

Manifestações clínicas e terapia de reposição enzimática da Síndrome de Hunter: relato de caso

Clinical Manifestations and enzyme replacement Therapy of Syndrome Hunter: case report

Daher Sabbag Filho*¹, Helena Garcia Betinardi Bernardi², Letícia de Oliveira Audi²

¹ Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica. UNESP. Doutora em Pediatria. USP. Docente de Pediatria; ² Acadêmica de Medicina. Faculdade de Medicina de Marília

Resumo

Introdução: na Síndrome de Hunter ou Mucopolissacaridose tipo II (MPS II), uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X, ocorre uma deficiência ou ausência da enzima Iduronato-2-Sulfatase, responsável pelo catabolismo da Heparan sulfato e da Dermatan sulfato, causando, assim, um depósito desses mucopolissacarídeos. Estes são encontrados na pele, nos vasos sanguíneos, no coração, em válvulas cardíacas, nos pulmões, nas artérias e superfícies celulares, tendo seu acúmulo intralissossomal diversas consequências morfofisiológicas e de piora gradual. Para tratamento dos pacientes com Síndrome de Hunter é oferecida a Terapia de Reposição Enzimática (TRE), que consiste na administração intravenosa da enzima deficiente. Nesse estudo objetiva-se analisar a evolução do quadro pré e pós TRE. **Método:** para essa análise usou-se o relato de caso do paciente em questão. **Resultados:** encontrou-se um paciente com clássicas manifestações clínicas da MPS II, as quais evoluíram a partir da TRE, com intensa melhora no quadro clínico a partir de avanços no quadro respiratório, no desenvolvimento puberal, da diminuição da rigidez articular e da estabilização plaquetária. **Conclusão:** foi possível concluir que é de extrema importância iniciar a TRE precocemente, uma vez que esta melhora muito o prognóstico e a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Iduronato sulfatase. Mucopolissacaridose II. Terapia de reposição de enzimas.

Abstract

Introduction: in the Hunter Syndrome or Mucopolysaccharidosis type II (MPS II), a recessive genetic disorder linked to the X chromosome, there is a deficiency or absence of iduronate-2-sulfatase enzyme responsible for the catabolism of Heparan sulfate and dermatan sulfate, causing, thus, a deposit of these mucopolysaccharides. These are found in skin, blood vessels, heart, heart valves, lungs, arteries and cellular surfaces, having their intralysosomal accumulation and several morphological and physiological consequences of gradual worsening. For treatment of patients with Hunter Syndrome is provided Enzyme Replacement Therapy (ERT), consisting of the intravenous administration of the deficient enzyme. This study aims to analyze the evolution of pre- and post ERT frame. **Method:** for this analysis we used the case report of the patient in question. **Results:** it was found a patient with classic clinical manifestations of MPS II, which evolved from the ERT with marked improvement in the clinical picture from advances in respiratory status, pubertal development, reduction of joint stiffness and platelet stabilization. **Conclusion:** it was possible to conclude that it is extremely important to start early ERT, as this greatly improves prognosis and quality of life of patients.

Keywords: Iduronate Sulfatase. Mucopolysaccharidosis. Enzyme Replacement Therapy.

INTRODUÇÃO

Os mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (GAGs) são macromoléculas formadas por unidades repetidas de dissacarídeos e sintetizadas pelas células do tecido conjuntivo, sendo um constituinte da matriz extracelular de vários tecidos. Elas são degradadas nos lisossomos por enzimas específicas de acordo com o monossacarídeo e a ligação envolvida em cada tipo de GAGs (NUSSBAUM, 2008).

Na Síndrome de Hunter ou Mucopolissacaridose tipo II (MPS II), uma doença genética recessiva ligada

ao cromossomo X, ocorre uma deficiência ou ausência da enzima Iduronato-2-sulfatase (IDS), responsável pelo catabolismo da Heparan sulfato e da Dermatan sulfato, causando, assim, um aumento da concentração urinária desses açúcares ((BICALHO et al., 2011; MUENZER et al., 2011). Esses mucopolissacarídeos são encontrados em pele, vasos sanguíneos, coração, válvulas cardíacas, pulmões, artérias e superfícies celulares, tendo seu acúmulo intralissossomal diversas consequências morfofisiológicas de piora gradual (DIETER, 2002).

Foi descrita pela primeira vez por Charles Hunter em 1917, no Canadá. É uma doença metabólica hereditária causada por erros inatos do metabolismo, sua herança genética está ligada ao cromossomo X e possui um curso crônico e progressivo com acometimento multissistêmico (ALBANO et al., 2000).

Correspondente/Corresponding: * Daher Sabbag Filho – Faculdade de Medicina de Marília- Av. Sampaio Vidal Barbosa n. 42, CEP: 17501-050- Marília, SP – Brasil – Tel: (14) 3402-1879 – E-mail: dahersabbag@hotmail.com

Os sintomas característicos apresentam-se com hepatoesplenomegalia, disostose múltipla, envolvimento do sistema nervoso central e do sistema cardiovascular e limitação das articulações. Em destaque, as manifestações otorrinolaringológicas incluem o edema apagando os traços faciais, proeminência da testa, hidrocefalo comunicante, turvação da córnea, obstrução das vias aéreas superiores, infecções otorrinolaringológicas recorrentes, disfunção da tuba auditiva, atraso do desenvolvimento, perda auditiva (condutiva e sensorineural) e apneia do sono (CHOW; JONES; COATES, 2014).

Uma alteração clínica grave é o acometimento do sistema respiratório devido à obstrução de vias aéreas por hipertrofia das adenoides, macroglossia, pescoço curto, secreção nasal e outros fatores causados pelo acúmulo dos GAGs que são depositados nos tecidos do trato respiratório superior, na orofaringe, hipofaringe e laringe. Isso leva também à apneia obstrutiva do sono e à quadros de pneumonia (FERREIRA; GUEDES, 2011).

Para tratamento dos pacientes com Síndrome de Hunter é oferecida a Terapia de Reposição Enzimática (TRE), que consiste na administração intravenosa da enzima deficiente, sendo, no caso da MPS II, a idursulfatase, enzima análoga a iduronato-2-sulfatase humana nativa. Este tratamento se mostra eficaz, pois diminui o acúmulo dos GAGs nos sistemas acometidos, aumentando a perspectiva de vida (WRAITH et al., 2008).

A incidência de MPS II, maior no sexo masculino, atinge cerca de 1:68.000-1:320.000 recém-nascidos vivos, com base em estudos internacionais, sendo considerada uma doença rara, apesar de ser entre as mais comuns dos tipos de mucopolissacaridose (BEHRMAN; KLIEGMAN; JENSON, 2009).

Relatamos neste artigo o caso de um paciente portador da Síndrome de Hunter com intensa e clássica manifestação otorrinolaringológica, que acompanha no ambulatório de genética do hemocentro da Faculdade de Medicina de Marília desde o diagnóstico da doença com um ano e meio de idade e atualmente faz Terapia de Reposição Enzimática semanalmente. Assim objetiva-se analisar a evolução do quadro pré e pós terapia e a prospectiva do paciente.

RELATO DE CASO

O presente relato apresenta o caso de um paciente do sexo masculino, 21 anos, solteiro, cor branca, natural de Oyama, Japão, residindo atualmente em Marília. A mãe foi a informante durante a entrevista para esse estudo.

O paciente nasceu de parto vaginal com uso de fórceps, porém sem intercorrências. A mãe relata que por volta de 6 meses de idade, notou deformidades na coluna vertebral com corpo vertebral em cunha. Refere que o filho apresentou desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade, andando e desenvolvendo a fala com 1 ano. Segundo a mãe, o paciente apresentou pneumonias de repetição durante a infância, quando ainda viviam no Japão. Com 1 ano e 6 meses mudaram-

-se para o Brasil onde conta ter iniciado investigação. Foram solicitados exames para detectar erros inatos de metabolismo, a partir dos quais se obteve o diagnóstico de Mucopolissacaridose, sem determinação do tipo.

Foi então encaminhado para acompanhamento hematológico, fonoaudiológico, ortopédico, otorrinolaringológico e fisioterápico, locais onde foram dadas as orientações sobre o prognóstico da anomalia genética.

A mãe relata que passou por um período crítico entre os 4 e 10 anos de idade, quando o paciente apresentava otites e amigdalites de repetição e epistaxe com frequência devido a plaquetopenia, quando então foi realizado amigdelectomia e adenoidectomia ainda aos 4 anos. Também nesse período convulsionou duas vezes e foi internado inúmeras vezes. A partir dos 7 anos de idade a mãe notou retardo no crescimento e por volta dos 10 anos de idade, iniciou um quadro de cefaleias intensas decorrentes de hipertensão intracraniana por hidrocefalia sendo, por isso, realizado desvio ventrículo peritoneal sem complicações e com melhora do quadro. Com isso, houve estabilização plaquetária.

Ao exame atual, o paciente apresenta hérnia umbilical, pele com elasticidade diminuída; mãos em garra (Figura 1), movimentação articular diminuída, deformidade em unhas em pé direito, deformidade em pé com dedos curvos para baixo, perda auditiva severa (cerca de 80%), leve retardo mental e inteligência preservada com “picos de infantilidade” (SIC). Ao exame de imagem sem alterações no trato gastrointestinal, porém com espessamento de válvulas aórtica e mitral observado em doppler.

Figura 1- Mãos em garra



Antes da reposição enzimática, havia relato de dispneia aos pequenos esforços e apneia do sono. Clinicamente apresentava olho seco com hipermetropia e astigmatismo, dentição presente com 10 dentes inclusos e testa saliente. Possui otosclerose, quadro que foi parcialmente revertido com o implante de aparelho auditivo. Sem dificuldade de mastigação e disfagia.

Em junho de 2012 foi dosado iduronato-2-sulfatase em leucócitos tendo como resultado 0,00nmol/4h/mg/ptn, sendo considerado compatível com MPS II de 0 – 0,9

e valor de referência (VR) para normalidade de 30 – 53. Em mesmo laboratório a atividade de iduronato-2-sulfatase em papel de filtro 0,73 μ mol/l/h/sangue, tendo o valor de referência: 2,71 – 17,36 μ mol/l/h/sangue. Ambos confirmam o diagnóstico de MPS II. Quantificação de GAGs (Heparan sulfato e dermatan sulfato): 8,76mg/GAG/mmol/creatinina, VR: 15 – 20 anos <4,90.

Iniciou Terapia de Reposição Enzimática em novembro de 2012, fazendo reposição semanal de Idursulfase (Elaprase) 0,5mg/kg totalizando uma dose de 18mg e sem necessidade do uso de pré-medicações. Após 10 sessões de tratamento, notou-se uma melhora da rigidez dos membros inferiores e superiores sendo já possível caminhar até o carro, visto que antes se locomovia apenas com cadeira de rodas e diminuição da esplenomegalia. Houve também melhora do quadro respiratório, articular, hematológico (plaquetas em 140.000, antes 25.000), desenvolvimento puberal e diminuição da necessidade do uso de corticóides. Atualmente está sob avaliação para ser incluído no *Home infusion*, ou seja a terapia de reposição enzimática em casa assistido pela enfermagem.

DISCUSSÃO

A apresentação e progressão da MPS II são variáveis. Vários estudos têm demonstrado diferenças significativas desde atenuadas até fenótipos severos em termos de idade do diagnóstico, idade de óbito e manifestações da doença. O fenótipo severo é o mais comum, afetando cerca de 2/3 dos pacientes com síndrome de Hunter e é caracterizada por progressivo prejuízo cognitivo, com o óbito ocorrendo, normalmente, na segunda década de vida. Pacientes com o fenótipo atenuado não apresentam um prejuízo cognitivo grave, podendo, às vezes, ter um prejuízo não progressivo, mas com frequência sofrem de rigidez articular e contraturas, doenças cardíacas e infecções respiratórias (WRAITH et al., 2008).

No paciente relatado foi possível observar as manifestações clássicas do fenótipo atenuado da MPS II encontradas na literatura. Destaca-se principalmente o acometimento otorrinolaringológico devido à obstrução de vias aéreas por hipertrofia das adenoides, macroglossia, pescoço curto, secreção nasal devido aos GAGs que são depositados nos tecidos do trato respiratório superior, na orofaringe, hipofaringe e laringe, além da apneia obstrutiva do sono e quadros de pneumonia. Todo esse quadro clínico é bastante característico da Síndrome de Hunter, como mostra o estudo realizado em pacientes japoneses portadores da MPS II realizado por pesquisadores norte-americanos e japoneses (TANJUAKIO et al., 2015).

A suspeita clínica de uma MPS é motivo para realizar a dosagem dos GAGs urinários. Estes estão quantitativamente elevados em praticamente todos os casos de MPS, embora a ocorrência de níveis normais não permita descartar o diagnóstico em paciente com quadro clínico sugestivo (GIUGLIANI et al., 2010).

O tratamento das possíveis complicações da doença pode melhorar significativamente a qualidade de vida.

O diagnóstico precoce é, entretanto, essencial, particularmente com a introdução da Terapia de Reposição Enzimática (WRAITH et al., 2008). No caso de paciente deste relato, suas manifestações tiveram uma melhora expressiva devido à TRE com diminuição da rigidez articular permitindo maior movimentação, diminuição da esplenomegalia e estabilização plaquetária, associado também ao desenvolvimento puberal, período caracterizado por menor índice de surgimento de novas manifestações. É relatado pela equipe que a mãe referiu em consulta que o filho consegue praticar esportes na escola. Além disso, notou-se a importância dos avanços obtidos pela TRE para o contexto familiar do paciente, já que este se tornou mais independente na realização de suas atividades diárias, facilitando o cotidiano da mãe. Estudo realizado na França com 52 pacientes diagnosticados com MPS II em tratamento com TRE, 10 relataram que 1 ou os 2 pais tiveram que parar de trabalhar, sendo que as mães foram muito mais afetadas que os pais (GUFFON et al., 2015).

Um estudo clínico realizado na Itália que envolveu 27 pacientes portadores da síndrome de Hunter e dividiu-os em três grupos de acordo com a idade (menores ou igual a 5 anos, entre 5 e 12 anos e maiores ou igual a 12 anos) para início da TRE, revelou redução estatisticamente significativa de GAGs na urina dos pacientes menores ou igual a 5 anos e menores ou igual a 12 anos e da hepatomegalia nos grupos maiores de 5 anos e menores ou igual a 12 anos. Entretanto outros sinais clínicos tiveram melhora apenas em alguns pacientes monitorados, não tendo relevância estatística. A avaliação da eficácia da TRE em relação a severidade da doença evidenciou uma grande melhora na hepatomegalia, esplenomegalia, acometimentos otológicos e hipertrofia das adenoides e tonsilas nos pacientes com fenótipos severos em comparação com o atenuado (TOMANIN et al., 2014).

Entretanto, uma revisão sistemática com metanálise realizada para avaliar a TRE em pacientes com MPS II mostrou que há grandes disparidades nos resultados apresentados pelos sujeitos de pesquisa em diversos estudos. Assim, o papel da TRE em muitas das manifestações clínicas dos portadores da Síndrome de Hunter foi inconclusivo, apresentando relação significativa estatisticamente em todos os estudos a redução da hepatoesplenomegalia. A mobilidade articular, a apneia obstrutiva do sono e a dessaturação do oxigênio não apresentaram melhora significativa com a reposição enzimática. Entretanto, ao se tratar do crescimento estatural dos pacientes pré-púberes houve melhora semelhante àqueles sem MPS II (ALEGRA et al., 2013).

Geralmente, a TRE deve ser oferecida a todos os pacientes com mais de 5 anos de idade com o fenótipo atenuado, entretanto, estudos recentes em crianças menores de 5 anos mostrou que os resultados são similares àqueles do ensaio piloto (GIUGLIANI et al., 2014; MUENZER et al., 2011;). Um estudo da Polônia mostrou que a intervenção precoce da TRE pode diminuir significativamente ou prevenir algumas manifestações irrever-

síveis da MPS II, incluindo doenças articulares e cardíacas (TYLKI-SZYMANSKA et al., 2012).

A TRE para pacientes com MPS II está usualmente indicada para todos os pacientes sintomáticos com diagnóstico confirmado de MPS II. Embora estudos sugiram que mesmo pacientes com importante envolvimento do Sistema Nervoso Central e severo prejuízo cognitivo devam receber TRE por 12 a 18 meses, cuja manutenção deveria ser avaliada após esse período, os benefícios globais do tratamento são questionáveis em pacientes que apresentam grave comprometimento das funções cognitivas, já que a enzima administrada não atravessa a barreira hematoencefálica. De forma objetiva, a TRE deve ser indicada para pacientes de qualquer idade que sejam sintomáticos e que apresentem pelo menos uma manifestação clínica que responda ao tratamento com TRE (GIUGLIANI et al., 2010; WRAITH et al., 2008).

Neste caso o paciente começou a TRE apenas aos 19 anos pois quando a doença foi descoberta ainda não havia tratamento disponível e, portanto, manteve-se tratando apenas as complicações existentes na tentativa de estabelecer uma melhor qualidade de vida para ele e para seus familiares. O surgimento e aprovação pela FDA de uma terapia foi essencial para estabilizar a evolução da doença e trazer melhoras, conforme citado, para o paciente.

A síndrome de Hunter ainda permanece como uma doença rara e por isso com poucos estudos e relatos na literatura, entretanto apresenta um grande avanço nos estudos em relação ao tratamento, porém ainda com divergências. O paciente deste estudo demonstra ir de acordo com as pesquisas que indicaram a eficiência da TRE, demonstrando a sua importância na área da saúde e da genética.

Outro aspecto importante é a necessidade das famílias com um portador da MPS II consultarem o Aconselhamento Genético, a fim de se estudar a probabilidade de uma nova criança com Síndrome de Hunter. No caso desse paciente, a mãe teme que sua filha seja portadora do gene para MPS II, orientando-a sobre os riscos de uma gestação.

CONCLUSÃO

Foi possível concluir que a TRE levou a uma intensa melhora na qualidade de vida do paciente e de sua família, fato que demonstra a importância de sua utilização o mais precocemente possível, visto a possibilidade de evitar o início de sintomas e acometimentos de outros sistemas. Para isso, é necessário que familiares, educadores e profissionais da saúde estejam capacitados para identificar crianças com sinais da Síndrome de Hunter, a fim de diminuir a evolução dessa mucopolissacaridose.

Além disso, nota-se que os estudos sobre a reposição enzimática e suas repercussões clínicas nos pacientes portadores de MPS II ainda são escassos e inconclusivos. Desde 2006 a Hunter Outcomes Survey (HOS) coleta dados de pacientes com síndrome de Hunter com a intenção de delinear a história natural da doença e monitorar a efeti-

vidade e a segurança da TRE. Em paralelo, outros estudos locais têm sido feitos, no entanto há ainda pouco material disponível sobre o assunto sendo estes discordantes em alguns pontos inclusive, mostrando a necessidade de novos trabalhos que comprovem sua eficácia e segurança.

REFERÊNCIAS

- ALBANO, L. M. et al. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo*, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 213-218, 2000. Disponível em: <<http://www.readcube.com/articles/10.1590/S1516-80342011000200018>> Acesso em: 19 ago. 2014.
- ALEGRA, T. et al. Eficácia e segurança da terapia com idursulfase em pacientes com mucopolissacaridose tipo II, com e sem comparação com placebo: revisão sistemática e metanálise. *Cad. saúde pública*, Rio de Janeiro, v. 29, supl.1, p. 45-58, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/csp/v29s1/a05.pdf>>. Acesso em: 1 ago. 2014.
- BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, H. *Nelson Tratado de Pediatria*. 18.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- BICALHO, C. G. et al. A importância da avaliação otorrinolaringológica de pacientes com mucopolissacaridose. *Arq. int. otorrinolaringol.*, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 290-294, set. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-48722011000300004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 ago. 2014.
- CHOW, Z.; JONES, G.; COATES, H. Manifestações otorrinolaringológicas das mucopolissacaridoses. In: TANIA, S. et al. *X Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica da IAPO*. 2012. p. 219-229. Disponível em: <http://www.iapo.org.br/manuals/x_manual_iapo_pt_21.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2014.
- DIETER, T. et al. *Introdução às mucopolissacaridoses*. Porto Alegre: HCPA, 2002. 20 p. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/sobre/introducao_as_mucopolissacaridoses.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2014.
- FERREIRA, A. C. R. G.; GUEDES, Z. C. F. Estudo prospectivo da deglutição na Mucopolissacaridose II (síndrome de Hunter) antes e após tratamento enzimático. *Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.*, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 221-225, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbf/v16n2/18.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2014.
- GIUGLIANI, R. et al. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet. med.*, Baltimore, v. 16, n. 6, p. 435-441, June. 2014.
- GIUGLIANI, R. et al. Terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 257-77, 2010. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/67410/000759985.pdf?sequence=1>. Acesso em: 20 ago. 2014.
- GUFFON, N. et al. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in French healthcare system: a retrospective observational study. *Orphanet j. rare dis.*, London, v. 10, n. 43, p. 1-13, Apr. 2015. Disponível em: <<http://www.ojrd.com/content/10/1/43>>. Acesso em: 29 set. 2015.
- MUENZER, J. et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genet. med.*, v. 13, n. 2, p. 102-109, Feb. 2011.
- NUSSBAUM, R. L. et al. Bases Moleculares, bioquímicas e celulares das doenças genéticas. In: NUSSBAUM, R. L. et al. *Thompson & Thompson genética médica*. 7. ed. São Paulo: Elsevier, 2008. p. 265-313.
- TANJUAKIO, J. et al. Activities of daily living in patients with Hunter

syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. **Mol. genet. metab.**, Orlando, v. 114, n. 2, p. 161–169, Feb. 2015.

14. TOMANIN, R. et al. Clinical efficacy of enzyme Replacement Therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. **Orphanet j. rare dis.**, London, v. 9 n. 129, p. 1-16, 2014.

15. TYLKI-SZYMANSKA, A. et al. Enzyme replacement therapy for mu-

copolysaccharidosis II from 3 months of age: a 3-year follow-up. **Acta paediatr.**, Stockholm, v. 101, n. 1, p. 42-47, 2012.

16. WRAITH, J. E. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. **Eur. j. pediatr.**, Heidelberg, v. 167, n. 3, p. 267-277, Mar. 2008. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00431-007-0635-4/fulltext.html>>. Acesso em: 29 set. 2015.

Submetido em: 17/08/2015

Aceito em: 10/10/2015