

# Manifestações clínicas na Mucopolissacaridose do tipo II grave: Relato de Caso

*Clinical manifestations in severe Mucopolysaccharidosis type II: A Case Report*

*Elaine Cristina Pereira<sup>1</sup>, Diana Guilherme Sacomani<sup>1</sup>, Anna Amélia Pereira da Motta<sup>2</sup>*

## RESUMO

**Introdução.** A Mucopolissacaridose do tipo II é uma síndrome genética que leva a disfunção enzimática que causa depósitos de glicosaminoglicanos em diversas partes do corpo. Esse depósito pode comprometer o desenvolvimento normal da criança e levar a complicações musculoesqueléticas, cardíacas, respiratórias e neurológicas. O tratamento para essa síndrome é basicamente sintomático e atualmente utiliza-se a terapia de reposição enzimática. O objetivo do estudo foi avaliar as alterações musculoesqueléticas, respiratórias e neurológicas encontradas no paciente que está em estágio avançado da doença. **Método.** Para realizar a avaliação foi utilizada escala de *Ashworth* modificada, goniometria, coletado sinais vitais e antropométricos além da realização da ventilmotria e do registro de imagens. **Resultados.** Os achados mais evidentes mostram alterações antropométricas, deformidades ósseas, diminuição do tônus muscular, volume corrente reduzido. **Conclusão.** Os registros encontrados se assemelham com o que descreve a literatura atual, um diagnóstico e tratamento precoce talvez possam minimizar os comprometimentos causados pela doença.

**Unitermos.** Mucopolissacaridose II, Fisioterapia, Anormalidades do Sistema Respiratório, Déficits Neurológicos.

**Citação.** Pereira EC, Sacomani DG, Motta AAP. Manifestações clínicas na Mucopolissacaridose do tipo II grave: Relato de Caso.

## ABSTRACT

**Introduction.** Mucopolysaccharidosis type II syndrome is a genetic disorder that leads to enzyme that causes deposits of glycosaminoglycans in various parts of the body. This deposit can compromise the normal development of the child and lead to musculoskeletal complications, cardiac, respiratory and neurological. The treatment for this syndrome is largely symptomatic and currently uses an enzyme replacement therapy. The study aimed to evaluate the changes musculoskeletal, respiratory and neurological found in the patient who is in advanced stage of disease. **Method.** To perform the evaluation was used the *Ashworth* scale, goniometry, collected vital signs and anthropometric besides conducting respirometry and record images. **Results.** The findings show more obvious changes anthropometric, bone deformities, decreased muscle tone, reduced tidal volume. **Conclusion.** The records found are similar to what describes current literature, an early diagnosis and treatment may be able to minimize the impairments caused disease.

**Keywords.** Mucopolysaccharidosis II, Physical Therapy, Respiratory System Abnormalities, Neurological Manifestations.

**Citation.** Pereira EC, Sacomani DG, Motta AAP. Clinical manifestations in severe Mucopolysaccharidosis type II: A Case Report.

### Endereço para correspondência:

Anna Amélia Pereira da Motta  
Universidade Federal de São Paulo,  
Departamento de Medicina, Clínica Médica.  
Rua Pedro de Toledo, 720, 2º Andar. Vila Clementino  
CEP 04023-900, São Paulo-SP, Brasil.

**Trabalho realizado na UNIFESP, Hospital São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.**

1. Fisioterapeutas, Especializadas em Fisioterapia Clínica Médica pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo-SP, Brasil.

2. Fisioterapeuta, Especialista, Preceptora da Especialização de Fisioterapia em Clínica Médica pela UNIFESP, São Paulo-SP, Brasil.

Relato de Caso

Recebido em: 31/05/10

Aceito em: 04/03/11

Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo de doenças caracterizadas por deficiência enzimática que leva ao acúmulo de mucopolissacarídeos nos lisossomos dos tecidos, estes acabam se tornando presentes na excreção da urina. Ao nascimento a criança apresenta-se fenotipicamente normal, mas com a progressão dos acúmulos podem ocorrer alterações sistêmicas importantes durante o desenvolvimento<sup>1</sup>.

No momento a classificação mais utilizada é a qual divide as MPSs em sete subtipos baseados em achados clínicos e testes laboratoriais<sup>2</sup>.

O primeiro relato sobre mucopolissacaridose do tipo II (MPS II) foi feito por Charles Hunter em 1917, o qual caracterizou alguns sinais e sintomas específicos desse tipo de MPS<sup>3</sup>.

Mucopolissacaridose do tipo II (MPS II) ou síndrome de Hunter é uma doença genética de herança recessiva ligada ao x, em que ocorre uma disfunção na atividade da enzima iduronato-2-sulfatase (IDS) que realiza o catabolismo de dois glicosaminoglicanos (GAGs) ou também chamados de mucopolissacarídeos, o sulfato de heparan e sulfato de dermatan<sup>4</sup>.

A maior parte das pessoas acometidas é do sexo masculino, mas também há relatos de ocorrência no sexo feminino, porém em mulheres é raro e caracterizado ou por uma translocação anormal ou uma inativação não aleatória do cromossomo X<sup>5</sup>.

A incidência estimada da MPS II varia entre 1:76.000 e 1:320.000 em meninos nascidos vivos<sup>6</sup>. Dentre as MPS, a do tipo II é a mais frequente no Brasil. Um estudo sobre a incidência de MPS II no Brasil classifica a doença de forma regional, a qual totaliza 86 casos registrados no país que são subdivididos em regiões, mostrando 39 casos no sudeste, 23 no nordeste, 19 no sul, 3 no norte e 2 no centro oeste<sup>7</sup>.

Para diagnosticar a doença é feito um exame de urina no qual se mede a presença de GAGs, para especificar o tipo de MPS mede-se a atividade enzimática específica no sangue, em leucócitos ou em fibroblastos da pele. No período pré-natal também é possível realizar o diagnóstico através da mensuração da atividade enzimática da IDS nos tecidos do vilo coriônico ou no líquido amniótico.

O acometimento causado pela MPS II varia desde

leve até grave podendo haver também forma intermediária, sendo que a diferenciação está relacionada ao comprometimento cognitivo entre as mesmas. As alterações músculo - esqueléticas cardíacas e respiratórias são as mais comuns e podem ser encontrados em todas as formas<sup>4</sup>.

O tratamento para MPS II é sintomático e de suporte, há relatos da utilização de corticóides e de transplante de medula óssea, porém hoje em dia o mais comum é a reposição enzimática na qual a criança recebe as enzimas que deficitárias do organismo, esse tratamento é feito semanalmente e com a monitoração dos sinais vitais. O objetivo do trabalho foi realizar uma avaliação musculoesquelética, respiratória e neurológica no paciente que está em estágio avançado da doença.

## MÉTODO

### Relato do Caso

Paciente BF, do sexo masculino, 15 anos, nasceu em 11/09/1993. A criança apresentou anartria e déficit auditivo. Realizou cirurgia para correção de adenóide, tonsila palatina e ouvido médio. Aos três anos iniciou acompanhamento com geneticista e apenas com sete apresentou exame positivo que diagnosticasse a MPS. Aos dez anos foi diagnosticado o subtipo II através do exame que mensura atividade enzimática no sangue. Até os 12 anos, a criança ainda realizava tarefas independentemente, como andar, correr e brincar, apesar de ter atraso mental, anartria e deficiência auditiva. Nessa idade apresentou um quadro de hidrocefalia e evoluiu com déficit motor até cessar a deambulação e mostrar-se dependente para qualquer atividade de vida diária. A partir dos 13 anos apresentou apnéia do sono e começou a utilizar ventilação mecânica não invasiva para dormir. A criança teve várias internações hospitalares. Em 2007, iniciou terapia de reposição enzimática semanalmente. Esse tratamento consiste na reposição das enzimas deficitárias do paciente o qual deve estar monitorado e se caso apresentar alguma reação adversa como, por exemplo, febre, o tratamento deve ser interrompido. Na última internação, em janeiro de 2009, apresentou diversas crises convulsivas que levaram a necessidade da realização de traqueostomia. Utilizou ventilação mecânica invasiva, apresentou perfurações recorrentes do cuff interno da cânula traqueal e realizou gastrostomia, contudo durante esses procedi-

mentos apresentou duas paradas cardiorrespiratórias. Faz uso de oxigênio (O<sub>2</sub>) e dos seguintes medicamentos: Butilbrometo de Escopolamina, Amitripitilina, Fenitoina, Ácido Valproico, Topiramato, Oxcarbazepina, Maleato de Levomepromazina, Omeprazol, Lactulose, Diazepan e Midazolam (estes dois últimos apenas quando apresenta crises convulsivas).

Durante a internação foi feita avaliação completa do paciente onde foram colhidos valores de pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, saturação de O<sub>2</sub> (com nebulização de O<sub>2</sub> a 5L/min.), temperatura corpórea, ausculta pulmonar, perímetro cefálico, peso corporal, altura e ventilometria (repetida três vezes e considerado o maior valor obtido). Foi também utilizado um goniômetro para avaliar a amplitude de movimento, a escala de *Ashworth* modificada, para classificação do tônus muscular<sup>8,9</sup>. Foram registradas algumas imagens fotográficas do paciente e uma radiografia ântero-posterior (AP) de tórax, realizada no dia da avaliação.

Todas as avaliações descritas acima foram feitas no dia 25/05/2009 e realizadas por duas pessoas na qual uma colheu os dados e a outra os registrou.

A responsável legal pelo paciente assinou um termo de consentimento livre e esclarecido permitindo a coleta dos dados e o registro das imagens. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) com protocolo 2083/09.

## RESULTADOS

Na avaliação dos sinais vitais o paciente apresentou pressão arterial de 93x60mmHg, frequência cardíaca de 90 batimentos por minuto, temperatura corpórea de 36,8°, frequência respiratória de 16 incursões por minuto, saturação de oxigênio por oximetria de pulso igual a 92%. As medidas antropométricas como estatura foi igual a 1,20m, peso de 26Kg com Índice de Massa Corpórea de

18,05, sendo 19,9 o ideal para a idade<sup>10</sup>, apresentou um perímetro cefálico de 53,2cm, o normal para idade é de aproximadamente 45cm<sup>11</sup>. A ventilometria mostrou um volume corrente de 102ml, frequência respiratória igual a 17 incursões por minuto, e volume minuto de 1,734l/min, sendo o normal 5-8 ml/Kg<sup>12,13</sup>.

Os sinais vitais e físicos colhidos, mostram um quadro de hidrocefalia, desnutrição e uma diminuição de estatura corporal, mostra também valor de volume corrente e volume minuto abaixo do normal.

No exame físico o paciente apresentou sinais clássicos da MPS II como traços labiais grosseiros e hirsutismo, dentição imperfeita, hérnia umbilical e lesão papular, mãos em garra, desalinhamento ósseo evidenciando um desvio ulnar em mão direita e pés equinos como mostra a Figura 1a, b, c, d, e, respectivamente.

A Figura 2 mostra a radiografia de tórax AP realizada no dia da avaliação com paciente em decúbito dorsal no leito, apresenta infiltrados em base direita e alteração óssea das costelas evidenciando um formato de remo.

Na Tabela 1 estão registradas as medidas de amplitude de movimento passiva dos membros superiores (MSs) e membros inferiores (MIs) encontradas e os valores de variação normal. Observa-se um aumento na ADM de extensão de ombro direito e esquerdo e também um aumento de flexão plantar bilateral. Há evidência de uma redução importante na ADM global. Os valores menores que a metade do valor máximo está colocada em itálico.

A avaliação de tônus muscular foi realizada nas articulações do quadril e cotovelo e o resultado obtido foi igual bilateralmente para cada articulação avaliada como mostra a Tabela 2.

## DISCUSSÃO

A maioria dos artigos encontrados na literatura sobre MPS II são relatos de caso que descrevem as alterações causadas pela doença. O nosso estudo apesar de ser



Figura 1. a) Traços labiais grosseiros, hirsutismo. b) Dentição imperfeita. c) Hérnia umbilical e lesão papular. d) mãos em garras, disostoses, desalinhamento ósseo em mão direita. e) pés equinos.



Figura 2. Radiografia de Tórax com infiltrados em base direita, costelas com formato de "remo".

um relato de caso, além de descrever mostra através de medidas padronizadas e registros de imagens as alterações que a forma grave e avançada da doença pode levar.

Devido à gravidade e ao estágio avançado da doença o paciente apresentou comprometimentos como, apnéia do sono, deficiência mental, hidrocefalia, deformidades ósseas, traços faciais grosseiros, baixa estatura, diminuição da amplitude de movimento rigidez articular, hepatoesplenomegalia, deficiência auditiva, outras alterações não relatadas aqui podem ocorrer como cifoescoliose, hipertensão intracraniana, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca por envolvimento valvar, alterações do miocárdio<sup>14</sup>.

O acometimento do tônus muscular está relacionado com o depósito de GAGs no sistema nervoso central, o que compromete as vias extra piramidais e estruturas encefálicas. Isso é evidenciado em pesquisas com neuroimagem que demonstram acúmulo de mucopolissacarídeos em muitas regiões do sistema nervoso central em indivíduos com MPS II e muitos autores relacionam esses achados às diferentes manifestações de acordo com a região acometida<sup>15</sup>.

As alterações respiratórias radiológicas e de volumes pulmonares podem ser explicadas pelas alterações antropométricas do paciente e principalmente pelos depósitos de GAGs em vias aéreas. Nota-se também a incidência de perfurações do cuff da cânula traqueal que pode ser explicado também por esses acúmulos em região de traquéia. Há deposição progressiva de GAGs nos tecidos moles da garganta e da traquéia o que leva a disfunção e obstrução das vias aéreas<sup>16</sup>.

O diagnóstico desse paciente foi realizado após 7 anos de vida, e só com 14 anos de idade ele iniciou um

tratamento específico para a MPS II. O fato de se iniciar o tratamento enzimático tardiamente pode ter levado aos comprometimentos graves apresentados. É importante realizar o diagnóstico precoce da mucopolissacaridose por análise enzimática e estudos moleculares, a fim de permitir um adequado ampanhamento genético e um apoio para a família em estágio inicial da doença<sup>17</sup>.

O fato de o paciente ter iniciado o tratamento tardiamente se deu porque no Brasil a reposição enzimática para MPS iniciou-se apenas em 2002 e somente para pacientes do tipo I. Mais tarde foi disseminada pelo país e

Tabela 1  
Goniometria Passiva MSs e MIs

Articulações	Lados		Variação
	D	E	
<b>OMBRO</b>			
Flexão	88°	85°	0-180°
Extensão	50°	48°	0-45°
Abdução	90°	86°	0-180°
Adução	28°	30°	0-40°
Rotação Interna	84°	66°	0-90°
Rotação Externa	38°	20°	0-90°
<b>COTOVELO</b>			
Flexão	143°	145°	0-145°
Extensão	-40°	-55°	145°-0
Pronação	58°	78°	0-90°
Supinação	50°	40°	0-90°
<b>PUNHO</b>			
Flexão	68°	50°	0-90°
Extensão	0°	2°	0-70°
Devio ulnar	40°	42°	0-45°
Devio radial	5°	0°	0-20°
<b>QUADRIL</b>			
Flexão	96°	108°	0-125°
Abdução	34°	45°	0-45°
Adução	12°	14°	0-15°
<b>JOELHO</b>			
Flexão	136°	138°	0-140°
Extensão	-18°	-20°	0-180°
<b>TORNOZELO</b>			
Dorsiflexão	14°	26°	0-20°
Flexão Plantar	68°	72°	0-45°

D = Direito; E = Esquerdo; MSs = Membros Superiores; MIs = Membro Inferiores.

Tabela 2

Resultado da escala de Ashworth modificada<sup>8</sup>

Grau	Observações Clínicas	Amplitude de movimento	
0	Tônus muscular normal.		
1	Ligeiro aumento do tônus muscular, manifestado tensão momentânea ou por mínima resistência no final da amplitude de movimento, quando a região afetada é movida em flexão ou extensão	Fl de quadril D e E	Ext de quadril D e E
1+	Ligeiro aumento do tônus muscular, manifestado por tensão abrupta, seguida de resistência mínima em menos da metade da amplitude de movimento restante.		
2	Aumento mais acentuado no tônus muscular durante a maioria da amplitude de movimento, mas as partes afetadas são facilmente movidas.	Fl de cotovelo D e E	Ext de cotovelo D e E
3	Aumento considerável do tônus muscular, movimento passivo difícil.		
4	Partes afetadas rígidas, na flexão ou na extensão.		

realizada com pacientes dos tipos II e VI<sup>18</sup>. A terapia de reposição para o tipo II foi iniciada em Julho de 2006 nos Estados Unidos e no Brasil e em janeiro de 2007 na Europa<sup>19</sup>. Provavelmente hoje as crianças portadoras da MPS II podem iniciar o tratamento de forma precoce para prevenir comprometimentos graves.

Apesar de haver muitos riscos como reações adversas à terapia que pode evoluir até mesmo para uma parada cardiorrespiratória, os resultados obtidos após essa reposição são mais relevantes do que as possíveis complicações. A recomendação é que a dose das enzimas administradas seja de 0,5mg/Kg e os principais cuidados para realização do tratamento são a monitoração de pressão arterial, frequência cardíaca, oximetria de pulso, temperatura corporal (se houver febre não é realizado o tratamento), se houver alguma reação adversa o tratamento é interrompido e o paciente fica em observação durante 24 horas<sup>19</sup>.

Os pacientes que realizam precocemente a terapia de reposição enzimática principalmente antes do início da puberdade melhoram o nível de crescimento, o que faz com que adquiram uma estatura normal ou próxima da normal para a idade<sup>20</sup>. Por isso é importante que se inicie um tratamento imediato após diagnosticar a doença assim previne-se alterações significativas no desenvolvimento da criança.

O suporte clínico necessário para o paciente de MPS II envolve o tratamento de fisioterapia tanto respi-

ratória quanto motora com a finalidade de melhorar o sistema respiratório e prevenir as deformidades motoras. Os principais comprometimentos achados em pacientes com MPS são em membros superiores por isso o tratamento deve ser focado nesse local, a intervenção precoce e uma variação nos exercícios poderão beneficiar e preservar as funções articulares e a abordagem deve ser multiprofissional<sup>14</sup>.

## CONCLUSÃO

As manifestações clínicas evidenciadas nesse estudo condizem com os achados da literatura. Mais estudos que acompanhem um número maior de pacientes em tratamento inicial poderão mostrar as alterações avaliar a eficácia dos tratamentos em relação à prevenção dos comprometimentos somáticos.

## REFERÊNCIAS

1. Murahovschi J. Principais manifestações dos erros inatos do metabolismo. In: *Pediatria, diagnóstico e tratamento*, 5a.ed.. São Paulo: Sarvier, 1995, p.113-9.
2. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. The metabolic and Molecular Bases of inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw- Hill, 2001, p.3421-52.
3. Jones KL. Storage Disease. In: Jones KL (ed). *Padrões reconhecíveis de malformações congênitas*. 5º ed. São Paulo: Manole, 1998, p.462-3.
4. Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses: A Heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatric Suppl* 2004;144:27-34.

5. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol* 2005;32:270-2.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.10.009>
6. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (Endereço na internet). Baltimore: Johns Hopkins University (atualizado em: 11/2004; acessado em: 07/2009). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=309900>
7. Schwartz IVD, Federhen A, Rafaelli CL, Pinto LL, Burin MG, Coelho J, et al. MPS-Brazil Network: an update on a country-wide initiative to improve diagnosis and management of mucopolysaccharidoses in Brazil. *Acta Pædiatrica* 2008;97:97-122.
8. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67:206-7.
9. Marques AP. Manual de Goniometria. São Paulo: Editora Manole, 1997, 80p.
10. WHO. Adolescents. Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995;1:263-311.
11. Smith DW. Measurements, methods, and standards. In: Smith DW. Growth and its disorders. Philadelphia: WB Saunders, 1977, p.18-61.
12. Carvalho CRR, Toufen Junior C, Franca AS. III Consenso Brasileiro de ventilação mecânica. *J Bras Pneumol* 2007;33(Supl 2):S54-70.
13. Morini SR, Steiner CE. Caracterização do sistema músculo-esquelético em indivíduos com mucopolissacaridose tipo II: alguns aspectos cinéticos e consequências funcionais (Tese). Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2007, 203p.
14. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th edition. New York: McGraw Hill, 1995, p.2465-94.
15. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiol* 2004;46:666-72.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00234-004-1215-1>
16. Kamin W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. Pediatric Pneumology, Allergy, Endoscopy and Cystic Fibrosis Center, Children's Hospital, University of Mainz, Mainz, Germany. *Acta Pædiatr Suppl* 2008;97:57-60.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00650.x>
17. Elcioglu N, Olak BC, Beck M. Mucopolysaccharidosis Disorders, Sanfilippo syndrome type D: a new case. *Acta Pædiatrica* 2008;97:97-122.
18. Carreirão Filho W. Experiência de 20 anos com paciente portador de doença rara e tratamento de alto custo associação catarinense de mucopolissacaridoses (tese). Florianópolis: Associação Catarinense de Mucopolissacaridoses, 2009, 144p.
19. Miebach E, Schulze-Frenking G, Knoche K, Mengel E, Beck M. Management of hypersensitivity reactions in mucopolysaccharidosis type II. *Acta Pædiatrica* 2008;98: 97-122.
20. Schulze-Frenking G, Wendt S, Mengel E, Beck M. Growth in patients with mucopolysaccharidosis type II receiving enzyme replacement therapy. *Acta Pædiatrica* 2008;100:97-122.