I, Clausen N, Nyvad B, Sindet-Pedersen S. Dental findings in three siblings with Morquio's syndrome. *Int J Paediatr Dent.* 1999;9:219-24.

Rybojad M, Moraillon I, Ogier de Baulny H, Prigente F, Morel P. Tache mongolique étendue révélaant une maladie de Hurler. *Ann Dermatol Venereol.* 1999;126:35-7.

Santos ACGMS. *Alterações orais dos pacientes portadores de mucopolissacaridose* [monografia]. São Paulo: Odontologia Hospitalar, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo; 2004.

Saxonhouse MA, Behnke M, Williams JL, Richards D, Weiss MD. Mucopolysaccharidosis type VII presenting with isolated neonatal ascites. *J Perinatol.* 2003;23:73-5.

Schwartz IVD. *Mucopolissacaridose tipo I: análise da variabilidade clínica e sua associação com o genótipo em pacientes brasileiros*. [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.

Schwartz IVD, Matte US, Leistner S, Giugliani R. Mucopolissacaridoses. In: Carakushansky, G. *Doenças genéticas em pediatria*. 1a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.180-4.

Schwartz IV, Matte U, Artigalas O, Broillo F, Burin MG, Giugliani R. *MPS no Brasil: Estudos clínicos e dados epidemiológicos*. 2001. Disponível em: [http://www.mpsbrasil.org.br/textos/caneladez01\\_draida.htm](http://www.mpsbrasil.org.br/textos/caneladez01_draida.htm).

Schwartz I, Silva LR, Leistner S, Todeschini LA, Burin MG, Pina-Neto JM, et al. Mucopolysaccharidosis VII: clinical, biochemical and molecular investigation of a Brazilian family. *Clin Genet*. 2003;64:172-5.

Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine*. 1988;67:209-19.

Shapiro EG, Lockman LA, Balthazor M, Krivit W. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18:413-29.

Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. *Acta Radiol.* 2002;43:40-3.

Spranger JW, Brill PW, Poznanski AK. *An atlas of genetic disorders of skeletal development.* 2nd ed. New York: Oxford; 2002. p.261-93.

Tan CT, Schaff HV, Miller FA, Edwards WD, Karnes PS. Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy Syndrome. *Circulation.* 1992;85:188-95.

Taybi H. Metabolic Disorders. In: Taybi H, Lachman RS. *Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias.* 4th ed. Missouri: Mosby-Year book; 1996. p.537-743.

Taylor DB, Blaser SI, Burrows PE, Stringer DA, Clarke JTR, Thorner P. Arteriopathy and coarctation of the abdominal aorta in children with mucopolysaccharidosis: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157:819-23.

Thappa DM, Singh A, Jaisankar TJ, Rao R, Ratnakar C. Pebbling of the skin: a marker of Hunter's syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1998;15:370-3.

Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, Nakayama J, Levy B, Grubb JH, et al. Mouse model of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency (Galns<sup>-/-</sup>) produced by targeted disruption of the gene defective in Morquio A disease. *Hum Mol Genet.* 2003;12:3349-58.

Ucakhan OO, Brodie SE, Desnick R, Willner J, Asbell PA. Long-term follow-up of corneal graft survival following bone marrow transplantation in the Maroteaux-Lamysyndrome. *CLAO J.* 2001;27:234-7.

Van Dyke DL, Fluharty AL, Schafer IA, Shapiro LJ, Kihara H, Weiss L. Prenatal diagnosis of Maroteaux-Lamy syndrome. *Am J Med Genet.* 1981;8:235-42.

van de Kamp JJ, Niermeijer MF, von Figura K, Giesberts MA. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B and C). *Clin Genet.* 1981;20:152-60.

Van Schrojenstein-de Valk HM, van de Kamp JJ. Follow-up on seven adult patients with mild Sanfilippo B-disease. *Am J Med Genet.* 1987;28:125-9.

Varssano D, Cohen EJ, Nelson LB, Eagle Jr RC. Corneal transplantation in Maroteaux-lamy syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:428-9.

Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr.* 2005;94:872-7.

Von Noorden GK, Zellweger H, Ponseti IV. Ocular findings in Morquio-Ullrich's disease. *Arch Ophthalmol.* 1960;64:585-91.

Walker RWM, Darowski M, Morris P, Wraith JE. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. *Anaesthesia.* 1994;49:1078-84.

Watts RWE, Spellacy E, Kendall BE, Boulay G, Gibbs DA. Computed tomography studies on patients with mucopolysaccharidoses. *Neuroradiology.* 1981;21:9-23.

Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop.* 2004;24:97-101.

Whitley, CB. The Mucopolysaccharidoses. In: Beighton P. *McKusick's heritable disorders of connective tissue.* 5th ed. St. Louis: Mosby; 1993. p.367-500.

Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child.* 1995;72:263-7.

Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004;144:581-8.

Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukuda S, Emura S, et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21:629-34.

Ykeda AS. *Estudo do sono em crianças portadoras de doenças cardíacas*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005.

Yoskovitch A, Tewfik TL, Brouillette RT, Schloss MD, Kaloustian VMD. Acute airway obstruction in Hunter syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998;44:273-8.

Yong EP. Prenatal diagnosis of Hurler disease by analysis of alpha-iduronidase in chorionic villi. *J Inherit Metab Dis*. 1992;15:224-30.

Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol*. 1983;25:481-9.

Young ID, Harper PS. Incidence of Hunter's syndrome. *Hum Genet.* 1982;60:391-2.

Zafeiriou DI, Savvopoulou-Augoustidou PA, Sewell A, Papadopoulou F, Badouraki M, Vargiami E, Gombakis NP, Katzos GS. Serial magnetic resonance imaging findings in mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo's syndrome B). *Brain Dev.* 2001;23:385-9.