

CASO CLÍNICO

ISSN 1677-5090

© 2010 Revista de Ciências Médicas e Biológicas

Mucopolissacaridose tipo VI (Síndrome de Maroteaux Lamy): relato de caso

Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): case report

Aline Silva dos Santos¹, Fernando Presídio dos Santos Neto¹, Delson Arcanjo Silva², Delano Oliveira Souza³

¹ *Odontólogos Residentes Multiprofissionais em Cardiologia do Hospital Ana Neri - UFBA,*

² *Preceptor do Serviço de Odontologia do Hospital Ana Neri; Mestre em Morfologia pela Unifesp,*

³ *Coordenador do Serviço de Odontologia do Hospital Ana Neri; Mestre em Processos Interativos do Órgãos e Sistema pela UFBA.*

Resumo

Mucopolissacaridose VI (MPSVI), conhecida como Síndrome de Maroteaux-Lamy é uma doença hereditária, resultante da deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatase, causando acúmulo do glicosaminoglicano Dermatan sulfato em todos os tecidos, resultando em alterações nos órgãos afetados. O diagnóstico é obtido através de excreção aumentada de Dermatan sulfato na urina e demonstração reduzida da enzima supracitada. O tratamento é realizado a fim de melhorar a qualidade de vida dos portadores, tratando as manifestações clínicas, ou através de transplante de medula óssea ou terapia de reposição enzimática. Esse estudo descreve o caso clínico de um paciente portador da MPS VI atendido no Ambulatório de Odontologia do Hospital Ana Neri, apresentando manifestações típicas faciais da doença.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose VI. Síndrome de Maroteaux - Lamy.

Abstract

Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI), known as Maroteaux-Lamy syndrome is an inherited disease, resulting from a deficiency of N acetylgalactosamine-4-sulfatase, causing accumulation of the glycosaminoglycan Dermatan sulfate in all tissue, leading to changes in the affected organs. The diagnosis is achieved through increased excretion of the Dermatan sulfate in urine and demonstration of the reduced mentioned enzyme above. The treatment is performed to improve the quality of life of patients, treating the clinical manifestations, or by bone marrow transplantation or enzyme replacement therapy. This study describes the clinical case of a patient with MPS VI treated at the dental clinic of the Hospital Ana Neri, with typical facial manifestations of the disease.

Key Words: Mucopolysaccharidosis type VI, Maroteaux-Lamy syndrome

INTRODUÇÃO

Mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo de desordens hereditárias, caracterizadas pelo acúmulo de glicosaminoglicanos em múltiplos órgãos causado por deficiência de enzimas lisossômicas necessárias para degradá-los. Esse acúmulo resulta em diferentes manifestações clínicas. As MPS têm curso crônico e progressivo e o envolvimento é multissistêmico^{1,2,3,4}.

De acordo com a enzima deficiente, as MPS podem ser classificadas em MPS I, MPS II, MPS III-A, MPS III-B, MPS III-C, MPS III-D, MPS IV-A, MPS IV-B, MPS VI, MPS VII e MPS IX^{3,4,5}.

A Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI), foi descrita pelos médicos franceses Maroteaux e Lamy no ano de 1963^{1,3,5}.

É uma doença genética rara de transmissão autossômica recessiva, que envolve mutação e funcionamento anormal da enzima hidrolase lisossômica N-acetilgalactosamina 4- sulfatase,

conhecida como arilsulfatase B (ARSB), codificada pelo gene ARSB, localizado no cromossomo 5q13-145. Essa deficiência enzimática acarreta em acúmulo de metabólitos parcialmente degradados de Dermatan sulfato e Condroitin sulfato nos tecidos. O Dermatan sulfato tem um papel importante na estrutura corporal, especialmente na pele, tendões, vasos sanguíneos, vias aéreas e valvas cardíacas, seu acúmulo nas células e tecidos, resulta em alterações clínicas. O Condroitin sulfato não é excretado na urina, pois é degradado pela hialuronidase, sendo apenas o Dermatan sulfato encontrado em excesso na urina dos portadores da síndrome^{6,7,8,9,10}.

Os pacientes podem apresentar diversos fenótipos clínicos, com ampla variedade de sintomas multissistêmicos. Podem apresentar desde formas severas que aparecem antes dos dois anos e tem rápida progressão, até formas leves em que a doença é diagnosticada na adolescência e na vida adulta com sintomas brandos^{4,6}.

Anormalidades cardíacas são comuns, sendo importantes causas de morbidade e mortalidade. São frequentes, insuficiência valvar e consequente estenose valvar com regurgitação^{10,11}, já a cardiomiopatia e

Recebido em 19 de julho de 2011; revisado em 24 de agosto de 2011.
Correspondência / Correspondence: Prof. Dr. Ricardo David Couto, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Laboratório de Bioquímica Clínica, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia. Email: rdc@ufba.br; Tel/Fax. (071)3283-6952/8094

hipertensão arterial sistêmica ocorrem em menor frequência. Hipertrofia cardíaca, hipertensão pulmonar e estreitamento das artérias coronárias também ocorrem, levando à insuficiência cardíaca congestiva^{9,12}. Dependendo da severidade da doença, o comprometimento cardíaco pode ser a causa de morte nesses pacientes.

No sistema nervoso central a complicação mais frequente é a hidrocefalia comunicante. Ela pode ter diversas apresentações, entre as quais sonolência, cefaléia e alterações comportamentais. A doença, não está tipicamente associada com o dano progressivo do estado mental, possuindo, portanto os pacientes em geral intelecto normal embora as limitações físicas possam ter impacto no aprendizado e no desenvolvimento de habilidades^{9,10,13}.

Patologia ocular é comum podendo afetar qualquer parte do olho. Incluem hipertensão ocular, progressiva opacificação da córnea, catarata, degeneração vítrea, edema do nervo óptico e atrofia óptica, papiledema secundário à hidrocefalia, glaucoma e cegueira^{9,10,12,14, 15}.

Muitos pacientes com MPS VI desenvolvem obstrução das vias aéreas superiores, devido principalmente a fatores como macroglossia, pescoço curto, tonsilas e adenóides hipertrofiadas, estreitamento da traquéia e infiltrado na nasofaringe. Em consequência, costumam ter respiração difícil e ronco; em alguns deles, a obstrução progressiva resulta em apnéia do sono. São comuns também infecções sinopulmonares recorrentes resultantes de doença obstrutiva das vias aéreas, respiração limitada por anormalidades esqueléticas, organomegalia e excesso de produção de muco^{8,9}.

É comum a restrição da amplitude de movimentação, principalmente dos joelhos, quadris e cotovelos, desde os primeiros anos de vida, fazendo com que os pacientes assumam uma postura encurvada, com joelhos flexionados. Também desenvolvem contratura em flexão nas mãos, com braquidactilia^{4,9,10}.

Podem-se verificar alterações abdominais, como hérnias umbilicais e inguinais, hepatoesplenomegalia com consequente protrusão abdominal e da pele.

As manifestações crânio faciais são variadas, podendo-se verificar retardo no fechamento das fontanelas, testa proeminente, pescoço curto com macrocefalia, opacidade das córneas, hipertelorismo, nariz achatado com narinas largas, cabelos e sobrancelhas espessos, micrognatismo, rigidez da articulação temporomandibular, bochechas proeminentes e lábios espessos. Na cavidade oral, ocorre com frequência, macroglossia associada à mordida aberta anterior, retardo na erupção e dentes permanentes inclusos, hiperplasia gengival e hipertrofia dos processos alveolares, palato ogival, hiperplasia dos folículos dentários e presença de cistos dentígeros^{16,17,18}.

A suspeita diagnóstica de MPS é feita com base na apresentação clínica. Níveis elevados de Dermatan sulfato na urina são sugestivos de MPS, porém não estabelecem um diagnóstico específico. O diagnóstico tem sido aceito na presença de atividade da enzima ARSB menor que 10% do limite inferior da normalidade em cultura de fibroblastos ou leucócitos isolados, realizada em laboratórios⁷.

Não existe cura até o presente momento para esta condição, mas são realizados alguns procedimentos para minimizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos portadores. O tratamento dos sintomas é dirigido ao manejo das complicações da doença e através de equipe multidisciplinar de atendimento envolvendo as seguintes profissões: ortopedia e radiologia, fonoaudiologia, fisioterapia, odontologia, pneumologia, otorrinolaringologia, psicologia, cardiologia, oftalmologia, neurologia. O tratamento específico busca substituir a enzima deficiente, envolvendo, quando indicado o transplante de células tronco hematopoéticas e a terapia de reposição enzimática^{2,3,12,19}. O aconselhamento genético é de extrema importância para pais que já tenham filhos com a síndrome, bem como apoio psicológico às crianças e à família^{1,9}.

RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente J.S.O, gênero masculino, seis anos, natural de Itiúba e procedente de Monte Santo – BA, portador de Mucopolissacaridose tipo VI, compareceu ao ambulatório de Odontologia do Hospital Ana Neri acompanhado da genitora, para avaliação odontológica.

Segundo informações fornecidas pela mãe, nasceu de parto cesariano, pesando 2,55kg e com 49cm de altura, desenvolvendo-se normalmente até os 2 anos quando houve desaceleração do crescimento e aparecimento das dificuldades motoras. Paulatinamente, surgiu obstrução nasal com respiração bucal e modificações da face, se tornando cada vez mais grosseira. A inteligência encontra-se mantida e não foi observada deficiência de aprendizagem.

Ao exame físico observou-se baixa estatura (98 cm), pescoço curto, semi-flexão dos dedos das mãos, rigidez dos membros superiores, joelhos valgus, abdome globoso com presença de hérnia umbilical e ausência de visceromegalia (Figura 1), desproporção crânio-facial com aumento do diâmetro ântero-posterior, hipertelorismo, sobrancelhas espessas, leve opacidade das córneas, micrognatia, nariz achatado com narinas largas (Figuras 2 e 3). Verificou-se a presença de patologias associadas à síndrome, tais como doença obstrutiva das vias aéreas com apnéia obstrutiva do sono leve, renite crônica e sopro cardíaco.

Ao exame clínico intra-oral observou-se mucosa normocorada, mordida aberta anterior associada à macroglossia, palato ogival e leve espessamento dos



Figura 1- características estruturais da síndrome.



Figuras 2 e 3 - Face sindrômica. Vista frontal e lateral esquerda.



Figura 4 - Radiografia panorâmica, mostrando inclusões dentais envolvidas por folículos hiperplásicos.



Figura 5 e 6 - Transcirúrgico e sétimo dia pós cirúrgico do paciente.

processos alveolares, higiene oral deficiente, presença de lesão cariosa nas unidades dentárias 7.4, 7.5, 8.5, 5.5 e mobilidade nas unidades dentárias 7.2 e 8.2.

Na radiografia panorâmica, pode-se observar retardo na esfoliação dos dentes decíduos ântero-superiores associado a inclusão dos dentes sucessores permanentes envolvidos por folículos hiperplásicos. Demais estruturas com aspecto de normalidade à radiografia (Figura 4).

O plano de tratamento odontológico incluiu orientação aos pais quanto à higiene oral da criança, consultas de condicionamento do paciente, profilaxia e aplicação tópica de flúor, restauração das unidades 5.5, 7.4, 7.5 e 8.5, exodontia das unidades 5.1, 6.1, 7.2 e 8.2. Optou-se pela realização das exodontias e restaurações múltiplas em centro cirúrgico sob anestesia geral, por se tratar de paciente sindrômico e não colaborativo (Figuras 5 e 6).

O paciente encontra-se em acompanhamento clínico e radiográfico no ambulatório de Odontologia do Hospital a cada seis meses, a fim de prevenir possíveis novas afecções em cavidade oral.

DISCUSSÃO

Na MPS VI, o defeito básico é a deficiência da enzima arilsulfatase B necessária à degradação dos glicosaminoglicanos Dermatan sulfato e Condroitin sulfato, que se acumulam nos tecidos resultando em alterações progressivas ao longo da vida^{2,6}.

No caso descrito, o paciente foi considerado normal ao nascimento, com peso e altura dentro dos

padrões de normalidade. Os pais relataram o surgimento dos primeiros sinais clínicos da doença; retardo no crescimento, macrocefalia e mudanças na face a partir dos dois anos de idade, representando a forma severa da síndrome, o que fez com que eles procurassem atendimento médico^{4,6}. O diagnóstico de foi sugerido aos três anos de idade, através do excesso de Dermatan sulfato na urina do paciente em associação com características clínicas presentes⁷.

Por se tratar de uma doença multissistêmica, crônica e progressiva, outras manifestações surgiram ao longo do tempo, principalmente as osteoarticulares dificultando seu movimento. Dificuldades respiratórias também foram notadas bem como alterações craniofaciais.

Os pais possuem uma filha mais velha sadia e aconselhamento genético foi realizado logo após diagnóstico, para conscientizá-los da possibilidade de uma nova gestação risco para a síndrome, já a mesma é de origem genética^{1,9}.

O paciente encontra-se em terapia semanal de reposição enzimática no Hospital Cleriston Andrade, na cidade de Feira de Santana - Bahia e a fim de melhorar sua qualidade de vida, atualmente o paciente encontra-se em acompanhamento por equipe multidisciplinar. Sessões de fisioterapia realizadas duas vezes por semana são importantes para fortalecer a musculatura e prevenir deformidades articulares. São também realizadas abordagens psicológicas semanais para a família e a criança. Sessões de fonoaudiologia são realizadas para melhora da fala, já que o mesmo apresenta fala embolada resultante da macroglossia. Embora não seja encontrada rotineiramente na prática odontológica, em tais casos, os pacientes devem ser orientados a manter sua saúde bucal e geral para o resto de suas vidas^{12,19}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em se tratando de uma síndrome rara e de haver diferentes manifestações clínicas, envolvendo diferentes órgãos, é importante que seja realizado um acompanhamento multidisciplinar dos portadores dessa síndrome, a fim de prevenir, diagnosticar e tratar precocemente suas complicações e oferecer ao paciente uma melhor qualidade de vida.

O aconselhamento genético é de suma importância para os pais que já tenham filhos com esta síndrome, a fim de evitar novos casos, bem como o acompanhamento psicológico da criança e seus familiares.

REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO, A. C. M. M. et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin. Genet.*, Copenhagen, v. 66, n. 3, p. 208-213, 2004.
2. AZEVEDO, A. C. M. M. **Estudo clínico e bioquímico de 28 pacientes com Mucopolissacaridose tipo VI**. 2004. 104 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004.

3. AZEVEDO, A. C. M. M. **Mucopolissacaridose tipo VI: um estudo clínico e radiológico visando a identificação de fatores associados à gravidade da doença**. 2007. 203 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
4. SANTOS, A. C. et al. Mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy): avaliação da mobilidade articular e das forças de garra e de pinça. *J. pediatr. (Rio J.)*. Rio de Janeiro, v. 84, n. 2, p. 130-135, 2008.
5. TURRA, G. S. **Avaliação fonológica das estruturas e funções estomatognáticas de pacientes com mucopolissacaridose**. 2008. 86 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
6. BORGES, M. F. et al. Mucopolissacaridose Tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy): avaliação endócrina de três casos. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 87-94, 2003.
7. GIUGLIANI, R.; HARMATZ, P.; WRAITH, J. E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.*, Evanston, v. 120, n. 2, p. 405-418, Aug. 2007.
8. JONH, A. B. **Avaliação do sono em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI**. 2004. 139 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.
9. MIZUNO, C. A. et al. Aspectos clínicos da mucopolissacaridose tipo VI. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.*, São Paulo, v. 8, n.4, p. 356-366, 2010.
10. VALAYANNOPOULOS, V. et al. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J. Rare Dis.*, London, v. 5, n. 5, p. 1-20, 2010
11. OUDI, G. Y. et al. Left ventricular aneurysm associated with Mucopolysaccharidosis Type VI Syndrome (Maroteaux-Lamy Syndrome). *Circulation.*, Dallas, v. 115, n. 5, p. 60-62, 2007.
12. STRAUCH, O. F. et al. Cardiac and ocular pathologies in a mouse model of mucopolysaccharidosis type VI. *Pediatr. Res.*, Baltimore, v. 54, n. 5, p. 701-708, 2003.
13. VOUGIOUKAS, V. L. et al. Neurosurgical interventions in children with maroteaux-lamy syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr. Neurosurg.*, Basel, v. 35, n. 1, p. 35-38, July. 2001.
14. CANÊDO, M. G. R. et al. Pseudoglaucoma em mucopolissacaridose tipo VI: relato de caso. *Arq. Bras. Oftalmol.*, São Paulo, v. 69, n. 6, p. 933-935, 2006.
15. KOSEGLU, S. T. et al. Reversed papilledema in an MPS VI patient with galsulfase(Naglazyme®) therapy. *Int. Ophthalmol.*, Dordrecht, v. 29, n. 4, p. 267-269, Aug. 2009.
16. SMITH, K. S.; HALLETT, K. B.; HALL R. K. Mucopolysaccharidosis: MPS VI and associated delayed tooth eruption. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, Copenhagen, v. 24, n. 2, p. 176-180, apr. 1995.
17. TAVARES, M. C. et al. Mucopolissacaridose VI e distúrbios da erupção dentária: relato de caso clínico. *JBP Rev. Ibero-am. Odontopediatr. Odontol. Bebê*, Curitiba, v. 36, n. 7, p. 125-130, 2004.
18. ALPOZ, A. R. et al. The oral manifestations of Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI): A case report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St. Louis v. 101, n. 5, p. 632-637, May. 2006.
19. HARMATZ, P. O início de uma nova era no tratamento da mucopolissacaridose tipo VI: uma busca por melhores marcadores de evolução da doença e resposta ao tratamento. *J. pediatr. (Rio J.)*, Rio de Janeiro, v. 84, n. 2, p. 103-106, mar./abr. 2008. Ouvir Ler foneticamente