

# MPS VI

Mucopolissacaridose VI



*Síndrome de  
Maroteaux-Lamy*

HOSPITAL DE  
CLÍNICAS



  
**UFRGS**  
UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL



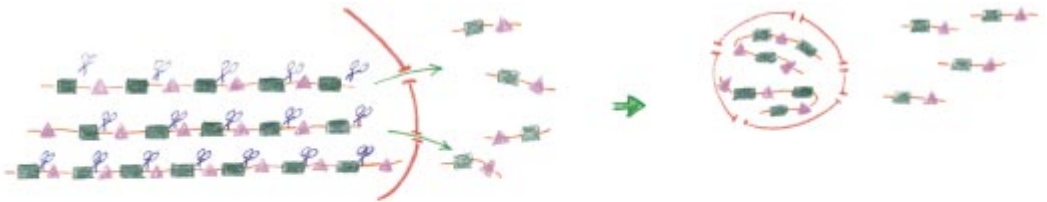
A síndrome de Maroteaux-Lamy, também conhecida como Mucopolissacaridose VI (MPS VI), é uma das MPSs mais raras no mundo, mas que parece ser freqüente no Brasil. Seu nome vem de dois médicos franceses, Dr. Maroteaux e Dr. Lamy, que primeiro descreveram esta condição em 1965.

A doença tem ampla variação na gravidade dos problemas que causa. É importante lembrar desta variação se você é pai ou mãe de uma criança recém diagnosticada. Este livreto descreve todos os problemas possíveis, o que não significa que o seu filho terá todos eles, ou que seja gravemente afetado por eles. Na verdade, alguns indivíduos têm poucos problemas físicos e são capazes de levar uma vida relativamente normal.

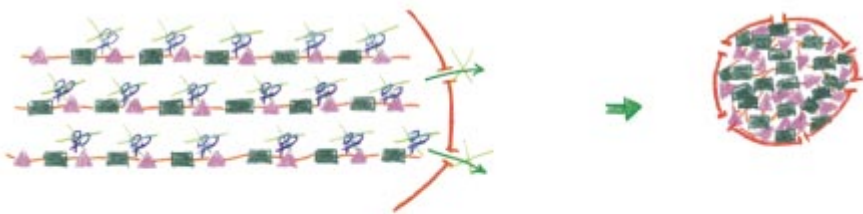
Até o momento, não existe cura para os indivíduos afetados por MPS VI, mas existem maneiras de lidar com os desafios que eles terão e ajudá-los a ter uma boa qualidade de vida. O transplante de medula óssea (TMO) tem sido usado com sucesso no tratamento da MPS VI em alguns pacientes. Outro tratamento para esta doença, a terapia de reposição enzimática (TRE), está atualmente sendo estudado. Os cientistas que estudam esta doença continuam a procurar maneiras melhores e mais efetivas de tratá-la.

## O que causa a MPS VI?

As pessoas com MPS VI têm uma anormalidade em uma enzima específica chamada de arilsulfatase B, que é essencial na quebra do glicosaminoglicano (GAG) dermatan sulfato. Esta anormalidade pode ser a falta da enzima, a sua produção em quantidades muito baixas ou ainda a produção de uma enzima que não é capaz de executar a sua função. Com isso o dermatan sulfato que não foi completamente quebrado fica depositado dentro das células do corpo e se acumula, causando dano progressivo.



Os GAGs são normalmente quebrados pela enzima arilsulfatase B. Desta maneira, não se acumulam dentro dos lisossomos (organelas localizadas dentro das células)



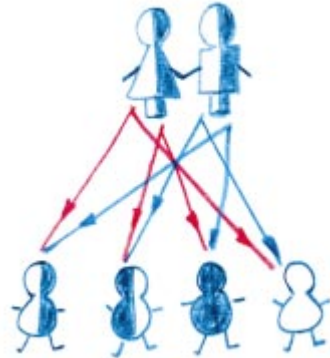
Quando falta a enzima arilsulfatase B, os GAGs não são quebrados. Conseqüentemente, a maioria deles não consegue sair de dentro dos lisossomos, causando acúmulo. Por isso, os lisossomos ficam cheios de GAGs.

## A MPS VI é comum?

Sabe-se que esta não é uma síndrome comum. As estimativas de sua incidência variam entre 1 em cada 88.222 a 1 em cada 1.298.469 recém-nascidos. Mas não existem dados disponíveis sobre a sua incidência no Brasil.

## Como a MPS VI é herdada?

A MPS VI é herdada de maneira autossômica recessiva. Isso significa que um casal normal que já teve um filho afetado tem uma chance de um em quatro de ter um outro filho com o mesmo problema.



Os pais são normais mas portadores da alteração genética que causa MPS VI. O casal tem uma chance de 1:4 ou 25% de ter um bebê, menino ou menina, afetado.



## Diagnóstico pré-natal

Se você já tem uma criança com MPS VI, é possível a realização de testes numa próxima gravidez para descobrir se o bebê também será afetado. É importante, nestes casos, consultar o médico precocemente na gestação se você deseja realizar estes testes.

A mulher grávida que já teve um filho com MPS VI pode fazer testes que mostram se o bebê que ela está esperando será afetado ou não.

# *Manifestações Clínicas da MPS VI*

## *Crescimento*

O crescimento em altura é geralmente bem menor que o normal, mas varia de acordo com a gravidade da doença. Os indivíduos com a forma mais grave da MPS VI podem não crescer mais do que 1 metro. Adultos com uma forma mais leve da síndrome de Maroteaux-Lamy serão geralmente mais baixos que o normal, atingindo uma altura de 90cm a 1,50m.

## *Inteligência*

A inteligência não costuma ser afetada na MPS VI.

## *Aparência física*

Os indivíduos com MPS VI se parecem muito uns com os outros. A cabeça parece ser grande, o pescoço é curto, as bochechas são rosadas, o nariz é largo com as narinas largas. Os ombros são estreitos e a barriga pode se tornar saliente. Os pêlos do corpo são mais grosseiros e abundantes, e as sobrancelhas são grossas. A pele pode se tornar mais espessa e menos elástica que o usual.

## **Problemas de nariz, garganta, peito e ouvido**

### **• Garganta**

As amígdalas e adenóides freqüentemente estão aumentadas e podem bloquear parcialmente a via aérea. O pescoço geralmente é curto, contribuindo para os problemas de respiração. A traquéia, além de se tornar mais estreita pelo depósito de mucopolissacarídeos, pode ser menos rígida que o habitual.

### **• Peito**

O formato do peito é freqüentemente anormal e a junção entre as costelas e o esterno não é tão flexível. O peito fica rígido e não consegue se mover livremente a fim de permitir que um grande volume de ar entre nos pulmões. O músculo que fica na base do peito (diafragma) é empurrado para cima por causa do aumento do fígado e do baço, e acaba reduzindo o espaço dos pulmões. Os pacientes com MPS VI, em conseqüência, apresentam uma maior freqüência de pneumonias (infecção dos pulmões).

A drenagem postural pode ajudar a limpar as secreções dos pulmões. Este tipo de tratamento deve ser orientado pelo fisioterapeuta.

### **• Dificuldades para respirar**

Muitos indivíduos com MPS VI respiram de maneira barulhenta mesmo quando



O fígado e o baço aumentados pressionam os pulmões e o coração. A mucosa espessada do nariz e da garganta, e o crescimento anormal dos ossos, podem dificultar a passagem de ar aos pulmões. Tudo isso aumenta as chances de desenvolvimento de infecções como otite e sinusite.

não estão com alguma infecção respiratória. Durante a noite, podem ficar agitados e roncar. Às vezes, podem parar de respirar por curtos períodos durante o sono (apnéia do sono). Se isto estiver acontecendo, o nível de oxigênio no sangue da criança pode baixar durante o sono e causar, a médio ou longo prazo, problemas de coração. Dependendo do caso, pode ser necessária a realização de polissonografia (estudo do sono). A apnéia do sono pode ser tratada de várias maneiras: em alguns pacientes, a remoção das amígdalas e adenóides (as adenóides podem voltar a crescer) é suficiente; em outros, é necessário o uso de oxigênio durante a noite (através de equipamentos especiais chamados CPAP e BiPAP) ou traqueostomia.

### • *O tratamento de infecções respiratórias*

Os remédios podem afetar as pessoas com MPS VI de maneira diferente, então é essencial que se consulte um médico, em vez de usar medicações por conta própria (A AUTO-MEDICAÇÃO DEVE SER EVITADA!). Xaropes para controlar a produção de muco não costumam ajudar. Os anti-histamínicos (anti-alérgicos) podem secar o muco, tornando-o mais espesso e mais difícil de remover. Os descongestionantes nasais geralmente contêm estimulantes que podem aumentar a pressão arterial e estreitar os vasos sanguíneos, o que é indesejável para pacientes com MPS. Remédios para tosse ou drogas que são muito sedativas podem piorar a apnéia do sono, pois deprimem o tono muscular e a respiração.

Apesar da maioria dos indivíduos que ficam gripados não precisarem de antibióticos, indivíduos com MPS VI podem acabar desenvolvendo uma infecção bacteriana secundária à gripe, como sinusites e otites. Estas infecções devem ser tratadas com antibióticos. A drenagem dos seios da face e do ouvido médio é comprometida, tornando difícil a cura das infecções. Assim, é comum que as infecções melhorem com os antibióticos e recorram imediatamente após o término do curso de antibiótico. Em alguns indivíduos com infecções de ouvido recorrentes, pode-se usar antibióticos cronicamente. Tubos de ventilação podem ser usados para melhorar a drenagem do ouvido e acelerar a resolução de infecções. É importante consultar um otorrinolaringologista com experiência em MPS para determinar qual o melhor tubo a ser utilizado.

Muitas pessoas com MPS VI se tornam resistentes aos antibióticos ou adquirem

infecções resistentes. O seu médico pode prescrever outros antibióticos para ajudar a manejar este problema. Apesar do uso exagerado de antibióticos não ser aconselhado, a maioria das pessoas com MPS precisará de antibiótico para o tratamento das várias infecções que desenvolvem.

## *Boca*

As pessoas com MPS VI geralmente têm lábios grossos e língua aumentada. As gengivas também são mais grossas. Os dentes são espaçados, com esmalte frágil. É importante que os dentes sejam bem cuidados, já que a cárie dentária pode ser uma causa de dor. Limpar a boca com uma pequena esponja num palito, molhada em solução bucal, ajudará a manter a boca fresca e a evitar o mau hálito. Mesmo com ótimos cuidados dentários, um abscesso ao redor de um dente pode se desenvolver devido à formação anormal do dente. Irritabilidade, choro e agitação podem às vezes ser o único sinal de um dente infectado num indivíduo gravemente afetado.

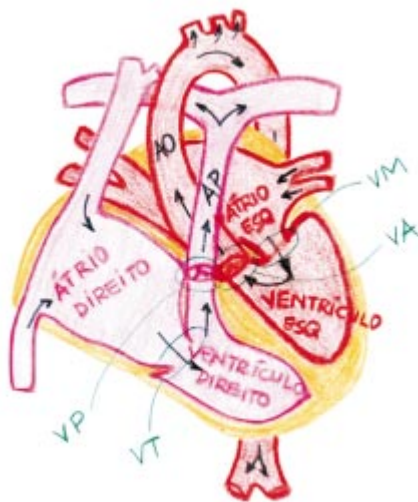
Se um indivíduo com MPS VI tem um problema cardíaco, pode ser necessário o uso de antibióticos antes de determinados tratamentos dentários. Isto porque algumas bactérias da boca podem entrar na corrente sanguínea e causar uma infecção na válvula cardíaca anormal (endocardite bacteriana). Se os dentes precisarem ser removidos com o uso de anestésico geral, isto deverá ser feito num hospital, sob os cuidados de um anestesista e de um dentista experientes.

## *Coração*

A doença cardíaca pode ocorrer na MPS VI, mas pode somente vir a se desenvolver e a causar problemas mais tarde na vida do indivíduo. Medicções estão disponíveis para ajudar a manejar os problemas cardíacos que ocorrem na MPS VI. A cardiomiopatia (músculo cardíaco fraco) e a endocardiofibroelastose (coração duro) são doenças que podem ocorrer ocasionalmente em indivíduos com a forma grave da MPS VI. Alguns indivíduos com MPS VI podem desenvolver insuficiência cardíaca e ter

problemas com as válvulas aórtica e mitral. Eles podem ter uma doença cardíaca lenta e progressiva por vários anos sem efeitos clínicos aparentes. Se a doença piorar, uma cirurgia pode ser necessária para substituir as válvulas danificadas.

Como os problemas cardíacos são frequentes na MPS VI, todos os indivíduos com esta doença devem, periodicamente, medir a sua pressão e fazer exames chamados ecocardiograma e eletrocardiograma. Estes exames permitem a detecção de algum novo problema e o acompanhamento de lesões já existentes no coração. Eles não são dolorosos. O ecocardiograma é semelhante à ultra-sonografia realizada em mulheres grávidas.

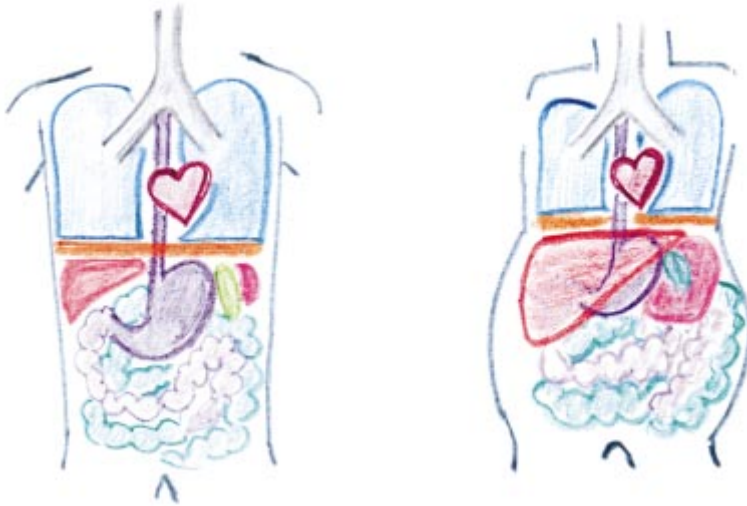


AO - AORTA  
AP - ARTÉRIA PULMONARI  
VP - VÁLVULA PULMONARI  
VT - VÁLVULA TRICÚSPIDE  
VM - VÁLVULA MITRAL  
VA - VÁLVULA AÓRTICA

**O coração e suas estruturas.**

## *Fígado e baço*

Na maioria dos indivíduos com MPS VI, o baço e o fígado ficam aumentados pelo acúmulo de GAGs (o que se denomina hepatoesplenomegalia). O fígado grande não costuma causar problemas, mas pode interferir com a alimentação e a respiração.



O fígado aumentado (hepatomegalia) e o baço aumentado (esplenomegalia) podem dificultar a alimentação e a respiração.

## *Abdômen e hérnias*

Nas pessoas com MPS VI, o abdômen se projeta para a frente por causa da postura, da fraqueza dos músculos e do aumento do fígado e baço. Frequentemente, os pacientes apresentam hérnia no umbigo (hérnia umbilical) ou na virilha (hérnia inguinal). As hérnias inguinais devem ser reparadas com uma cirurgia, mas às vezes tornam a aparecer. As hérnias umbilicais não costumam ser tratadas, a não ser em situações especiais.

## *Problemas intestinais*

A constipação pode se tornar um problema conforme a criança vai crescendo. Se o aumento de fibras na dieta não adiantar ou não for possível, o médico poderá prescrever um laxativo ou um enema (lavagem).

## *Ossos e articulações*

As pessoas com MPS VI tendem a ter problemas importantes na formação e no crescimento dos ossos. As alterações ósseas típicas das MPS<sub>s</sub> são chamadas coletivamente de disostose múltipla. Elas também podem causar problemas neurológicos se os nervos forem comprimidos pelos ossos.

### *• Coluna*

Os indivíduos com MPS VI frequentemente têm vértebras com formato alterado, o que influi na sua estabilidade. Uma ou duas vértebras do meio da coluna podem ser menores e ficar posicionadas um pouco mais para trás que as demais. Este desvio para trás das vértebras pode causar o desenvolvimento de uma curva angular (cifose ou corcunda), mas não costuma precisar de tratamento.

### *• Pescoço*

Os ossos que estabilizam a conexão entre a cabeça e o pescoço podem ser malformados, fazendo com que o pescoço fique instável. Uma cirurgia de fusão pode ser necessária para conectar os ossos uns aos outros e dar maior estabilidade.

### *• Escoliose*

A curvatura anormal da coluna, ou escoliose, também pode ocorrer. Se for grave, pode precisar de intervenção cirúrgica.

### *• Articulações*

A rigidez de articulações é comum em todas as formas de MPS e o espectro

máximo de movimento de todas as juntas pode estar limitado. Mais tarde na vida do indivíduo, a rigidez de articulações pode causar dor, que pode ser aliviada com o calor e analgésicos usuais. O movimento limitado nos ombros e braços pode tornar difícil o ato de se vestir.

- *Mãos*

As mãos são curtas e largas. Os dedos gradualmente vão ficando encurvados, limitando o movimento das articulações.



Mãos com restrições e deformidades articulares.

- *Pernas e pés*

Muitas pessoas com MPS VI ficam em pé e caminham com os joelhos e os quadris flexionados. Isto, combinado com um tendão de Aquiles encurtado, pode levá-los a andar na ponta dos pés. Os joelhos geralmente são para dentro, mas isto costuma não precisar de tratamento. Se o problema nos joelhos for grave, pode-se realizar uma cirurgia nos ossos da tíbia, mas isto não é comum na MPS VI. Os pés são largos e podem ser rígidos, com os dedos dobrados para baixo, assim como as mãos.

## *Pele*

As pessoas com MPS VI tendem a ter a pele espessa e dura, tornando difícil a

coleta de sangue e a colocação de cateteres intravenosos. Excesso de pêlos no rosto e nas costas é comum em algumas pessoas com MPS VI. Transpiração excessiva e pés e mãos frios também são problemas comuns e estão possivelmente relacionados aos mecanismos que controlam a regulação da temperatura. Mãos ou pés que ficam periodicamente azuis ou frios merecem uma consulta médica, para melhor avaliação e verificação da gravidade do caso, decidindo, assim, a melhor providência a ser tomada.

## ***Problemas neurológicos***

### ***• Cérebro***

Uma das funções do líquido cerebrospinal (líquor), líquido que circula ao redor do cérebro e da medula espinhal, é protegê-los de impactos durante a movimentação do corpo. Em algumas pessoas com MPS VI, a circulação do líquido pode, lentamente (em meses ou anos), se tornar bloqueada. O bloqueio (hidrocefalia comunicante) causa um aumento da pressão dentro da cabeça, o que pode pressionar o cérebro, causando dores de cabeça e atraso de desenvolvimento. Se houver suspeita de hidrocefalia, deve-se realizar um exame de imagem do cérebro (tomografia computadorizada ou ressonância magnética). Uma punção lombar com medida da pressão é outra maneira de avaliar a existência de



O líquido circula ao redor do cérebro e da medula espinhal. Quando o líquido se acumula causa a hidrocefalia. Pode haver compressão da medula espinhal por depósitos de GAGs.

hidrocefalia. Se o médico confirmar que a criança tem hidrocefalia comunicante, esta pode ser tratada através da inserção de um tubo fino que drenará o líquido da cabeça para o abdômen (derivação ventrículo-peritoneal ou DVP). A DVP tem uma válvula sensível à pressão, que permite que o líquido seja drenado para o abdômen quando a pressão ao redor do cérebro se tornar muito elevada. A hidrocefalia comunicante ocorre mais comumente em crianças com MPS VI grave.

### • *Olhos*

A janela circular da frente do olho (córnea) se torna nublada (opacificação de córnea) devido ao acúmulo de GAGs nas suas camadas transparentes. Alguns indivíduos com MPS VI não conseguem tolerar luzes fortes, uma vez que a opacificação causa refração desigual da luz. O uso de bonés com visores ou óculos escuros pode ajudar. Se a opacificação da córnea for muito grave, ela pode reduzir a visão, especialmente na penumbra. Muitas pessoas com MPS VI devem ser submetidas a transplante de córnea, geralmente resultando em melhora da visão.

Outros problemas que podem ocorrer são as alterações na retina e o glaucoma (aumento da pressão do olho), os quais devem ser pesquisados durante a avaliação oftalmológica. O depósito na retina pode resultar em perda da visão periférica e cegueira noturna. O indivíduo com cegueira noturna pode não querer caminhar numa área escura à noite ou, então, ficar com medo quando acorda durante a noite.



olho normal



olho com opacificação  
de córnea

## • *Ouvidos*

Algum grau de surdez é comum nos portadores de MPS VI. A surdez pode ser condutiva, sensorial ou mista (condutiva e sensorial) e pode piorar com infecções de ouvido freqüentes. É importante que os indivíduos com MPS VI tenham a sua audição monitorizada regularmente, de modo que os eventuais problemas possam ser identificados e tratados precocemente, sem que o seu aprendizado e comunicação fiquem comprometidos.

### • *Surdez condutiva*

O acúmulo de líquido no ouvido médio acaba prejudicando a audição do indivíduo (surdez condutiva). Se for possível o uso de um anestésico comum, pode-se fazer uma pequena incisão no tímpano (miringotomia) para remover o fluido por sucção. Pode-se, então, inserir um pequeno tubo de ventilação para manter o buraco aberto e permitir a entrada de ar. Estes tubos podem facilmente cair. Se isto acontecer, o otorrinolaringologista poderá usar tubos especiais, que costumam ficar no lugar por mais tempo. Espera-se que, uma vez que o tubo de ventilação esteja no lugar, o fluido drene e a audição melhore.

### • *Surdez neurosensorial*

Na maioria dos casos, a causa da surdez neurosensorial é o dano às minúsculas células do ouvido interno. Ela pode acompanhar a surdez condutiva; neste caso, podemos chamá-la de surdez mista. A surdez neurosensorial pode ser manejada através da colocação de aparelhos de audição.

### • *Síndrome do túnel do carpo e outros encarceramentos ou compressões nervosas*

As pessoas com MPS VI às vezes sentem dor e perda da sensibilidade na ponta dos dedos. Estes sintomas são secundários à síndrome do túnel do carpo. O punho ou carpo consiste de oito pequenos ossos conhecidos como ossos do carpo, que se juntam através de bandas fibrosas chamadas de ligamentos. Alguns nervos, para alcançar a mão, têm que passar pelo punho através do espaço entre os ossos do carpo e os ligamentos (túnel do carpo). O espessamento dos ligamentos, causado pelo acúmulo de GAGs, pressiona os nervos, e isto pode causar dano irreversível ao nervo. O dano nervoso irá fazer

com que o músculo da base do polegar fique atrofiado, tornando difícil para uma criança fazer a oposição do polegar e conseguir segurar alguma coisa. Mesmo que a criança não reclame de dor, a síndrome do túnel do carpo pode ser grave. Se a criança parece ter dor nas mãos, especialmente à noite, é útil fazer um teste chamado de eletromiografia. Este exame mostrará se a síndrome do túnel do carpo é a causa do problema. Se a criança tem qualquer fraqueza na mão ou tem uma massa muscular diminuída na base do polegar, então solicite o exame ao seu médico. A maioria dos indivíduos afetados pela MPS não apresentam os sintomas clássicos da síndrome do túnel do carpo, mesmo com dano nervoso grave.

Um tipo semelhante de compressão nervosa pode ocorrer em outras partes do corpo, causando dor ou fraqueza localizadas.

## *Tratamento e Manejo*

### *Dieta*

Não existe evidência científica de que dietas específicas tenham efeitos positivos na MPS VI. Alguns pais, entretanto, referem que problemas como excesso de muco, diarreia ou hiperatividade podem aliviar com a redução da ingestão de leite, de derivados do leite e açúcar e de alimentos com muitos aditivos e corantes. Para que isto seja feito, é aconselhável a consulta prévia com um nutricionista, pois a nova dieta deve ser adequada à idade e conter todos os nutrientes essenciais para o crescimento e desenvolvimento. É importante notar que não existe uma dieta que previna o acúmulo de GAGs, pois eles são, na verdade, produzidos pelo próprio corpo. Então, reduzir o consumo de açúcar ou outros componentes da dieta não reduz o acúmulo de GAGs.

## *Fisioterapia*

A rigidez de articulações (juntas) é uma característica comum da MPS VI que causa limitação da movimentação articular. Exercícios que trabalhem com o espectro de movimento (extensão e flexão passivas dos membros) podem trazer alguns benefícios na preservação da função das juntas e devem ser iniciados precocemente. Exercícios que causem dor devem ser evitados. Se uma limitação significativa já existe, não se conseguirá aumentar o espectro do movimento, mas uma limitação maior poderá ser minimizada. Os indivíduos com MPS VI devem ser ativos, pois isto auxilia na manutenção da função das articulações e da sua saúde em geral. O médico e o fisioterapeuta podem sugerir maneiras de se conseguir isto através de uma combinação de atividades diárias e exercícios passivos que trabalhem com o espectro de movimento.

## *Anestésicos*

Anestesiari um indivíduo com MPS VI exige habilidade; o médico responsável por este procedimento deve ser um anestesista experiente. O ideal é que seja feita, antes de qualquer cirurgia, uma avaliação pré-anestésica. Entretanto, às vezes, são necessárias cirurgias de emergência. Neste caso, é melhor você ter certeza de que o anestesista sabe que podem ocorrer problemas durante a intubação (colocação do tubo de respiração) dos pacientes com MPS VI. A via aérea pode ser muito pequena, exigindo um tubo endotraqueal muito pequeno. A colocação do tubo pode ser difícil, podendo ser necessário o uso de um broncoscópio flexível. Ainda, por causa da instabilidade das vértebras do pescoço, deve ser evitada a hiperextensão da nuca. A retirada do tubo de respiração após o término da cirurgia também pode ser difícil em alguns indivíduos.

## *Educação*

As crianças com MPS VI costumam ter inteligência normal não necessitando, portanto, de escolas especiais.

## *Tratamentos específicos para a MPS VI*

### *• Transplante de Fibroblastos*

Embora venha sendo praticado por alguns grupos com o objetivo de introduzir nos pacientes células com capacidade de produzir a enzima deficiente, não existem até agora evidências de que este tipo de tratamento traga algum benefício aos pacientes com MPS VI.

### *• Transplante de Medula Óssea (TMO)*

Poucos pacientes com MPS VI realizaram TMO, e os resultados são controversos. Portanto, é importante que você converse com o seu médico a respeito e considere potenciais riscos e as possíveis vantagens deste tratamento. Algumas crianças com MPS VI se beneficiaram do TMO.

### *• Terapia de Reposição Enzimática (TRE)*

Um ensaio clínico envolvendo terapia de reposição enzimática em pacientes com MPS VI está sendo realizado. Os seus resultados definitivos não estão disponíveis, mas há bons indicativos da eficácia e segurança do medicamento testado.

### *• Terapia Gênica*

Os estudos de terapia gênica para MPS VI ainda estão em fase inicial, tendo sido realizados apenas em animais.

**Este material foi elaborado pela Equipe de Mucopolissacaridoses do SGM-HCPA, adaptado (com autorização) do original em inglês produzido pela MPS Society (EUA).**

**Serviço de Genética Médica**  
**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**  
 Rua Ramiro Barcelos, 2350  
 90035-903 Porto Alegre, RS - Brasil  
 Tel: (51) 2101.8011 / Fax: (51) 2101.8010  
 e-mail: l-genetica@hcpa.ufrgs.br

**Centro Colaborador da**  
**Organização Mundial de Saúde para**  
**o Desenvolvimento de Serviços de**  
**Genética Médica da América Latina**

HOSPITAL DE  
 CLÍNICAS



**Ilustrações: Maria Verónica Muñoz Rojas**

**Apoio:**



**Distribuição gratuita - Venda proibida**

**Patrocínio:**



**genzyme**  
 DO BRASIL

**0800 77 123 73**

**[www.genzyme.com.br](http://www.genzyme.com.br)**