

Mucopolissacaridose tipo VI: evolução natural, importância diagnóstica e terapêutica

Mucopolysaccharidosis type VI: natural history, diagnostic and therapeutic importance

Juliana Olavo Pereira¹, Maria Gabriela de Aguiar Moreira Garbelini¹, Vítor Costa Palazzo²

RESUMO

Introdução. A mucopolissacaridose VI é causada pela deficiência da n-acetilgalactosamina-4-sulfatase, uma das onze enzimas lisossômicas responsáveis pela degradação de glicosaminoglicanos, estes, ao se acumularem causam dano ao lisossomo, morte celular e disfunção orgânica. **Objetivo.** O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a mucopolissacaridose VI, com ênfase no diagnóstico precoce e a evolução do manejo terapêutico. **Método.** Foi realizada uma pesquisa de publicações nacionais e internacionais, em meios de comunicação especializados na área médica e de saúde, utilizando os unitermos relacionados. **Conclusão.** A conclusão foi que, apesar da MPS VI ser uma doença rara, o diagnóstico clínico precoce é possível e indispensável para proporcionar qualidade de vida a esses pacientes através da terapêutica adequada, justificando a importância deste artigo para o conhecimento da comunidade científica.

Unitermos. Mucopolissacaridose VI, Síndrome de Maroteaux-Lamy, Doenças por Armazenamento dos Lisossomos, Glicosaminoglicanos, Erros Inatos do Metabolismo.

Citação. Pereira JO, Garbelini MGAM, Palazzo VC. Mucopolissacaridose tipo VI: evolução natural, importância diagnóstica e terapêutica.

ABSTRACT

Introduction. The mucopolysaccharidosis VI is caused by the deficiency of n-acetilgalactosamina-4-sulfatase, one of eleven lysosomal enzymes responsible for degradation of glycosaminoglycans, and these, when accumulated cause damage to the lysosomes, cell death and organic dysfunction. **Objective.** This article's objective is to review the literature on mucopolysaccharidosis VI, emphasizing the early diagnosis and the development of the therapeutics. **Method.** A research was performed in national and international publications, in media for medical and health themes, using the keywords related. **Conclusion.** The conclusion was that despite the MPS VI been a rare disease, the early diagnosis is possible and essential to provide quality of life for these patients through the appropriate treatment, justifying the importance of this article for the scientific community knowledge.

Keywords. Mucopolysaccharidosis VI, Maroteaux-Lamy Syndrome, Lysosomal Storage Diseases, Glycosaminoglycans, Metabolism, Inborn Errors.

Citation. Pereira JO, Garbelini MGAM, Palazzo VC. Mucopolysaccharidosis type VI: natural history, diagnostic and therapeutic importance.

Endereço para correspondência:

Juliana O Pereira
R Percy Withers, 121, apto 72
Tel.: 3244-3755
CEP 80240-190, Curitiba-PR, Brasil.
E-mail: julianaolavopereira@gmail.com

Trabalho realizado na Universidade Positivo – Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba-PR, Brasil.

1. Discente do curso de medicina da Universidade Positivo, Curitiba-PR, Brasil.

2. Pediatra, Docente da disciplina de Pediatria e Puericultura da Universidade Positivo, Curitiba-PR, Brasil.

Revisão

Recebido em: 03/09/09

Aceito em: 28/05/10

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose VI é uma doença metabólica autossômica recessiva rara, que ocorre devido à deficiência da enzima n-acetilgalactosamina-4-sulfatase ou arilsulfatase B, responsável pela degradação dos glicosaminoglicanos sulfato de dermatina e sulfato de condroitina, o que leva o acúmulo dessas substâncias em órgãos e tecidos. É considerada uma doença de depósito lisossomal, pertencendo ao grupo denominado erros inatos do metabolismo¹⁻⁶.

Erros inatos do metabolismo constituem um conjunto de doenças decorrentes de falhas nos processos de síntese, degradação, transporte e/ou armazenamento de moléculas no organismo. Representam cerca de 10% de todas as doenças genéticas e, por serem um grupo com herança ligada ao cromossomo X, apresentam predominantemente herança autossômica recessiva^{1,4,7}.

Doenças lisossômicas são erros inatos do metabolismo que têm como característica comum a deficiência de uma proteína lisossomal. Lisossomos são organelas intracelulares com função digestória e em seu interior existem mais de trezentas enzimas que realizam digestão de diversas substâncias². Quando há deficiência de alguma dessas enzimas, a substância não digerida acumula-se dentro do lisossomo, causando um aumento celular e conseqüentemente aumento e disfunção dos órgãos e tecidos afetados². O defeito primário da maioria das doenças lisossômicas é a mutação de genes que codificam uma ou mais enzimas lisossomais. Elas compreendem um grupo de cerca de quarenta doenças, que podem ser classificadas de acordo com a via metabólica afetada e a natureza do substrato acumulado, podendo então ser divididas em: esfingolipidoses, mucopolissacaridoses e glicoproteínoses¹.

Os glicosaminoglicanos (GAGs) são moléculas formadas por açúcares que fazem parte da matriz extracelular formando glicoproteínas macromoleculares (proteoglicanos), que absorvem grande quantidade de água, adquirindo uma consistência mucóide viscosa, garantindo as estruturas uma função lubrificante e conferindo elasticidade aos tecidos. Existem cinco grupos de GAGs de acordo com o resíduo de açúcar, tipo de

ligação, número e localização dos grupos sulfato: ácido hialurônico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatina, sulfato de heparina e sulfato de queratina¹. Eles são um importante componente do tecido conjuntivo, desempenhando papel estrutural em todo o corpo, especialmente na pele, tendões, vasos sanguíneos, vias e válvulas cardíacas⁴.

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças lisossômicas causadas pela deficiência de uma das onze enzimas lisossomais responsáveis pela degradação de glicosaminoglicanos, que então se acumulam parcialmente degradados nos lisossomos^{1,2,4,8}, em um processo que acaba resultando em dano ao lisossomo, morte celular e disfunção orgânica progressiva^{3,5}. Apresentam incidência variável de 1,3-4,5 por 100.000 nascidos vivos^{1,8}. Os glicosaminoglicanos em excesso que não sofrem depósito lisossomal são excretados pela urina de forma parcialmente degradada^{2,9}. Ao nascimento as crianças portadoras desta deficiência enzimática não possuem qualquer indício de anormalidades anatômicas ou fisiológicas, no entanto deformidades progressivas surgem a medida em que ocorre o acúmulo⁹. De acordo com a enzima deficiente, é feita a classificação das MPS em onze subtipos (Tabela 1).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura com o intuito de promover conhecimento específico e detalhado referente à evolução clínica da mucopolissacaridose VI, atentar para o impacto do diagnóstico precoce, além de discutir a evolução do manejo terapêutico.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de publicações nacionais e internacionais, em meios de comunicação especializados na área médica e de saúde, referentes à mucopolissacaridose VI e tratamento com terapia de reposição enzimática. Esta pesquisa teve como meio de acesso ao material publicado sites científicos de busca como Medline, Pubmed e Scielo.

Posteriormente, foi feita uma seleção do material, levando-se em consideração o meio no qual foi pu-

Tabela 1
Classificação de mucopolissacaridoses

Tipo de MPS	Epônimo	GAG	Enzima deficiente
I	Hurler (grave)	SD e SH	α -L-iduronidase
I s	Scheie (leve)	SD e SH	α -L-iduronidase
I HS	Hurler/Scheie (intermediário)	SD e SH	α -L-iduronidase
II	Hunter	SD e SH	Iduronato sulfatase
III A	Sanfilippo A	SH	Heparan N-sulfatase
III B	Sanfilippo B	SH	α -N-acetilglicosaminidase
III C	Sanfilippo C	SH	Acetil CoA: α -glicosaminídeo acetiltransferase
III D	Sanfilippo D	SH	N-acetilglicosamina-6-sulfatase
IV A	Morquio A	SQ	Galactose 6 sulfatase
IV B	Morquio B	SD e SC	β -galactosidase
VI	Maroteaux-Lamy	SD e SC	N-acetilgalactosamina-4-sulfatase
VII	Sly	SD e SH	β -glucuronidase
IX (um caso descrito)	Natowicks	AH	hialuronidase

Tabela de AZEVEDO (2007)¹

blicado, a correlação com o tema proposto e o período de publicação, estabelecido entre 1999 e 2010.

Os descritores utilizados isoladamente e em combinação foram mucopolissacaridose VI, síndrome de Maroteaux-Lamy, terapia de reposição enzimática e tratamento.

Mucopolissacaridose Tipo VI ou Síndrome de Maroteaux-Lamy

Definição

A MPS VI foi descrita pela primeira vez em 1963, por Maroteaux et al. Assemelhava-se à MPS tipo I, porém os pacientes apresentavam função cognitiva preservada e excreção urinária de sulfato de dermatina e não sulfato de heparina, como encontrado no tipo I^{1,4}.

Como dito, a doença é caracterizada pela deficiência da enzima n-acetilgalactosamina-4-sulfatase (ARSB) responsável pela retirada de um grupamento sulfato do sulfato de dermatina e do sulfato de condroitina, levando acúmulo de ambos nos tecidos e eliminação na urina, mas o sulfato de condroitina não é excretado, pois é degradado pela hialuronidase^{1,10}. A doença caracteriza-se por uma ampla gama de apresentações

clínicas, sendo que os sintomas podem ser severos, com início precoce, antes dos dois anos de idade, e rápida evolução ou então pode cursar de forma intermediária leve, nas quais o diagnóstico só ocorre tardiamente, em adolescentes ou em adultos jovens⁹.

Epidemiologia

Sua incidência nas populações é muito variável, estimada de 1:238.095 a 1:300.000⁴.

Nos Estados Unidos, estima-se que haja entre 50 a 300 casos, totalizando cerca de 1100 em todo o mundo⁴. Na Austrália, verificou-se a incidência de 1 por cada 248.000 nascimentos de 1980-1996. Já na Alemanha e no Norte de Portugal a taxa é de 1 caso por 432.610 nascimentos e 1 caso por 238.095 nascimentos, respectivamente^{11,12}.

Alguns estudos mundiais a caracterizam como uma das mucopolissacaridoses mais raras, como o Canadá e Irlanda do Norte que não encontraram nenhum caso em mais de duas décadas, mas estudos brasileiros encontraram incidências altas, levando a se considerar que sua incidência seja maior no Brasil, mas o motivo ainda é desconhecido¹.

Embora não haja dados oficiais disponíveis sobre sua incidência nacional, a Rede MPS Brasil, uma iniciativa para melhorar o diagnóstico e manejo das mucopolissacarídeos, identificou 249 pacientes entre abril de 2004 e setembro de 2006, sendo 57 com MPS VI, 80 com MPS II e 60 com MPS I⁸.

Os dados disponíveis até 2007 sobre a incidência da MPS foram apresentados no XVI Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul, que ocorreu em 2008, relacionando com as regiões nordeste, sudeste e sul, totalizando MPS I (90), II (111) e VI (88), sendo a MPS VI incomum no sul¹³.

Diagnóstico

O diagnóstico, na maioria dos casos, é confirmado em torno dos dois anos de idade. A suspeita clínica inicial é levantada através da clínica compatível e o teste de triagem realizado é a detecção de mucopolissacaridúria, baseados na turvação urinária (testes de agregação com sais pesados) ou na visualização de manchas metacromáticas em papel impregnado com corantes (azul de toluidina)¹. Quando é realizado via exame de urina, este apresenta evidências da existência de sulfato de dermatina e ausência de sulfato de heparina¹⁴. A cromatografia em camada fina ou eletroforese mostrando um aumento de sulfato de dermatina reforça a suspeita de MPS tipo VI, apesar de poderem ocorrer resultados falso-positivos e falso-negativos.

A confirmação diagnóstica é feita através da redução da atividade da enzima ARSB abaixo de 10% do limite inferior normal em leucócitos e/ou fibroblastos cultivados a partir de biópsia de pele ou pela confirmação de mutação genética⁴.

Em um estudo em 2008, observou-se considerável atraso diagnóstico desta doença no Brasil. O autor ao estudar o caminho traçado pelos pacientes até o diagnóstico, descobriu que cerca de 4,7 especialistas foram consultados até o diagnóstico, 67% dos pacientes sofreram pelo menos uma intervenção cirúrgica antes do diagnóstico e o número médio de internações até o diagnóstico foi de 3,98. Sobre os vinte e nove pacientes com MPS tipo VI no estudo, nove apresentaram atraso

do desenvolvimento neuropsicomotor e 60% referiram alterações ósseas como primeiro sintoma. A faixa de aparecimento dos sintomas foi de 0 a 24 meses e de diagnóstico ocorreu entre 24 a 96 meses. Em 75% o primeiro médico procurado foi o pediatra, mas em 75% o primeiro médico que suspeitou da doença foi o geneticista⁸.

Diagnóstico Diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais são os outros tipos de MPS, em especial os tipos IV e V, pois também há preservação da função cognitiva. Além disso, se houver deficiência de outras sulfatases, o diagnóstico que deve ser considerado é a deficiência múltipla de sulfatases^{1,4,9}.

Genética

Na MPS tipo VI ocorrem mutações no gene ARSB do cromossomo 5q13-14, que codifica a enzima Arilsulfatase B. Provavelmente a diversidade das mutações seja responsável pela grande heterogeneidade clínica, característica da doença^{1,4,15}.

Recomenda-se o aconselhamento genético também para pais e irmãos de pacientes com MPS tipo VI para explicar o risco relativo de transmitir ou ter transmitido a doença. Quando os pais são heterozigotos para a doença, há uma chance de 25% de ter um filho com a doença, 50% de ter um filho heterozigoto portador e 25% do filho herdar os dois alelos normais⁴.

Quadro Clínico

Não há confirmação na literatura da correlação entre a gravidade clínica e a atividade residual enzimática, mas sabe-se que 20% de atividade enzimática é compatível com fenótipo normal¹ (Tabela 2).

Desenvolvimento e crescimento

Geralmente a inteligência é normal, porém pode haver prejuízo do desenvolvimento devido aos déficits auditivos e visuais^{1,7,5}. O crescimento e desenvolvimento podem ser normais nos primeiros anos de vida, estagnando-se perto de seis ou oito anos. Em geral a

Tabela 2

*Resumo das Manifestações Clínicas**

Sistema	Manifestações
Crescimento e Desenvolvimento	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente normal nos primeiros anos, estagnando-se em torno de seis a oito anos, podendo haver maior comprometimento devido às anormalidades físicas • Cognitivo geralmente normal • Baixa estatura • Óbito na segunda ou terceira década de vida geralmente por insuficiência cardíaca congestiva ou obstrução respiratória crônica
Manifestações Auditivas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia • Otite média aguda de repetição • Deformidade dos ossículos
Manifestações Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Patologias valvulares • Cardiomiopatia com insuficiência • Hipertensão arterial sistêmica e pulmonar • Estreitamento arterial global
Manifestações Abdominais	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatoesplenomegalia • Hérnia umbilical e/ou inguinal • Diarréia crônica
Manifestações Respiratórias	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções de vias aéreas superiores e inferiores de repetição • Apnéia obstrutiva no sono • Dificuldade respiratória • Hipóxia crônica evoluindo para hipertensão pulmonar, cor pulmonale e insuficiência cardíaca congestiva
Manifestações Neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrocefalia • Mielopatia por compressão • Atrofia cerebral • Lesão na substância branca • Ventriculomegalia • Alterações do sistema nervoso autônomo
Manifestações Osteo-articulares	<ul style="list-style-type: none"> • Disostose múltipla • Função articular anormal • Mão em garra • Síndrome do túnel do carpo
Manifestações Oraís	<ul style="list-style-type: none"> • Macroglossia • Dentes displásicos • Alterações de oclusão • Hiperplasia gengival
Manifestações de Pele e Tecido Subcutâneo	<ul style="list-style-type: none"> • Pele espessa • Hipertricrose • Fásclies grosseira • Mãos e pés infiltrados
Manifestações Oculares	<ul style="list-style-type: none"> • Opacificação da córnea • Glaucoma • “Pseudoglaucoma” • Atrofia óptica por papiledema

*As manifestações citadas são as mais características, podendo haver variações devido à grande heterogeneidade da doença

altura fica em torno de cento e dez a cento e quarenta centímetros^{1,4}. Outros fatores que podem agravar a baixa estatura são as deformidades torácicas e os casos de disfunção hipofisária grave, relacionado com sela túrcica vazia^{1,4}. A maioria dos indivíduos evolui para óbito na segunda ou terceira década de vida, sendo a insuficiência cardíaca a principal causa, às vezes, secundária à

obstrução respiratória crônica^{1,5}.

Manifestações oculares

Opacificação da córnea por acúmulo de sulfato de dermatina nos seus queratócitos. Glaucoma pode aparecer quando o depósito de sulfato de dermatina obstrui o sistema trabecular. Já o “pseudo-glaucoma”

ocorre quando há uma medida falsamente aumentada da pressão intra-ocular devido ao acúmulo de GAGs na córnea. É fundamental nesses casos com alterações pressóricas, uma avaliação criteriosa da espessura corneal, para não diagnosticar erroneamente um glaucoma e expor o paciente a tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos desnecessários^{4,16}. Atrofia óptica ocorre pela evolução do edema da cabeça do nervo óptico, sendo que ainda não há consenso da origem dessa alteração. Também há descrição de pigmentação distrófica da retina, proptose bilateral, palidez de papila e distrofia corneana parenquimatosa^{1,4,5}. O conjunto dessas alterações levam a um importante déficit visual^{1,4}.

Manifestações auditivas

Hipoacusia por componentes neurosensoriais e condutivos, devido às otites médias de repetição e deformidades dos ossículos^{1,4}.

Cavidade oral

Macroglossia, dentes displásicos, altura da mandíbula reduzida, cistos dentíferos, má oclusão, alterações nos côndilos e hiperplasia gengival, são os achados mais comuns^{1,2,4,5,9}.

Manifestações respiratórias

Quadros de dificuldade respiratória, infecções de repetição e apnéia obstrutiva durante o sono. Manifestações resultantes de alterações como pescoço curto, epiglote elevada, fossa cervical profunda, mandíbula hipoplásica, traqueobroncomalácia, hipertrofia de amígdalas/adenóides, depósito progressivo de GAGs em vias aéreas e secreção abundante e espessa^{1,2,4}. Alterações extrínsecas como a cifoescoliose e hepatomegalia limitam mais ainda as incursões diafragmáticas. Estas alterações podem levar a hipóxia crônica, acarretando hipertensão pulmonar, cor pulmonale e insuficiência cardíaca congestiva¹.

Manifestações cardíacas

Espessamento, calcificação e/ou estenose das válvulas aórtica e mitral, com consequente regurgitação.

Cardiomiopatia com insuficiência cardíaca, endocardite, fibroelastose endocárdica, hipertensão arterial sistêmica e pulmonar e estreitamento arterial global^{1,4}. A hipertensão arterial sistêmica pode ocorrer secundariamente ao comprometimento cardíaco e de pequenos vasos².

Manifestações neurológicas

Normalmente não há retardo mental. Pode haver hidrocefalia por culpa do espessamento meníngeo e/ou disfunção do vilo aracnoideo e aumento da pressão intracraniana pela hidrocefalia, que pode levar a papiledema, cefaléia, vômitos, sonolência e irritabilidade^{1,2,4}. Pode ocorrer mielopatia cervical ou toracolombar por espessamento das meninges e tecidos próximos, instabilidade atlanto-axial, estreitamento ósseo do canal craniovertebral e hipertrofia do ligamento longitudinal posterior. A mielopatia pode levar a tetraparesia, também associado às deformidades da coluna. Outras lesões incluem atrofia cerebral, lesão na substância branca e ventriculomegalia. É comum síndromes de compressão nervosa, como a síndrome do túnel do carpo, que ocorre pela compressão do nervo mediano, secundário ao acúmulo das substâncias no retináculo dos flexores e alterações ósseas^{1,2,4}. Também ocorrem alterações no sistema nervoso autônomo levando a alterações da temperatura, da cor dos membros e diarreia^{1,2}. Havendo comprometimento da hipófise anterior, ocorrerá atraso no aparecimento dos caracteres sexuais secundários¹.

Manifestações osteo-articulares

Essas alterações são denominadas disostoses múltiplas e afetam todo o esqueleto do paciente: dolicocefalia (secundária à craniossinostose da sutura sagital), sela túrcica alargada com formato de “J” ou “ômega”, hipoplasia de odontóide, giba toraco-lombar, hipoplasia da porção ântero-superior das vértebras, aumento da concavidade posterior dos corpos vertebrais com pedículos longos, platispondilia universal, costelas em forma de remo, clavículas pequenas e espessas, escápula espessa e elevada, hipoplasia acetabular ou acetábulo com teto oblíquo, displasia de epífise femoral com subluxação da cabeça do fêmur, asas do íliaco pequenas, ísquio e púbis

espessos e incompletamente formados, coxa valga, espessamento das diáfises, falanges pequenas e alargadas, metacarpos com bases cônicas, ossos do carpo pequenos e irregulares, modificação do ângulo rádio-ulnar. Função articular anormal por espessamento e fibrose da cápsula articular, com limitação das grandes articulações que levam a uma postura curvada e dos dedos fazendo um aspecto de mão em garra. É comum ocorrer síndrome do túnel do carpo, como citado anteriormente, e/ou contraturas tipo Dupuytren (contratura em flexão dos dedos secundária à fibrose da fásia palmar)^{1,4,5}. A flexão de ombro é o movimento mais comprometido, a limitação à extensão do joelho e flexão do cotovelo vão se intensificando com a idade do paciente. A rigidez dessas três articulações prejudicam consideravelmente atividades como escovar os dentes e cabelos, alimentar-se e deambular. A força de garra foi igual a zero em vinte e três de vinte e seis pacientes com MPS tipo VI em um estudo, mas os movimentos de pinça ainda estavam presentes mesmo que em números muito abaixo do normal, em avaliação por dinamômetro¹⁷.

Manifestações abdominais

O abdome é protuberante e há hepatoesplenomegalia em até 50% dos pacientes, geralmente assintomática. É comum associação com hérnia umbilical e/ou inguinal. A diarreia além do comprometimento do sistema nervoso autônomo também pode ser secundária ao depósito intestinal^{1,4}.

Pele/tecido conjuntivo

A pele normalmente é espessa com hipertricose. A infiltração no tecido conjuntivo leva à fácies grosseira, mãos e pés aumentados, às vezes poupando os membros inferiores¹. O depósito de GAGs em face ocorre continuamente durante toda a vida².

Celulares/hematológicas

Em diversas células corporais ocorrem inclusões citoplasmáticas lisossomais, vistas como granulações metacromáticas. Podem ocorrer alterações de provas de coagulação, tendência à leucopenia e alterações em provas de função hepática¹.

Em um estudo foi realizada uma avaliação clínica, radiológica e bioquímica em nove pacientes com MPS tipo VI: seis desses apresentavam baixa estatura, dois apresentavam retardo mental, em cinco havia opacidade corneana, oito com hepatoesplenomegalia, sete com giba tóraco-lombar, seis com cardiopatia, todos com rigidez articular, hirsutismo, disostose múltipla e fásies grosseira. Destes, em oito foram achados GAGs na urina e em todos foi diagnosticado a deficiência enzimática da ARSB⁷.

Tratamento

No passado, as opções de tratamento eram limitadas, resultando em condutas paliativas frente às complicações, como apoio clínico e cirúrgico^{3,4}. Atualmente, o tratamento com transplante de células-tronco hematopoiéticas e terapia de reposição enzimática trazem uma nova esperança à perspectiva desses doentes⁴.

Há uma dificuldade em avaliar a eficácia de um tratamento para a MPS tipo VI, pois a identificação de marcadores clínicos, bioquímicos e de desempenho é um constante desafio. A excreção urinária dos GAGs tem sido o único biomarcador amplamente aceito para avaliar o seu depósito. Devido ao acometimento global da doença e sua heterogeneidade clínica, há uma dificuldade em aplicar testes padronizados para estudos nessa população, então são utilizadas como critério de avaliação atividades simples, como o ato de caminhar, de subir escadas, a função respiratória, o movimento articular, o teste para a força de pinça e garra e o monitoramento da saturação de oxigênio noturna³.

Uma alternativa para tentar corrigir os defeitos enzimáticos é o transplante de células hematopoiéticas (TCH), sendo esperado que a enzima produzida pelas células transplantadas seja absorvida pelas células deficientes. O resultado é a atenuação das alterações faciais e viscerais, melhora da função cardíaca, aumento da mobilidade articular e diminuição da progressão das alterações esqueléticas com melhora da obstrução das vias aéreas, com estudos avaliando a efetividade a longo prazo^{1,15}. Porém, a aplicação da técnica é limitada pela alta morbimortalidade, em torno de 10 a 20%, e pela

dificuldade de se encontrar doadores compatíveis, além de insucesso em 10 a 15% dos casos^{1,3}.

Geralmente ocorre melhora ou estabilização das manifestações cardíacas e caracteres faciais menos grosseiros após a aplicação da técnica. Embora as alterações esqueléticas persistam ou mesmo se agravem, costuma haver melhora na postura e mobilidade articular¹⁵.

Outra opção é a terapia de reposição enzimática (TRE), que consiste em administrar uma forma recombinante da enzima com a atividade deficiente semelhante a sua forma ativa¹, a galsulfase, que é considerada a primeira linha de tratamento atualmente⁴. Esta opção recente, aprovada em 2005 pelo FDA (Food and Drugs Administration), mostrou no seu ensaio clínico fase III melhora significativa na resistência no teste de doze minutos e redução da concentração de GAGs na urina com resultados semelhantes aos estudos fase I/II e II. A terapia também foi bem tolerada e com segurança favorável^{3,18-21}. No último estudo em que foram acompanhados os pacientes das fases clínicas em cinco anos, sustentou-se a diminuição da excreção de GAGs e na resistência houve uma melhoria progressiva²¹. Ainda não se sabe a efetividade do tratamento precoce em humanos, uma vez que estudos em crianças ainda estão em andamento e os estudos de tratamento desde o nascimento só serão possíveis com a implantação de uma triagem neonatal. Em modelo felino com o tratamento iniciado precocemente, as anormalidades no desenvolvimento ósseo, na patologia articular, no espessamento das válvulas cardíacas e na estrutura da cartilagem traqueal foram menos significativas. Os animais tratados desde o nascimento apresentavam anticorpos insignificantes em comparação aos tratados mais tardiamente, ou seja, a introdução precoce nos felinos mostrou maior tolerância imunológica e elevada eficácia da TRE³.

A dose recomendada da galsulfase é de 1mg/kg, administrada uma vez por semana, com infusão intravenosa de duração de quatro horas. Antes da administração deve-se avaliar o estado das vias aéreas e recomenda-se administração de anti-histamínico não sedativo, uma vez que o sedativo aumenta risco de apnéia, com ou sem antipiréticos de trinta a sessenta minutos antes da

infusão, para reduzir a incidência das reações adversas. No caso de reações graves pode ser necessário administração de corticosteróides doze a dezoito horas antes da infusão. É necessário disponibilizar oxigênio suplementar ou CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas) para os pacientes que os utilizam durante o sono⁴.

Nos ensaios clínicos, 30 dos 55 pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade durante a infusão, os sintomas se atenuaram ou desapareceram com o abrandamento ou interrupção da infusão e administração de anti-histamínicos adicionais, antipiréticos e ocasionalmente, corticóides. As infusões subsequentes foram administradas em um ritmo mais lento^{4,18-21}.

Em um relato, após um mês das infusões semanais na taxa de infusão recomendada, o paciente desenvolveu uma urticária generalizada, edema palpebral, estridor e dessaturação de oxigênio. Os sintomas resolveram com interrupção da infusão e corticosteróides. Só não havia os sintomas com pré-medicação com corticóide e anti-histamínico e infusão de 16 horas. Nos meses subsequentes a dose foi aumentada gradualmente até chegar ao protocolo recomendado. Após 13 meses constatou-se melhora da hepatomegalia, redução da excreção dos GAGs, melhora da amplitude dos movimentos e não havia vestígios da turvação na córnea¹⁰.

A terapia gênica para MPS tipo VI ainda está em estudo, sendo que trabalhos *in vitro* com vetores virais tiveram bons resultados, porém estudos utilizando o gato e o citomegalovírus como vetores não conseguiram expressão do gene *in vivo*¹.

Prognóstico

Os indivíduos afetados, geralmente tornam-se vinculados à cadeira de rodas ou acamados devido às deformidades ósseas, doença articular, doença cardíaca, cegueira ou compressão da medula espinhal. Os que apresentam doença rapidamente progressiva vão a óbito na adolescência ou no início da segunda década de vida, devido a infecções, complicações pós-operatórias ou doença cardiopulmonar. Indivíduos com progressão lenta da doença podem sobreviver até quarenta ou cinquenta anos. Apesar da doença geralmente não cursar com dé-

ficat cognitivo, as limitações físicas acabam interferindo na aprendizagem e desenvolvimento das habilidades motoras. Então progressivamente os pacientes sofrem diminuição da capacidade física e funcional, afetando o bem-estar e levando a uma vida útil encurtada⁴.

CONCLUSÃO

Apesar da mucopolissacaridose tipo VI ser uma doença rara, suas características clínicas são precoces e geralmente evidentes. Como o diagnóstico na maioria das vezes é tardio, suas complicações são graves, tornando-se então necessário o conhecimento da doença e os benefícios do seu tratamento para proporcionar a estes pacientes uma qualidade de vida o mais próximo possível da normalidade.

O manejo terapêutico a ser adotado deve ser individual e ainda necessita de tempo e análise para que seja estabelecido um padrão de conduta, com base na observação dos melhores resultados obtidos nos tratamentos adotados mais recentemente.

REFERÊNCIAS

1. Azevedo ACMM. Mucopolissacaridose tipo VI: Um estudo Clínico e Radiológico Visando a Identificação de Fatores Associados à Gravidade da Doença (Tese de Doutorado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007, 203p.
2. Mucopolissacaridoses: Manual de Orientações (endereço na internet). São Paulo: Escola Paulista de Medicina (última atualização: 08/2002; acessado em: 12/2010). Disponível em: <http://www.unifesp.br/centros/creim/downloads/gz-mps-apostila-2003.pdf>.
3. Harmatz P. Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:103-6. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1768> <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572008000200003>
4. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405-18. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-2184>
5. Paula AC, Bertola DR, Albano LMJ, Santos ACGM, Donato FJ, Oliveira LAN, et al. Achados radiológicos em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy). *Rev imagem* 2006;28:7-12.
6. Costa MI, Sabatini R, Pesquero JB, D'Almeida V, Martins AM, Soares VRX, et al. Família brasileira do nordeste apresentando co-ocorrência de MPS VI e Albinismo. Apresentado no 55º Congresso Brasileiro de Genética, 2009 Ago 30-Set 2. Águas de Lindóia, São Paulo, Brasil.

7. Albano LMJ, Sugayama SMM, Bertola DR, Andrade CEF, Utogawa CY, Puppi F, et al. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 2000;55:213-8.
8. Vieira T; Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What Happens From Birth to Biochemical Diagnosis? *Am J Med Genet.* 2008;146A:1741-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32320>
9. Borges MF, Tavares FS, Silva PCL, Oliveira ZAR, Ballarin MAS, Gomes RA, et al. Mucopolissacaridose Tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy): Avaliação Endócrina de Três Casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47:87-94.
10. 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:e714-7. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-0665>
11. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:1011-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-005-0112-z>
12. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12:87-92. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201044>
13. Garcia DT, Federhen A, Himus T, Silva RF, Giugliani R, Schwartz I. Mucopolissacaridoses I, II e VI: Estudo epidemiológico comparativo entre as Regiões Nordeste (NE), Sudeste (SE) e Sul (S) do Brasil. Apresentado no XVI Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul, 2008 Jul 27-29. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.
14. Turtelli CM. Manifestações Radiológicas da Mucopolissacaridose tipo VI. *Rev. Radiol. Bras* 2002;35:311-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842002000500013>
15. 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. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1005447232027>
16. Canêdo MGRR, Almeida LNF, Silva RG, Almeida RNF, Alessandri EF. Pseudoglaucoma em mucopolissacaridose tipo VI: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol* 2006;69:933-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492006000600026>
17. Cardoso-Santos, A, Azevedo AC, Fagundes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:130-5.
18. 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(5):574-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.03.018>
19. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. MPS VI Study Group. Clinical Study of Recombinant Human N-Acetylgalactosamine 4-Sulfatase (Maroteaux-Lamy Syndrome): Results After 48 Weeks in a Phase 2 Open-Label During Enzyme-Replacement Therapy of Mucopolysaccharidosis VI Direct Comparison of Measures of Endurance, Mobility, and Joint Function. *Pediatrics* 2005;115:e681-9. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-1023>
20. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC,

et al. MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006;148:533-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.12.014>

21. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Gen Metab* 2008;94:469-75.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.04.001>