Rev Bras Clin Med 2010;8(4):356-61

ARTIGO DE REVISÃO

Aspectos clínicos da mucopolissacaridose tipo VI*

Clinical aspects of mucopolysaccharidosis type VI

Carolina Alves Mizuno[1], Joseane Brostel Figueiredo[1], Ismária Tavares Viana Teza[1], Létícia Gondim Naves Taira[1], Tainah de Almeida Silva[1], Darlene Lousan Paixão[1], José Carlos Mizuno[2]

**Recebido da Universidade Católica de Brasília, Brasília, DF.*

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Este estudo visou destacar os principais sinais clínicos para a suspeita diagnóstica da mucopolissacaridose do tipo VI (MPS VI). Desta feita, espera-se que os profissionais de saúde aprofundem seus conhecimentos relacionados ao tema e identifiquem precocemente os pacientes portadores desta síndrome, possibilitando um tratamento adequado e, consequentemente, minimizando sequelas.

CONTEÚDO: Realizou-se uma pesquisa ao banco de dados do MedLine/PubMed e do *Pediatrics* (Journal of the American Academy of Pediatrics) com a palavra-chave "Maroteaux-Lamy" selecionando-se apenas os estudos de livre acesso. Foram encontrados 19 estudos nas bases de dados consultadas, no período de setembro de 2009 a fevereiro de 2010.

CONCLUSÃO: A MPS VI é uma doença autossômica recessiva cuja etiologia relaciona-se à atividade deficiente da hidrolase lisossômica N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, ou arilsulfatase B. A maioria dos pacientes apresenta os primeiros sinais da doença na infância (hepatoesplenomegalia, face infiltrada e alterações na coluna). Com a sua evolução, os pacientes passam a apresentar alterações em vários órgãos e tecidos, que podem incluir: retardo de crescimento; contraturas flexionais de dedos, joelhos ou ombros; alterações cardiovasculares (estenose de valvas, regurgitação e cardiomegalia); alterações oculares (opacificação de córnea, glaucoma e papiledema com atrofia ótica); alterações neurológicas (hidrocefalia e compressão medular) e síndrome da apneia obstrutiva do sono. As complicações cardiorrespiratórias são progressivas e podem levar o paciente ao óbito, sendo imprescindível a identificação precoce da doença e instituição de terapêutica adequada.

Descritores: Mucopolissacaridose tipo VI, Síndrome de Maroteaux-Lamy.

1. Graduandas da Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Brasília. Brasília, DF, Brasil
2. Médico Ortopedista e Traumatologista. Graduado pela Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil

Apresentado em 01 de dezembro de 2009
Aceito para publicação em 08 de abril de 2010

Endereço para correspondência:
Carolina Alves Mizuno
SHIS QI 29 Conjunto 5, Casa 15 - Lago Sul
71675-250 Brasília, DF.
Fone: (61) 8210-0195.
E-mail: anjodaguardamz@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: This study aims to highlight the main clinical criteria for suspected diagnosis of mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI). Consequently, we hope that the health professionals learn a little more about MPS VI and can identify patients with the syndrome in time to make appropriate treatment and thus minimize sequels.

CONTENTS: We searched the database of MedLine/PubMed and Pediatrics (Journal of the American Academy of Pediatrics) with the keyword "Maroteaux-Lamy" by selecting only the open access studys. We found 19 studys in the databases consulted in the period of September 2009 to February 2010.

CONCLUSION: MPS VI is an autosomal recessive disease whose etiology is related to deficiency of lysosomal hydrolase N-acetylgalactosamine 4-sulfatase, or arylsulfatase B. Most patients show early signs of disease in childhood (hepatosplenomegaly, facial infiltration and changes in column). With the evolution of the disease the patients started to show abnormalities in many organs and tissues, which may include: growth retardation; inflectional contractures of the fingers, knees or shoulders; cardiovascular disorders (stenosis, valve regurgitation and cardiomegaly); eyes (opacification cornea, glaucoma, and papilledema with optic atrophy); neurological disorders (hydrocephalus and spinal cord compression) and syndrome of obstructive sleep apnea. Cardiorespiratory complications are progressive and can lead the patient to death; due to this fact is essential early identification of disease and institution of therapy.

Keywords: Maroteaux-Lamy syndrome, Mucopolysaccharidosis.

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças lisossômicas causadas pela deficiência de uma das enzimas envolvidas no catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG). Podem ser classificadas de acordo com a enzima envolvida no catabolismo dos GAG que se encontram deficientes[1,2]. Na ausência da enzima, a sua degradação gradual dermatan-sulfato (DS) é bloqueada, resultando no acúmulo intracelular do substrato nos lisossomos de uma ampla variedade de tecidos[1]. O DS é uma endotoxina *like* que desencadeia a resposta inflamatória por meio do fator de necrose tumoral, promovendo a apoptose celular dos condrócitos[2]. O acúmulo do substrato no DS causa lesão celular/tecidual e a disfunção de órgãos e sistemas[1,2].

Cada tipo de MPS manifesta-se de uma maneira, possuindo algumas características em comum como a deterioração multis-

sistêmica, crônica e progressiva, com alterações osteoarticulares, audiovisuais e cardiovasculares[3]. A MPS VI é clinicamente semelhante à MPS tipo I, contudo é raro ocorrer retardo neurológico e a excreção urinária do DS é aumentada. Outra diferença entre as síndromes é a sobrevida, que é maior nos pacientes com MPS VI[4].

Descrita pela primeira vez em 1963 por Maroteaux e Lamy, a MPS tipo VI (MPS VI), ou síndrome de Maroteaux-Lamy, é um tipo autossômico recessivo, causada pela diminuição da quantidade e/ou da função da hidrolase lisossômica N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, ou arilsulfatase B (ARSB)[1,5]. Essa deficiência leva ao acúmulo nas células e excreção aumentada na urina de DS e sulfato de condroitina[6]. A maioria dos pacientes apresenta os primeiros sinais da doença na infância, caracterizados por hepatoesplenomegalia, face infiltrada e alterações na coluna. Com a sua evolução passam a apresentar alterações em vários órgãos e tecidos, incluindo retardo de crescimento; contraturas flexionais de dedos, joelhos ou ombros; alterações cardiovasculares (estenose de valvas, regurgitação e cardiomegalia); alterações oculares (opacificação de córnea, glaucoma e papiledema com atrofia ótica); alterações neurológicas (hidrocefalia e compressão medular) e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). As complicações cardiorrespiratórias são progressivas e podem levar ao óbito, sendo imprescindível a sua identificação precoce e a instituição da terapêutica adequada.

A MPS VI é no mundo um dos tipos mais raros de MPS, sendo sua incidência estimada em 1,3-4,5:100.000 nascimentos[6]. Entretanto, no Brasil a situação é diferente, pois a MPS VI é um dos tipos mais frequentemente diagnosticados (são desconhecidas as explicações para tal achado)[6]. O estudo de Bender e col.[5] descreveu uma mutação comum (1533del23) no gene ARSB que estava presente em pacientes brasileiros (18,4%), e relatou-se maior frequência no Sudeste (47%) seguida do Nordeste (35%). de Paula e col.[7] relataram que no serviço da 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, 31,6% dos pacientes seguidos são portadores de MPS VI.

A terapia de reposição enzimática (TER ou TRE), aprovada em humanos para o tratamento de desordens lissosomais (doença de Gaucher, doença de Fabry e MPS I), tem-se mostrado um recurso potencial para o tratamento da MPS VI[1]. Alguns estudos revelaram resultados animadores, todavia, são resultados em curto prazo, tornando necessário o seguimento em longo prazo para melhor avaliação do tratamento[6]. O uso da TER foi aprovado para o transplante de células hematopoiéticas e tem sido foco de estudo por representar uma possibilidade de tratamento para a MPS. Contudo, os estudos ainda são inconclusivos, pois não relatam a relação risco-benefício[1,6].

ASPECTOS CLÍNICOS

Considerados normais ao nascimento, os indivíduos com MPS VI podem apresentar dolicocefalia, fronte ampla e alterações na coluna. A maioria dos pacientes apresenta os primeiros sinais da doença na infância (hepatoesplenomegalia, face infiltrada e retardo de crescimento), mais comumente entre 1 e 3 anos de idade[4,7]. Por se tratar de uma doença crônica, os achados clínicos agravam-se com o passar dos anos. Os pacientes passam a apresentar alterações em vários órgãos e tecidos, que podem incluir desde alterações osteoarticulares a alterações cardiorrespiratórias, cujas complicações são progressivas e podem levar o paciente ao óbito.

ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES

Os acometimentos do sistema osteoarticular costumam ser os mais evidentes, especialmente com o passar dos anos, quando deformidades como a gibosidade ou a cifose tóraco-lombar. Os primeiros sinais são o déficit de estatura (atingindo altura de 95-100 cm, quando a doença evolui rapidamente, a 140-150 cm, quando de evolução lenta)[2] e a rigidez das articulações (especialmente dos joelhos, quadris e cotovelos)[4]. Secundárias ao envolvimento metafisário e ao espessamento e à fibrose da cápsula articular, as manifestações osteoarticulares são progressivas e limitam os movimentos. A flexão de ombro é o movimento mais comprometido[6] e não possui correlação com a idade, constituindo-se, dessa forma, um importante sinal clínico para suspeita diagnóstica de MPS VI. Constitui marcador de suspeita diagnóstica, mas não de evolução da doença[6]. A constante ativação da articulação é um fator importante para o comprometimento do ombro. Caminhar seria uma maneira de diminuir o comprometimento da flexão de ombro devido aos movimentos associados (balanceio) de membros superiores[6].

Existe uma relação inversamente proporcional entre a idade e a mobilidade dessas articulações (joelho, quadril, cotovelo)[6]. Quanto mais idade tem o paciente, pior a mobilidade. Assim, a avaliação da mobilidade articular do joelho, quadril e cotovelo, podem ser considerados bom marcador da evolução da MPS VI[6]. Pacientes com malformação da pelve, displasia da cabeça femoral e coxa valga possuem predisposição de desenvolver doenças debilitadoras e progressivas do quadril[2].

Os achados radiográficos não são conclusivos, contudo auxiliam no diagnóstico. O crânio pode apresentar espessamento da calota, associado às deformidades da sela túrcica em forma de "sapatilha", calota espessada e fechamento prematuro das suturas[4,7]. O tórax mostra costelas alargadas com aspecto de remos, com escápulas pequenas e de localização alta, fossa glenoide hipoplásica e clavículas alargadas[4,7]. O quadril pode possuir alterações radiográficas semelhantes à doença de Legg-Pethers-Calvé, porém em faixa etária mais precoce[4]. Os achados dos ossos longos evidenciam encurtamento das diáfises e alargamento metafisário, úmero proximal "em forma de machado", ulna e úmero encurvados e córtex espessado de trabeculado grosseiro[4,7]. Nas mãos, nota-se o aspecto em "ponta de lápis" na parte proximal dos metacarpos e falanges trapezoidais, ossos do carpo pequenos e irregulares, bem como tendência de obliquidade da articulação rádioulnar distal[4,7].

Outras alterações deste sistema são a síndrome do túnel do carpo (causada pela compressão do nervo mediano na região do punho pelo depósito de GAG); as contraturas flexionais de dedos (levando ao aspecto de mão em garra), joelhos ou ombros (presente precocemente, constituindo um importante sinal clínico); a displasia óssea; a fragilidade óssea; as alterações na coluna e o encurtamento dos membros e do pescoço[2,6].

Em conjunto, essas alterações constituem um grande empeci-

lho nas tarefas cotidianas do paciente com MPS VI. Desta feita, devem-se acompanhar as alterações osteoarticulares radiográficas em intervalos regulares. Fisioterapia e uso de medicamentos anti-inflamatórios podem trazer benefícios para alguns pacientes. Têm-se obtido melhora significativa no padrão da marcha dos pacientes com MPS VI que realizaram reposição enzimática com galsulfase.

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

As lesões cardíacas muitas vezes são sub-diagnosticadas, haja vista que a doença pulmonar restritiva e as anomalias esqueléticas limitam mais as atividades do paciente e, consequentemente, se tornam mais aparentes. As lesões cardiovasculares decorrem do depósito de proteoglicanos, dermatan sulfato e sulfato de condroitina no interstício do miocárdio e nos vasos sanguíneos, e dos efeitos secundários da doença pulmonar e da hipóxia crônica do coração[8]. Por serem frequentes na MPS VI, as lesões cardiovasculares constituem importante causa de morbimortalidade, visto que as alterações cardíacas e pulmonares são progressivas e podem levar à morte, mesmo em adultos jovens[9].

O tipo de cardiopatia mais frequente na síndrome de Maroteaux-Lamy é a valvopatia. O DS pode depositar-se, infiltrando-se principalmente nas valvas mitral e aórtica, desencadeando uma degeneração valvar progressiva[9,10]. Isso causa tanto estenose quanto insuficiência, ambas podendo ser graves. Doença valvar combinada da aorta e da mitral ocorre com relativa frequência (de forma simultânea em 7% dos pacientes)[2]. A regurgitação na valva mitral está presente na maioria dos casos, seguida pela tricúspide e a aórtica[2].

Com a progressão da doença, ocorre hipertrofia ventricular esquerda, congestão pulmonar e insuficiência cardíaca. O paciente pode ter como queixa inicial dispneia precipitada por exercícios e/ou por tempo frio, bem como angina estável, e mais tardiamente pode apresentar todas as manifestações da insuficiência cardíaca[10].

O paciente geralmente inicia o quadro cardíaco com a presença de sopros sistólicos, que permanecem assintomáticos dependendo da agressão da doença, da idade de início e de comorbidades, como um quadro pulmonar avançado. Espessamento de valvas e parede da aorta e afinamento da parede ventricular esquerda com aneurisma apical é visualizado no ecocardiograma transtorácico[11]. A localização apical do aneurisma provavelmente está relacionada ao estresse de parede relativamente alta, que o ápice sofre durante a sístole[11].

As anormalidades eletrocardiográficas mais comuns são taquicardia sinusal, desvios de eixo e o aumento do alargamento atrial. Já alterações coronarianas mais frequentes na MPS I, quando encontradas, apresentam alto risco e necessidade de procedimento cirúrgico. A presença destas alterações na MPS I também apresenta difícil diagnóstico e nenhum método de rastreamento específico[2].

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é prevalente em 30% dos pacientes com MPS I e deve ser considerada nos que possuem MPS VI. Desenvolve-se provavelmente devido ao estreitamento da artéria aórtica ou renal ou por hipóxia intermitente crônica[2]. Também é comum que os pacientes apresentem cardiomegalia, com desorganização das fibras musculares e regurgitação[12].

O bom exame físico e a realização de eletrocardiografia e de ecocardiografia seriadas são fundamentais para detectar anormalidades do ritmo ou mudanças na estrutura, ou na função do coração, respectivamente[2], diagnosticando-se lesão valvar precoce e freando a progressão para distúrbios hemodinâmicos graves. Os pacientes com MPS VI devem submeter-se à avaliação cardíaca a cada um a dois anos[11,12]. A gravidade da alteração cardíaca está relacionada com a idade do paciente[2]. A idade mais avançada, os sintomas exacerbados da mucopolissacaridose e a diminuição da função ventricular (com a fração de ejeção) são fatores de risco significativos para óbito por distúrbio cardiovascular na síndrome[13]. O ecocardiograma também pode ser necessário, juntamente com cultura sanguínea, para avaliar a presença de febre ou a suspeita de endocardite nos pacientes[12].

No que se refere à intervenção de pacientes cardiopatas com MPS VI, apesar de pouco relatado casos de endocardite bacteriana especificamente na síndrome de Maroteaux-Lamy, deve-se prescrever para todos os pacientes que se submeterem à procedimentos dentários ou outros tipos de cirurgias, antibiótico profilático para evitar o desenvolvimento de endocardite sub-aguda[2]. Antes de se implantar nova valva, muitas vezes é necessário ampliar o anel onde será ela será inserida, devido à intensa fibrose local e, além disso, é necessário encomendar próteses menores sob medida-adequada para serem implantadas nesses pacientes, tornando o procedimento oneroso e demorado. Quando não complicada, por exemplo, por endocardite que apresenta alto risco de óbito, a cirurgia dispõe de bons resultados paliativos. Quando a lesão valvar é combinada (aorta e mitral), faz-se a substituição valvar das duas. O procedimento cirúrgico é acompanhado/complementado pelo tratamento clínico, sendo que o paciente faz uso de várias medicações: warfarina, digoxina, verapamil, triamtereno, hidroclortiazida, prednisolona e teofilina. A cura do Maroteaux-Lamy exige a reposição da enzima deficiente e esta pode ser tentada com o transplante medular, que já demonstrou sua eficiência em regredir a maior parte dos sintomas da síndrome, inclusive os distúrbios cardiovasculares[9].

A sobrevida, no que depende das anormalidades cardíacas, pode variar bastante desde uma parada cardíaca secundária à fibroelastose endocárdica ainda na infância até quadros leves de mucopolissacaridose VI, com poucas manifestações cardíacas em pacientes de 70 anos[9]. Outras alterações metabólicas podem contribuir ainda para aumentar o risco cardiovascular como aumento dos lipídios séricos: colesterol total, triglicerídeos, LDL, VLDL e níveis baixos de HDL[14].

ALTERAÇÕES RESPIRATÓRIAS

O acúmulo de GAG na orofaringe e nas vias aéreas, combinado com sinais dimórficos típicos (incluindo hipoplasia hemifacial e anormalidades dentárias), é geralmente associado ao aumento da viscosidade da secreção nasal, à rinite crônica, ao aumento de tonsilas e de adenoides, ao estreitamento da traqueia e dos brônquios, ao espessamento da epiglote e das cordas vocais, ao aumento do tamanho da língua, responsável por obstrução das vias aéreas[12] e à hepatoesplenomegalia.

As alterações cardíacas e neurológicas, quando presentes, não são responsáveis pelo desenvolvimento de doenças respiratório-

rias. As consequências funcionais destes achados aumentam o risco de desenvolvimento de infecções do trato respiratório, comprometimento de vias aéreas durante ou após a sedação e anestesia, dispneia, doença pulmonar restritiva, SAOS e *cor pulmonale*[15].

Não obstante, a doença restritiva pulmonar pode estar presente nos pacientes com MPS VI acompanhada de pequeno desvio na coluna torácica e cifose, escoliose, além de pequeno aumento na lordose lombar[2].

Pode-se desenvolver um quadro de SAOS, decorrente de obstrução das vias aéreas superiores e de diminuição da reserva pulmonar. Os sinais clínicos presentes são respiração bucal, roncos, apneia e sono não reparador[12]. Menos frequentemente, pode-se encontrar sonolência diurna, hipertensão pulmonar e cor *pulmonale*[8]. No entanto, a incidência e a gravidade da apneia obstrutiva do sono relacionada à MPS são pouco definidas, mas sabe-se que essa doença é frequente nesses pacientes, e que existem diferenças quanto à sua gravidade nos diferentes tipos de MPS[16].

Pacientes com cor *pulmonale* devem receber tratamento de suporte com suplementação de oxigênio, ou com pressão positiva. Medicação adicional deve ser prescrita se o paciente apresentar insuficiência cardíaca[2].

As alterações no aprendizado e no comportamento também podem ser decorrentes do distúrbio do sono. Como avaliação para posterior acompanhamento, a polissonografia pode ser usada para evidenciar a apneia durante o sono[2,8]. A tomografia das vias aéreas superiores e a endoscopia nasal também podem ser utilizadas para diagnosticar a apneia obstrutiva do sono na MPS, e identificar o local e a gravidade da obstrução[17].

O aumento de volume e a fraca depuração das secreções das vias aéreas podem desencadear pneumonia. A avaliação da função pulmonar pela espirometria forçada e pelos fluxos de volume expiratório e inspiratório deve ser feita com certa frequência, para detectar alguma possível alteração do volume pulmonar ou alguma obstrução. A broncoscopia por fibra ótica pode ser utilizada para avaliação da extensão e da gravidade da infiltração de vias aéreas e do risco anestésico[12].

A anestesia nesses pacientes deve ser realizada por profissionais experientes em centros com adequado cuidado intensivo[18] e deve também levar em consideração o depósito aleatório de GAG, o que dificulta a intubação traqueal[19]. Estudos revelaram que 25% dos pacientes submetidos à intubação apresentaram dificuldade durante o procedimento e 8% não conseguiram realizá-lo[20]. Alguns pacientes também podem apresentar otite serosa persistente e perda auditiva neurossensorial. É recomendável monitorar a audição regularmente por audiometria[6,21].

Em alguns casos a intervenção deve ser cirúrgica, como a adenotonsilectomia, utilizada para remover a obstrução das vias aéreas superiores. A manutenção da via aérea é importante, como com CPAP ou BiPAP (ventiladores mecânicos não invasivos). A traqueostomia pode ser uma opção nos casos graves de apneia obstrutiva do sono não responsivos ao CPAP, ou em procedimentos de emergência para tratar anestesia, durante complicações cirúrgicas[2].

Atualmente não há tratamento específico para anormalidades do trato respiratório inferior. Entretanto, a intervenção agressiva nas secreções das vias aéreas é altamente recomendada. Antibióticos podem ser necessários. Deve-se considerar ainda a vacinação contra patógenos respiratórios, como *influenza* e pneumococos[12,22].

Deve-se ressaltar que as manifestações clínicas não tiveram correlação significativa com os níveis urinários de GAG ou com a atividade da ARSB, assim como não houve correlação entre os níveis urinários de GAG e a atividade da ARSB[23].

ALTERAÇÕES OCULARES

Alterações oculares são comuns em pacientes em MPS VI e podem afetar qualquer parte do olho[24]. Incluem infiltrados corneais, opacificação progressiva da córnea, degenerações pigmentares retinianas[25], catarata, degeneração vítrea[24], hipertensão ocular, glaucoma e papiledema, geralmente associado com hidrocefalia comunicante e aumento da PIC (pressão intracraniana), progredindo raramente para atrofia ótica e perda da visão[24-26]. O aumento da PIO (pressão intraocular) e o glaucoma parecem ser mais frequentes na MPS VI do que nos outros tipos[27]. Ptose também foi descrita[24].

Opacificação da córnea aparenta ser muito prevalente nestes pacientes (ocorre em 95%, dos quais 38% são classificados como portadores de opacificação grave). Está associada ao espessamento da córnea e pode impossibilitar a mensuração da PIO e a visualização da retina e do nervo ótico[12,24]. Os depósitos corneais geralmente estão associados à anomalias esqueléticas[28]. Há excesso de mucopolissacarídeos nos ceratócitos e no estroma corneano, e eventualmente no epitélio e no endotélio corneais. O aspecto é de vidro moído associado às opacidades puntiformes finas no estroma profundo[25].

A retinopatia é rara na MPS VI, sendo ela a única MPS em que não há relatos de degeneração retiniana significativa[24,27]. Entretanto, pode-se encontrar relativa cegueira noturna em alguns pacientes[2].

As anormalidades no nervo ótico são frequentemente encontradas, incluindo papiledema leve a moderada em 50% dos casos e atrofia do nervo em 15%[2]. O edema do nervo ótico pode estar relacionado ao aumento da PIC, ao acúmulo de GAG nas células ganglionares do nervo ótico e à compressão do nervo ótico pela dura-máter espessada[2].

O aumento da PIO é um achado comum (50% dos pacientes) e pode estar relacionado ao estreitamento do ângulo da câmara anterior devido a cistos iridociliares (glaucoma de ângulo fechado) ou à deposição dos GAG nas células trabeculares, bloqueando a reabsorção do humor aquoso (glaucoma de ângulo aberto). Entretanto, o espessamento da córnea e, consequentemente, sua maior rigidez, podem contribuir para a falsa elevação (superestimação) da PIO (pseudoglaucoma), levando a conclusões diagnósticas errôneas e a tratamentos desnecessários e onerosos[25], pois alguns pacientes com PIO, previamente documentada como alta, apresentam PIO normal após o transplante de córnea[8].

A visão dos pacientes com MPS VI deve ser continuamente monitorada e suas alterações tratadas de forma agressiva com o objetivo de prevenir a cegueira, visto que o prejuízo visual é comum e ocorre em 40%, sendo que 15% possuem somente percepção luminosa. Além disso, a maioria dos pacientes possui hipermetropia[2].

Recomendam-se avaliações oftalmológicas regulares, apropriadas para a idade de cada paciente. Alterações visuais de início recente como visão embaçada, perda da visão noturna e diminuição da acuidade visual devem ser investigadas imediatamente. Em exames anuais, o paciente deve ser avaliado quanto à presença de estrabismo, diminuição da acuidade visual, problemas de refração e mensuração da PIO. Embora possa ser difícil, deve-se medir o campo visual quando houver alterações na aparência do nervo ótico ou aumento da PIO. A fundoscopia após midríase deve ser realizada, tirando-se fotografias sempre que possível[2,22,24].

O tratamento baseia-se na utilização de lentes corretoras, medicamentos, e/ou realização de cirurgia para controlar a PIO e corrigir o estrabismo (quando necessário) e a ambliopia[8]. O transplante de córnea (ceratoplastia penetrante) pode ser utilizado com sucesso para corrigir a opacificação corneal grave associada à perda da visão, apesar de os depósitos na córnea transplantada poderem recorrer com o tempo[22,26]. Em casos de aumento da PIC, um desvio ventrículo-peritoneal pode ser eficaz na prevenção de atrofia ótica e na perda de visão em alguns pacientes. A descompressão neurocirúrgica do nervo ótico também pode ser considerada[2,24.]

Há relatos de que o transplante de medula óssea associa-se com a redução da opacificação corneana e das inclusões citoplasmáticas conjuntivais, com resolução do edema do nervo ótico e melhora ou estabilização inicial da função retiniana. Entretanto, o acompanhamento em longo prazo não mostrou melhora contínua[27].

Em 2009, Koseoglu e col.[26] relataram o primeiro caso de reversão de papiledema e melhora da acuidade visual em paciente de 11 anos com MPS VI que recebeu a terapia de reposição enzimática com arilsulfatase B humana recombinante (rhASB), a galsulfase. Esse resultado sugere que a terapia de reposição precoce com galsulfase pode prevenir ou reduzir o edema e a atrofia do nervo ótico e, consequentemente a cegueira nos pacientes com MPS VI, na ausência de PIC elevada[22].

Pitz e col.[27] disponibilizaram os primeiros dados disponíveis sobre mudanças oculares observadas durante a terapia com galsulfase em uma *coorte* de sete pacientes com MPS VI acompanhados por um período médio de 44 meses. Não se verificou progressão das lesões oculares em seis pacientes, o que é positivo no contexto de uma doença de natureza progressiva. Entretanto, esse fato contrasta com os benefícios bem documentados da terapia em outros sistemas[1,2,22], o que poderia ser explicado pelo fato de a maioria dos tecidos oculares serem bradiotróficos e derivados da crista neural, pela possível dificuldade da enzima de atravessar a barreira hemato-retiniana, e pelo fenótipo ocular mais grave dos pacientes.

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

Hidrocefalia, desordens da medula espinhal e compressão medular, que pode estar em vários níveis, principalmente cervical, são as alterações neurológicas mais frequentes na MPS VI[12]. A síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI) assim como a síndrome de Morquio (MPS IV) não altera a inteligência do portador[3,29], sendo o retardo mental relacionado à ocorrência concomitante da doença da sulfatase múltipla[1], um tipo de doença lisossômica. A síndrome do túnel do carpo, causada pela compressão do nervo mediano, resulta do acúmulo de GAG no retináculo dos músculos flexores e é agravada pelas alterações dos ossos do carpo[1]. Estudos eletrofisiológicos demonstram que a maioria dos pacientes com MPS VI apresenta a síndrome bilateralmente, cuja evolução ocorre de forma progressiva e grave[1].

A etiologia da hidrocefalia na MPS VI relaciona-se às meninges, espessamento da dura-máter (por depósito de GAG, especialmente em nível cervical) e disfunção da aracnoide[1,31]. O diagnóstico é realizado pela tomografia computadorizada ou pela ressonância nuclear magnética. Nem sempre é fácil, pois a dilatação ventricular pode estar relacionada à atrofia cortical, fazendo-se necessária a determinação da PIC. Os sinais típicos de hidrocefalia obstrutiva como dores de cabeça diurnas, vômitos e papiledema estão, em geral, ausentes, embora alguns pacientes possam apresentar rápida deterioração visual[1].

A compressão medular correlaciona-se ao acúmulo progressivo de GAG na dura-máter e ligamentos próximos a essa região, cifoescoliose e estenose óssea. Inicialmente, pode ser visível à avaliação clínica com sinais que progridem para fraqueza das extremidades inferiores, paraplegia espástica ou quadriplegia[1]. A intervenção neurocirúrgica se mostra bastante eficaz, dependendo do nível de compressão, uma vez que a terapia com reposição enzimática não mostrou resultados satisfatórios por não atravessar a barreira hematoencefálica[29,30].

A instabilidade atlantoaxial devido à displasia do processo odontoide leva à lesão de nervos, ou até mesmo do cordão espinhal[1]. Pensando nessas consequências, a prevenção da displasia torna-se um ponto importante no tratamento da MPS VI. Outra causa de lesão de nervos ou do cordão espinhal são as formas anormais dos corpos vertebrais.

Para identificar as alterações neurológicas, é de suma importância a realização regular de exames neurológicos, oftalmológicos e radiológicos. Com maior eficácia na identificação das alterações descritas, o médico passa a intervir em fase menos avançada da alteração e consequentemente evita a perda da função[30].

OUTRAS ALTERAÇÕES

Além das alterações já descritas os pacientes com MPS VI podem apresentar alterações craniofaciais, aumento do perímetro cefálico, retardo no fechamento da fontanela, pescoço curto com cabeça grande, feições grosseiras, apêndice nasal achatado (gargoilismo), rigidez da articulação temporomandibular, diminuição do ângulo mandibular, micrognatismo, retrognatismo, macroglossia e laringe em posição anterior à habitual[2,6]. As mãos podem ser pequenas, largas e grossas[10]. Alterações abdominais, como hérnias umbilicais e inguinais, hepatoesplenomegalia, protusão do abdômen e da pele, como espessamento, diminuição da elasticidade e hirsutismo também podem fazer parte do quadro clínico do paciente[12].

De uma forma geral, um ponto importante de início para o tratamento cirúrgico consiste em precaver as emergências respiratórias comuns a esses pacientes, pois devido aos fatores mencionados, sobretudo as alterações abdominais, da caixa torácica, do pescoço e da cavidade oral, os pacientes com MPS VI passam a ter um risco mais elevado durante a anestesia, podendo precipitar a apneia e a insuficiência respiratória. Sendo assim, tenta-se a intubação orotraqueal ou até mesmo a traqueostomia[10].

Em razão da clínica da MPS VI ser muito vasta, é importante o acompanhamento multidisciplinar, para prevenir, diagnosticar e tratar precocemente suas complicações, melhorando a qualidade de vida do seu portador e oferecendo apoio à família.

REFERÊNCIAS

1. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis vi (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Pediatrics 2005;115(6):e681-9.
2. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics 2007;120(2):405-18.
3. Turtelli CM. Manifestações radiológicas da mucopolissacaridose tipo VI. Radiol Bras 2002;35(5):311-4.
4. Ishida A, Pinto JA, Kuwajima SS, et al. Doença osteometabólica. In: Hebert S, Barros TEPF, Xavier R, et al. (editores). Ortopedia e traumatologia: princípios e prática. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2009. p. 843-7.
5. Bender F, Costa FM, Schwartz IV, et al. Mucopolissacaridose tipo VI no Brasil: Analise molecular e distribuição geográfica. Disponível em <http://web2.sbg.org.br/congress/sbg2008/pdfs2009/GH185-29726.pdf>.
6. Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagondes S, et al. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. J Pediatr 2008;84(2):130-5.
7. De Paula AC, Bertola DR, Albano LMJ, et al. Achados radiológicos em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI. Rev Imagem 2006;28(1):7-12.
8. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
9. Kim KH, Decker C, Burton BK. Successful management of difficult infusion-associated reactions in a young patient with mucopolysaccharidosis type VI receiving recombinant human arylsulfatase B (galsulfase [Naglazyme]). Pediatrics 2008;121(3):714-7.
10. Tan CT, Schaff HV, Miller FA Jr, et al. Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome. Circulation 1992;85(1):188-95.
11. Oudit GY, Butany J, Williams WG, et al. Images in cardiovascular medicine. Left ventricular aneurysm associated with mucopolysaccharidosis type VI syndrome (Maroteaux–Lamy syndrome). Circulation 2007;115(5):e60-2.
12. Spranger JW, Koch F, McKusick VA, et al. Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy's disease). Helv Paediatr Acta 1970;25(4):337-62.
13. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, et al. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. Acta Paediatr 2002;91(7):799-804.
14. Borges MF, Tavares FS, Silva PCL, et al. Mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy): avaliação endócrina de três casos. Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47(1):87-94.
15. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. Medicine 1988;67(4):209-19.
16. Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, et al. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001;58(2):127-38.
17. Santamaria F, Andreucci MV, Parenti G, et al. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings. J Inherit Metab Dis 2007;30(5):743-9.
18. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. Arch Dis Child 1995;72(3):263-7.
19. Shinhar SY, Zablocki H, Madgy DN. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130(2):233-7.
20. Walker RW, Darowski M, Morris P, et al. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. Anaesthesia 1994;49(12):1078-84.
21. Ruckenstein MJ, Macdonald RE, Clarke JT, et al. The management of otolaryngological problems in the mucopolysaccharidoses: a retrospective review. J Otolaryngol 1991;20(3):177-83.
22. Harmatz, P, Yu ZF, Giugliani R, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. J Inherit Metab Dis 2010;33(1):51-60.
23. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. Clin Genet 2004;66(3):208-13.
24. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, et al. Mucopolysaccharidoses and the eye. Surv Ophthalmol 2006;51(1):1-17.
25. Canedo MG, Almeida LN, Silva RG, et al. Pseudo-glaucoma in type VI mucopolysaccharidosis: case report. Arq Bras Oftalmol 2006;69(6):933-5.
26. Koseoglu ST, Harmatz P, Turbeville S, et al. Reversed papilledema in an MPS VI patient with galsulfase (Naglazyme) therapy. Int Ophthalmol 2009;29(4):267-9.
27. Pitz S, Ogun O, Arash L, et al. Does enzyme replacement therapy influence the ocular changes in type VI mucopolysaccharidosis? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;249(7):975-80.
28. Alroy J, Haskins M, Birk DE. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and VI. Exp Eye Res 1999;68(5):523-30.
29. Pyeritz RE. Doenças hereditárias do tecido conjuntivo in: Goldman L, Ausiello D, (editores). CECIL tratado de Medicina interna. 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1907-99
30. Vougioukas VI. Berlis A, Kopp MV, et al. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux-Lamy. Case report and review of the literature. Pediatr Neurosurg 2001;35(1):35-8.