



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Caracterização das alterações neurológicas de pacientes com mucopolissacaridose em um centro de referência em Salvador - Bahia**

**Tainã Oliveira de A. Alves**

Salvador - Bahia  
Setembro, 2013

Ficha Catalográfica elaborada pela Bibliotecária Solange Della-Cella;  
Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos/SIBI-UFBA.

A474                    Alves,Tainã Oliveira de A

Caracterização das alterações neurológicas de pacientes com mucopolissacaridose em um centro de referência em Salvador-Bahia/Tainã Oliveira de A. Alves .-Salvador,2013.

xpx.

Orientadora: Angelina Xavier Acosta

Monografia(Graduação)-Universidade Federal da Bahia.Faculdade de Medicina,2013.

1.Neurologia-alterações..2.Mucopolissacaridose.3.Ressonância magnética;4.Tomografia computadorizada.I.Acosta,Angelina Xavier II.Universidade Federal da Bahia.III. Título.

CDU: 616.8



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Caracterização das alterações neurológicas de pacientes com mucopolissacaridose em um centro de referência em Salvador - Bahia**

**Tainã Oliveira de A. Alves**

Professor orientador: **Angelina Xavier Acosta**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador - Bahia  
Setembro, 2013

**Monografia:** *Caracterização das alterações neurológicas de pacientes com mucopolissacaridose em um centro de referência em Salvador-Bahia*, de **Tainã Oliveira de Araújo Alves**.

Professor orientador: **Angelina Xavier Acosta**

### **COMISSÃO REVISORA**

- Angelina Xavier Acosta (Presidente), Professora Associada 2 do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: Angelina Xavier Acosta

- Maiara Lanna Souza Bacelar da Silva Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: Maiara Lanna S. B. de Silva

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

*“O que é a vida? Fúria! O que é a vida? Espuma oca! Um poema, uma sombra quase! E a sorte não pode se dar senão pouco: pois a vida é sonho, e sonhos, sonho...” - Calderón de la Barca.*

## EQUIPE

- Tainã Oliveira de Araújo Alves, estudante de medicina, UFBA. Endereço eletrônico: taioliva@hotmail.com.
- Angelina Xavier Acosta, Médica Geneticista, Doutorado em Clínica Médica, Professora Associada 2 da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Chefe do Serviço de Genética Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (SGM/COM-HUPES).
- Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão, Neuropediatra do Serviço de Genética Médica do COM – HUPES, Profa. Auxiliar de Medicina da Universidade do Estado da Bahia (UNEB).
- Guilherme César, neurorradiologista do Hospital Aliança
- Graziela Paz de Souza, Secretária do SGM/COM-HUPES

## INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

### **COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS**

- Serviço de Genética Médica

## FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

## AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, **Angelina Xavier Acosta**, por me conceder a oportunidade de estagiar no serviço de genética médica, onde pude crescer como acadêmica e como ser humano e pela orientação na construção desta monografia;
- ◆ À Doutora **Emilia Katiane Embiruçu de A. Leão**, pelo apoio, conselhos e ensinamentos imprescindíveis para a concretização deste trabalho;
- ◆ Ao Doutor **Guilherme Cesar Mendes Rocha**, pela colaboração na interpretação e padronização de resultados dos exames de imagem;
- ◆ À **Graziela Paz de Souza**, pela solicitude e comprometimento nos serviços prestados;
- ◆ À equipe multidisciplinar que acompanha os pacientes com mucopolissacaridose, por me dar exemplos de profissionalismo e empenho na sublime arte do cuidar;
- ◆ Aos pacientes, motivo maior deste estudo e aos seus familiares, pela receptividade;
- ◆ Ao amigo José Lucas Sena da Silva, pelo auxílio na organização da monografia;
- ◆ À minha companheira de jornada, Júlia Lopes, pelo compromisso e apoio;
- ◆ Aos meus amigos Agnes Neves, Diane Nunes, Eraldo Bispo, Emanuele Viana, Erika Patrícia, Fernanda Araújo, Karine Carneiro, Mariana Macedo e Viviane Torres pelos esclarecimentos e pela amizade verdadeira;
- ◆ À Ricardo Oliveira, pelo auxílio tecnológico;
- ◆ Aos meus queridos pais, Sueli e Edmundo pelas sugestões relacionadas ao trabalho, e pela força e amor constantes;
- ◆ À Angelus Eufrates, pelo apoio, compreensão e por estar sempre ao meu lado.

<b>ÍNDICE</b>	
<b>ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS</b>	2
<b>ABREVIATURAS</b>	3
<b>I. RESUMO</b>	4
<b>II. OBJETIVOS</b>	5
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	6
III. 1. Erros Inatos do Metabolismo	6
III. 2. Mucopolissacaridoses	7
III.2.1.Aspectos Gerais	7
III.2.2.Quadro Clínico	9
III .2.3.Alterações Neurológicas	9
III .2.3.1. Alterações cognitivas	10
III .2.3.2. Hidrocefalia	10
III .2.3.3. Alterações eletroencefalográficas	11
III. 2.3.4. Mielopatia	11
III .2.3.5. Neuropatia periférica	12
III. 2.4. Alterações de Neuroimagem	12
III. 2.5. Diagnóstico	13
III. 2.6. Tratamento	14
<b>IV. METODOLOGIA</b>	16
<b>V. RESULTADOS</b>	17
V.1. Avaliação Clínica Neurológica	18
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	21
VI.1. Caracterização da Amostra	21
VI.2. Avaliação Clínica	22
VI.3. Neuroimagem	24
VI.4. Limitações do estudo	24
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	26
<b>VIII. ABSTRACT</b>	27
<b>IX. REFERÊNCIAS</b>	28
<b>X. ANEXOS</b>	34



## ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

### TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Caracterização geral dos pacientes avaliados	17
<b>Tabela 2.</b> Manifestações clínicas neurológicas e osteoarticulares na amostra estudada	18
<b>Tabela 3.</b> Alterações do exame neurológico na amostra estudada	19
<b>Tabela 4.</b> Alterações nos exames de imagem (RMN e TC)	19

### QUADRO

<b>Quadro I.</b> Classificação das mucopolissacaridoses	8
---	---

### FIGURA

<b>Figura 1.</b> TC do crânio de um paciente com MPS III	19
--	----

**ABREVIATURAS**

DNPM- Desenvolvimento neuropsicomotor

EIM- Erro Inato do Metabolismo

GAG- Glicosaminoglicanos

MPS- Mucopolissacaridose

PC- Perímetro Cefálico

RMN- Ressonância Magnética nuclear

SNC- Sistema Nervoso Central

TRE- Terapia de Reposição Enzimática

TMO- Transplante de Medula Óssea

TC- Tomografia Computadorizada

## I. RESUMO

**CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR-BAHIA.** Introdução: As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas crônicas e progressivas que comprometem múltiplos órgãos e sistemas, inclusive o neurológico, devido ao depósito de glicosaminoglicanos. Objetivo: Avaliar os achados neurológicos clínicos e de imagem dos pacientes com mucopolissacaridoses I, II, III e VI acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia. Metodologia: Estudo de série de casos a partir de dados obtidos em prontuários médicos, n=35. Resultados: Na população estudada, 6 apresentavam MPS I, 12 MPS II, 3 MPS III e 14 MPS VI. 21 pacientes apresentavam alguma alteração no exame físico neurológico e todos que tiveram exame de imagem avaliada (9) apresentaram algum tipo de alteração. Discussão e Conclusões: O sistema nervoso é frequentemente acometido nos pacientes com MPS e o acompanhamento neurológico é muito importante para os pacientes com mucopolissacaridose, pois apesar da piora gradual da doença, manifestações agudas podem ocorrer e precisam ser conduzidas de maneira adequada e precoce.

Palavras-chaves: 1. Mucopolissacaridoses; 2. Exame neurológico; 3. Neuroimagem

## **II. OBJETIVOS**

### **GERAL**

Caracterizar as principais alterações neurológicas clínicas e neurorradiológicas dos pacientes com Mucopolissacaridose (MPS) atendidos no serviço de referência do complexo HUPES/UFBA.

### **ESPECÍFICOS**

- 1) Identificar as principais manifestações clínicas neurológicas dos pacientes com MPS;
- 2) Descrever as principais alterações de neuroimagem (Tomografia Computadorizada do Crânio e Ressonância Magnética do Encéfalo) nas MPS.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### III.1. ERROS INATOS DO METABOLISMO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças genéticas, causadas por deficiências na síntese, degradação, armazenamento ou transporte das proteínas, carboidratos ou lipídios (Araujo, 2004; Sainz, 2002; Souza, 2002; Silva, 2003; Buistn, 2000). As repercussões clínicas dos EIM podem ocorrer devido ao acúmulo de substratos não metabolizados ou de produtos intermediários críticos, à deficiência de produtos finais específicos ou ao excesso de produtos de vias metabólicas acessórias (Berhman et al, 2005).

Os EIM podem ser classificados de acordo com o fenótipo clínico da doença em questão e divididos em três grupos específicos. No grupo I, ocorrem defeitos na síntese ou catabolismo de moléculas complexas, tendo como características sinais e sintomas progressivos de doenças de depósito. São exemplos, as doenças peroxissomais e lisossomais (como as MPS). O grupo II se deve a um defeito no metabolismo intermediário de pequenas moléculas, caracterizado por manifestações clínicas sugestivas de intoxicações agudas ou crônicas, dependendo da exposição ao substrato ou metabólito, como as aminoacidopatias, acidúrias orgânicas, doenças do ciclo da uréia, dentre outras. No grupo III, o defeito metabólico está na transformação e/ou utilização de energia. Entre as patologias pertencentes a este grupo estão as doenças de depósito de glicogênio, hiperlactinemias congênitas, doenças mitocondriais e defeitos de  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos (Scriver et al 2001).

Os EIM representam aproximadamente 10% das doenças genéticas (Araújo, 2004; Souza, 2002; Sanseverino, 2000) e totalizam mais de 500 distúrbios (Clarke, 2006). Pacientes com EIM apresentam com frequência manifestações clínicas neurológicas e, geralmente, os acometimentos decorrentes das doenças acarretam uma baixa qualidade de vida e morte prematura. Dessa forma, apesar dos EIM apresentarem uma incidência individual relativamente baixa, sua incidência global é alta (entre 1:800 a 1:2.500 nascidos vivos) (Sanderson, 2006; Applegarth 2000) e a sua relevância, devido à gravidade clínica, deve ser considerada (Sainz, 2002) .

## **III.2. MUCOPOLISSACARIDOSES**

### **III.2.1. ASPECTOS GERAIS**

As MPS são doenças genéticas raras provocadas por deficiências de enzimas lisossomais específicas necessárias ao metabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG). Tais deficiências ocasionam o acúmulo de GAG nos lisossomos, gerando alterações funcionais nas células e levando à proliferação de fibroblastos, degeneração celular e a ativação de mecanismos apoptóticos. Conseqüentemente, diversos órgãos e tecidos do corpo humano são acometidos, culminando em uma doença multissistêmica (Vellodi, 2005; Giugliani et al., 2010).

O primeiro caso de MPS foi descrito em 1917 pelo médico canadense Dr. Charles Hunter, mas as bases bioquímicas da doença só foram identificadas entre as décadas de 50 e 60 (Neufeld et al., 2001).

A incidência mundial das MPS encontra-se entre 1,9 e 4,5 por cada 100.000 nascidos vivos. A atual incidência no Brasil é desconhecida (Meikle et al., 1999; Poorthuis et al., 1999; Applegarth et al., 2000; Nelson et al., 2003; Baehner et al., 2005).

Atualmente, existem onze defeitos enzimáticos que causam sete tipos diferentes de MPS (Quadro I), levando ao acúmulo de GAG como heparan sulfato, dermatan sulfato, queratan sulfato e condroitina sulfato, de acordo com a deficiência enzimática observada (Neufeld et al., 2001).

**QUADRO I. Classificação das mucopolissacaridoses**

<b>Tipos de MPS</b>	<b>Enzima com atividade deficiente</b>	<b>GAG(s) não degradados</b>	<b>Epônimo</b>
<b>I</b>	$\alpha$ - L- iduronidase	Dermatan Sulfato, Heparan Sulfato	Hurler Hurler- Scheie Scheie
<b>II</b>	Iduronato- sulfatase	Dermatan Sulfato, Heparan Sulfato	Hunter
<b>IIIA</b>	Sulfanidase(heparan N- sulfatase)	Heparan Sulfato	Sanfilippo A
<b>IIIB</b>	$\alpha$ - N- acetilglicosaminidase	Heparan Sulfato	Sanfilippo B
<b>IIIC</b>	Acetil- Coa: $\alpha$ - glicosaminida acetiltransferase	Heparan Sulfato	Sanfilippo C
<b>IIID</b>	N- acetilglicosamina 6-sulfatase	Heparan Sulfato	Sanfilippo D
<b>IVA</b>	N- acetilglicosamina 6-sulfatase	Queratan Sulfato Condroitina 6- Sulfato	Morquio A
<b>IVB</b>	$\beta$ - galactosidade	Queratan Sulfato	Morquio B
<b>VI</b>	N- acetilglicosamina 4-sulfatase (arilsulfatase B)	Dermatan Sulfato Condroitina 4- Sulfato	Maroteaux- Lamy
<b>VII</b>	$\beta$ - glicuronidase	Dermatan Sulfato, Heparan Sulfato Condroitina 4-Sulfato Condroitina 6- Sulfato	Sly
<b>IX</b>	Hialuronidase	Hialuronan	Natowicz

Quadro I. Classificação das mucopolissacaridoses. Adaptado de Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7th ed. McGraw-Hill, New York, p3421-52.2001

### III.2.2-QUADRO CLÍNICO

Devido ao acúmulo de GAG em órgãos e tecidos do corpo humano, ocorrem alterações em diversos sistemas, como o cardiovascular, respiratório, osteoarticular e neurológico, provocando, conseqüentemente um quadro clínico de amplo espectro. Fácies típica, macroglossia, dentição anormal, opacificação corneana, retinopatia, hepatoesplenomegalia, hérnias inguinais e abdominais, disostoses ósseas, déficit auditivo, cardiopatias, apnéia do sono, infecções respiratórias recorrentes e alterações neurológicas (como retardo mental, hidrocefalia, compressão medular e síndrome do túnel do carpo) são manifestações comumente encontradas nos pacientes com MPS (Neufeld et al., 2001; Ballabio & Gieselmann, 2009).

A ocorrência das manifestações clínicas é variável e depende do tipo de MPS e da intensidade da deficiência enzimática, interferindo na progressão da doença (Neufeld et al., 2001; Ballabio & Gieselmann, 2009). Ao nascimento, a maioria dos indivíduos não apresenta sinais ou sintomas específicos. Essas alterações começam a aparecer na infância, e tendem a se intensificar progressivamente (Muenzer, 2004).

### III.2.3-ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS

Em pacientes com MPS, manifestações clínicas relacionadas ao acometimento do sistema nervoso, central e periférico, são comumente relatadas na literatura.

As manifestações neurológicas, assim como ocorre em outros segmentos, variam de acordo com o tipo e gravidade da MPS. Ocorre mais entre aqueles pacientes que apresentam acúmulo de heparan sulfato (MPS I, II, III e VII), demonstrando predileção desse GAG no sistema nervoso central (SNC). Os pacientes podem apresentar déficit cognitivo, deficiência auditiva, hidrocefalia, alterações na sensibilidade, reflexos osteotendíneos e força muscular, ataxia, hiperatividade, comportamento agressivo, crises convulsivas, disfunção esfinteriana e sintomas decorrentes da compressão de nervos periféricos (Muenzer, 2004; Wraith, 1995; Al Sawaf et al., 2008; Batzios, 2013). A avaliação destas alterações é de grande relevância, visto que existe uma associação direta com o prognóstico da doença.



### III.2.3.1- ALTERAÇÕES COGNITIVAS

A fisiopatologia relacionada à deficiência mental nas MPS é complexa, e pode envolver perda de neurônios, alteração da estrutura neuronal ou ser decorrente da hidrocefalia comunicante descompensada (Clarke, 1997). A alteração da fala e audição pode ocorrer devido a uma perda auditiva neurossensorial, e/ou em consequência da perda auditiva condutiva, aliada a macroglossia e infiltração dos GAG no sistema fonatório (Neufeld e Muenzer, 2001). Portanto, é importante avaliar cuidadosamente as funções cognitivas para identificar se a deficiência apresentada é referente ao comprometimento neurológico ou decorrente de alterações nos órgãos envolvidos com a comunicação.

Crianças com a forma grave da MPS tipos I e II apresentam acúmulo progressivo de GAG no cérebro, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e perda das habilidades motoras e cognitivas adquiridas. Nestes pacientes, também pode ocorrer hidrocefalia comunicante, que quando descompensada, pode ocasionar, comprometimento cognitivo, além de outras complicações (Neufeld e Muenzer, 2001; Clarke, 1997). Nas formas mais leves da doença, a disfunção cognitiva é leve ou ausente (Young et al., 1982; Neufeld e Muenzer, 2001).

Pacientes com MPS III e IVB apresentam dificuldade de aprendizado, e normalmente não desenvolvem distúrbio comportamental grave (Wraith e Clarke, 2006). Os indivíduos com MPS IV-A e VI geralmente não possuem comprometimento cognitivo e apresentam poucos relatos de atraso no desenvolvimento (Neufeld et al., 2001 ; Wraith e Clarke, 2006). Apesar do desenvolvimento cognitivo geralmente ser normal (Carolina AM et al., 2010), muitos pacientes com MPS VI apresentam comprometimentos auditivos ou visuais, o que pode contribuir para um baixo desempenho escolar (Neufeld e Muenzer, 2001).

### III.2.3.2-HIDROCEFALIA

A hidrocefalia comunicante é uma complicação do sistema nervoso central que ocorre com frequência em pacientes com MPS e caracteriza-se por sonolência, cefaléia e alterações comportamentais, e quando descompensada por sinais de hipertensão intracraniana (Vougioukas, 2001).

A fisiopatologia da hidrocefalia está associada ao espessamento meníngeo provocado pelo acúmulo de GAG e infiltração de fagócitos nas vilosidades aracnóides. Em consequência, ocorre restrição na circulação e diminuição na reabsorção do líquido cefalorraquidiano, provocando aumento da pressão intracraniana que, por sua vez, pode acarretar alterações oftalmológicas, como papiledema e glaucoma (Ashworth et al., 2006; Koseoglu et al., 2009). No que se refere à conduta diante desses pacientes, a maioria das crianças se beneficia com a derivação ventrículo peritoneal (Neufeld e Muenzer, 2001).

### III.2.3.3- ALTERAÇÕES ELETROENCEFALOGRÁFICAS

Não foram encontrados na literatura pesquisada estudos confirmando a incidência de epilepsia em crianças com MPS, mas há mecanismos que sugerem explicações para a presença de crises epiléticas e anormalidades eletroencefalográficas em crianças com EIM (incluindo MPS) como, por exemplo, as alterações estruturais do córtex cerebral devido ao acúmulo de substâncias endógenas não metabolizadas. (Albuquerque et al., 2010).

### III.2.3.4-MIELOPATIA

A mielopatia por compressão da medula cervical, presente em alguns indivíduos com MPS, pode ser causada por espessamento da dura-máter e tecidos adjacentes por infiltração de GAG, instabilidade atlanto-axial ou em decorrência das deformidades da coluna. Nestes casos, observa-se diminuição da força muscular e alteração dos reflexos miotáticos (Kaufman et al., 1982; Kachur, 2000; Neufeld e Muenzer, 2001; Pinto et al., 2006). Outra causa de lesão de nervos ou da medula espinhal são as formas anormais dos corpos vertebrais, muito comuns nos pacientes com MPS VI. Dessa forma, a estabilização da coluna torna-se um ponto importante no tratamento da MPS. (Harmatz, 2005).

A ocorrência de compressão progressiva da medula espinhal e a consequente mielopatia cervical devido ao espessamento dural são comuns na MPS I (Neufeld e Muenzer, 2001), MPS II (Pinto et al., 2006) e MPS IV (Wraith e Clarke, 2006).

### III.2.3.5-NEUROPATIA PERIFERICA

As alterações ósseas típicas das MPS são chamadas coletivamente de disostoses múltiplas e podem ocasionar, além da compressão medular, a compressão dos nervos periféricos (Neufeld e Muenzer, 2001).

A síndrome do túnel do carpo, por exemplo, é caracterizada pela compressão do nervo mediano, que por sua vez se deve ao espessamento dos ligamentos na região do punho, geralmente manifestando-se com dor, formigamento e perda de sensibilidade das pontas dos dedos. É comum em pacientes com a Síndrome de Hunter (MPS II), com formas brandas da MPS I e com MPS VI (Harmatz et al, 2005). A maioria dos indivíduos não tem os sintomas típicos e por esse motivo a síndrome é frequentemente subdiagnosticada (Wraith et al, 1990; Haddad et al, 1997; van Heest et al, 1998). Os pacientes geralmente apresentam atrofia do músculo tenar, preensão palmar fraca e comprometimento da motricidade fina (Neufeld e Muenzer, 2001).

### III.2.4-ALTERAÇÕES DE NEUROIMAGEM

Os estudos de neuroimagem são de grande importância, pois o envolvimento do SNC diagnosticado precocemente e cuidadosamente acompanhado, possibilita a realização de intervenções necessárias e possíveis, precocemente, para evitar complicações graves e irreversíveis (Turtelli et al.,2002 ;Batzios, 2013).

As lesões mais comumente relatadas são: alteração de sinal em substância branca, atrofia cerebral, dilatação dos espaços perivasculares, aumento dos ventrículos e compressão da medula cervical (Vedoli et al., 2007; Horovitz et al., 2011).

Está documentado na literatura que alterações de sinal em substância branca são freqüentes na MPS, e em geral são difusas e progressivas. A frequência, intensidade e progressão destes achados variam de acordo com o tipo da doença: são encontrados com maior constância em pacientes com MPS I, II, IIIA, IIIB, IIID e VII. A região mais comumente afetada é a substância branca periventricular, embora a alteração do sinal possa

ocorrer em qualquer parte do cérebro (Patay, 2005; Barone, 2002; Matheus, 2004; Gabrielli et al., 2004).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas alterações de intensidade de sinal na substância branca visualizados na Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ainda não são totalmente compreendidos. Acredita-se que o acúmulo de GAG em astrócitos e neurônios, levam a perda neuronal, gliose e desmielinização (Patay, 2005; Lee et al.,1993; Walkley et al.,2005; Seto et al., 2001).

A correlação entre a gravidade da lesão na substância branca e a ocorrência de sintomas neurológicos é controversa, sendo que alguns estudos encontram associação (Gabrielli et al., 2004; Lee et al.,1993) e outros não (Matheus et al., 2004; Barone et al.,1999).

A dilatação dos espaços perivasculares foi descrita na literatura em pacientes com MPS I, II, IIIA, IIIB e VI, porém crianças com MPS I e MPS II em geral apresentam uma dilatação mais evidente. Estes achados radiológicos ocorrem mais comumente na substância branca supratentorial, no corpo caloso e nos gânglios da base (Barone, 2002; Matheus et al., 2004; Seto et al., 2001; Parsons, 1996). Estudo histológico sugere que tal dilatação se deve ao acúmulo de GAG nestas regiões. Uma hipótese alternativa é que a dilatação ocorra devido a uma anormalidade na drenagem do líquido intersticial (Lee et al.,1993; Seto et al.,2001).

O aumento ventricular é mais frequente em pacientes com MPS tipo I e II (Barone, 2002; Matheus et al., 2004; Kara et al.2008) e pode estar associada à hidrocefalia comunicante (Nyhan & Ozand,1998).

Quanto a mielopatia cervical, os achados mais comumente identificados na RMN, são: compressão medular, displasia odontóide, instabilidade atlanto-axial e espessamento dural (Kaufman et al.,1982; Kachur & Del Maestro,2000).

### III.2.5-DIAGNÓSTICO

Após a suspeita diagnóstica, baseada na apresentação clínica e história, deve-se fazer a avaliação dos GAG urinários (dosagem de GAG por cromatografia/eletroforese na urina), que

normalmente se encontram elevados nos pacientes com MPS. De acordo com os tipos de GAG que estão em excesso na urina, realiza-se a medida das atividades enzimáticas específicas em fibroblastos e/ou leucócitos. O diagnóstico bioquímico do tipo específico de MPS se dá a partir da demonstração da redução significativa da atividade enzimática (Boy, 2011).

É possível realizar diagnóstico pré-natal através da dosagem de GAG no líquido amniótico, pela medida da atividade enzimática específica em vilosidades coriônicas ou amniócitos, ou pela análise de DNA. Recomenda-se a utilização de mais de um método para a confirmação dos resultados (Neufeld e Muenzer, 2001).

### III.2.6-TRATAMENTO

Inicialmente a assistência de todos os pacientes com MPS tinha como foco os cuidados paliativos relacionados às complicações da doença, aspecto ainda bastante importante no manejo desses pacientes (Giugliani et al., 2010).

Atualmente o acompanhamento adequado envolve uma equipe multiprofissional, com a participação de médicos de diversas especialidades, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, farmacêutico, psicólogo e terapeuta ocupacional (Pastores et al., 2007) e além da prevenção de intercorrências e cuidados paliativos, existe tratamento específico para os indivíduos com MPS tipos I, II e VI: a Terapia de Reposição Enzimática (TRE), que vem apresentando resultados favoráveis na evolução da doença (Giugliani et al., 2010). Estão sendo desenvolvidos estudos clínicos para esse tipo de terapia em pacientes com MPS III, IV e VII (Martell et al., 2011).

A TRE é um tratamento que consiste na administração regular, por via intravenosa, da enzima específica deficiente (Rohrbach e Clarke, 2004; Azevedo et al., 2004). Trata-se de uma terapia mais segura, quando comparada com outras, como, por exemplo, o transplante com células hematopoiéticas, que apresenta sérios riscos associados, além de ser indicada para um número bem maior de pacientes. A maior desvantagem da TRE é que a enzima administrada por via intravenosa não ultrapassa a barreira hematoencefálica e assim, os benefícios do tratamento são questionáveis em pacientes que apresentam grave comprometimento cognitivo e de SNC (Giugliani et al., 2010). Também considerando o fato

da TRE não ultrapassar a barreira hematoencefálica, diante de um paciente que apresente compressão medular, a intervenção neurocirúrgica pode ser indicada e se mostra bastante eficaz, dependendo do nível da compressão (Pyeritz,2005; Vougioukas,2001).

A administração enzimática experimental por via intratecal em modelos animais tem demonstrado redução do acúmulo de GAG em tecidos do SNC (Joshua Holt et al.,2011). Também em caráter experimental, o Brasil foi pioneiro na administração intratecal da enzima recombinante em um paciente com MPS I para tratamento da compressão medular (Muñoz-Rojas et al., 2008). Além dessa, existem outras referências de administração no Brasil pela referida via em dois pacientes: um com MPS I e outro com MPS VI (Giugliani R et al., 2010).

No caso de pacientes que têm a forma grave da MPS I, quando diagnosticados antes de completar dois anos de idade e quando não apresentam comprometimentos neurológicos, com o intuito de prevenir ou retardar as alterações cognitivas, recomenda-se a realização de transplante de medula óssea (TMO) ou transplante de células tronco hematopoiéticas. Trata-se de uma alternativa utilizada desde a década de 80. (Krivit et al.,2004; Lange et al.,2006).

Em termos de tratamento específico das MPS, é importante sinalizar que o TMO ou transplante de células do cordão umbilical permite que as células do doador produzam a enzima deficiente, que vai para o plasma do receptor e podendo ser absorvida pelas células que têm a enzima deficiente, capaz de chegar ao cérebro e outros órgãos promovendo terapia enzimática permanente com ganho somático, melhora da função neurocognitiva e da qualidade de vida, além de prolongar a sobrevivência, especialmente quando realizado de forma precoce (Prasad e Kurtzberg, 2010; Rohrbach e Clarke, 2007; Aldenhoven et al., 2008).

Diante do exposto, considerando que a MPS é uma doença degenerativa, potencialmente letal e de caráter multissistêmico, que afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes e que o acometimento do SNC pode interferir no prognóstico, pode-se afirmar que o reconhecimento das manifestações neurológicas nos indivíduos com MPS e a confirmação do diagnóstico por neuroimagem de forma precoce, são muito importantes para a compreensão da evolução natural da doença, programação do momento e método de intervenção mais adequados.

#### **IV. METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo de série de casos, observacional, obtido a partir da coleta de dados em prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de MPS, acompanhados no serviço de genética médica do estado da Bahia- complexo universitário HUPES/UFBA.

Os critérios de inclusão utilizados foram: (a) ter diagnóstico confirmado de MPS e (b) registro em prontuário de anamnese e exame neurológico contemplando as variáveis envolvidas no estudo.

A caracterização clínica dos pacientes foi realizada através de avaliação propedêutica neurológica pela neuropediatra da equipe multiprofissional, e mediante análise dos exames de neuroimagem disponíveis, tendo estas alterações categorizadas por um médico neurorradiologista colaborador.

As variáveis utilizadas no estudo foram: tipo de MPS, sexo, idade, idade de início dos sintomas, idade de diagnóstico, realização de TRE, relato de atraso/regressão do DNPM, história de crises epiléticas, presença de macrocrania, mãos em garra, diminuição de força, hipertonia, hiperreflexia, sinal de Babinski, clônus, além dos achados de neuroimagem, que foram principalmente: atrofia cerebral, lesão de substância branca, hidrocefalia e dilatação dos espaços perivasculares e estenose do canal raqueano.

As informações obtidas fazem parte da avaliação clínica rotineira dos pacientes acompanhados no serviço, sendo divulgados de forma anônima e não-vinculada. O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética do HUPES/UFBA em janeiro de 2013, parecer número 209.132.

## V. RESULTADOS

A amostra foi composta por 35 pacientes com MPS, divididos entre os tipos I, II, III e VI. A tabela 1 descreve o perfil da população estudada.

**Tabela 1. Caracterização geral dos pacientes avaliados**

Tipo (N)	Masculino n (%)	Idade Média/dp	Idade média de início dos sintomas/dp	Idade média do diagnóstico/dp	Pacientes em realização de TRE- n (%)
<b>MPS I (6)</b>	3 (50%)	10,3/4,6	0,6/0,35	3,7/2,3	5 (83%)
<b>MPS II (12)</b>	12 (100%)	14,5/5	2,1/1,33	7,2/3,9	9 (75%)
<b>MPS III (3)</b>	2 (67%)	8,3/4,3	4,6/2,8	5,8/2,8	-
<b>MPS VI (14)</b>	9 (64%)	10,9/4,6	1,3/1,9	4,9/5,3	14 (100%)
<b>Total (35)</b>	26 (74%)	11/4,9	1,79/1	5,6/4,3	28 (80%)

Nota: dp= desvio padrão; N= número da amostra; n= número de pacientes; TRE=Terapia de Reposição Enzimática

Considerando a amostra total, a idade de início dos sintomas variou desde o nascimento até 8 anos (com média de 1,79 e DV de 1). A idade média do diagnóstico, comprovado por teste enzimático, foi de 5,6 anos, sendo a mínima inferior a 1 ano de vida e a máxima de 20 anos.

A idade dos pacientes no período em que foram submetidos à avaliação neurológica foi mínima de 4 anos e máxima de 22 anos (com média de 11 e DV de 4,9).

Do total da população avaliada, 28 (80%) pacientes estavam realizando TRE. Três pacientes com MPS II e um com MPS I não estavam realizando a terapia, devido a diferentes motivos: dois pacientes com MPS II apresentaram quadros de reação alérgica e estavam em investigação para definir etiologia e por isso houve a suspensão do tratamento, e o outro paciente com MPS II encontra-se em um estágio muito avançado da doença, não tendo indicação para realizar a TRE. O paciente com MPS I entrou recentemente no serviço e por isso ainda não havia iniciado o tratamento.



## V.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA NEUROLÓGICA

O atraso ou regressão do DNPM foi referido durante a coleta da anamnese pelos representantes legais de 14 pacientes (40%). Dos indivíduos com MPS II, 58% apresentaram atraso ou regressão em marcos do DNPM, considerando que alguns pacientes apresentavam a forma neurológica e outros a forma não- neurológica da doença. A história de crises epiléticas foi constatada em 8 pacientes (23%) , conforme mostrado no tabela 2.

Em relação ao exame físico, observou-se, a partir da mensuração do perímetro cefálico (PC), que apenas 8 pacientes (23%) , apresentaram macrocrania; 16 pacientes (46%) apresentaram deformidades de coluna, distinguindo-se entre cifose ou escoliose; e 20 indivíduos (57%) apresentaram mãos em garra, sendo a maioria com MPS VI (13 pacientes).

**Tabela 2. Manifestações clínicas neurológicas e osteoarticulares na amostra estudada**

Tipo MPS(N)	Atraso/regressão DNPM n(%)	Crises epiléticas n (%)	Macrocrania n(%)	Deformidade coluna- n(%)	Mãos em garra- n(%)
<b>MPS I (6)</b>	2 (33%)	-	3 (50%)	2 (33%)	4 (67%)
<b>MPS II (12)</b>	7 (58%)	4 (33%)	4 (33%)	3 (25%)	1 (8%)
<b>MPS III (3)</b>	3 (100%)	2 (67%)	1 (33%)	1 (33%)	2 (67%)
<b>MPS VI (14)</b>	2 (14%)	2 (14%)	-	10 (71%)	13 (93%)
<b>Total (35)</b>	14 (40%)	8 (23%)	8 (23%)	16 (46%)	20 (57%)

Nota: N= número de pacientes avaliados; n= número de pacientes que apresentaram a manifestação referida; DNPM= desenvolvimento neuropsicomotor.

No exame neurológico, diminuição de força foi observada na maioria dos pacientes com MPS VI (71%), com localização predominante em região distal dos membros superiores. Hiperreflexia foi encontrada, ao todo, em 13 indivíduos (38%), sinal de Babinski em 5 (15%) e clônus nos mesmos 5 pacientes (15%) (Tabela 3).

**Tabela 3. Alterações do exame neurológico na amostra estudada**

Tipo (N)	Diminuição de força n(%)	Hipertonia n(%)	Hiperreflexia n(%)	Sinal de Babinski n(%)	Clônus n(%)
<b>MPSI (6)</b>	-	-	3/6(50%)	1/6 (17%)	1/6(17%)
<b>MPSII (11)</b>	1/11(9%)	3/11(27%)	3/11(27%)	1/11(9%)	-
<b>MPS III (3)</b>	1/3(33%)	1/3(33%)	1/3(33%)	1/3 (33%)	1/3(33%)
<b>MPS VI (14)</b>	10/14(71%)	-	6/14(43%)	2/14 (14%)	3/14(21%)
<b>Total (34)</b>	12 (35%)	4 (11%)	13 (37%)	5 (14%)	5 (14%)

Nota: N= número de pacientes avaliados; n= número de pacientes que apresentaram a manifestação referida

Ao todo, foram avaliados 9 exames de imagem do SNC. Foi analisada uma tomografia computadorizada (TC) de um paciente com MPS III que apresentava severo comprometimento cognitivo, com evidências de significativa atrofia cerebral e hematoma subdural (Figura 1) e 8 RMN, sendo 1 de um paciente com MPS I, 2 com MPS II, um com MPS III e 4 com MPS VI (Tabela 4).



Figura.1. TC do crânio demonstrando hematoma subdural espontâneo em paciente com MPS III

**Tabela 4. Alterações nos exames de imagem (RMN e TC)**

Tipo (N)	Evidência de hidrocefalia N (%)	Dilatação de espaços perivascularares n (%)	Atrofia Cerebral n (%)	Lesão de substância branca n (%)	Estenose do canal raqueano n (%)
<b>MPS I(1)</b>	-	-	-	-	-
<b>MPS II(2)</b>	1 (50%)	2 (100%)	1 (50%)	2 (100%)	2 (100%)
<b>MPS III(2)</b>	-	1 (50%)	2 (100%)	-	-
<b>MPS VI(4)</b>	4 (100%)	3 (75%)	1 (25%)	3 (75%)	3 (75%)
<b>Total (9)</b>	5 (56%)	6 (67%)	4 (44%)	5 (56%)	5 (56%)

Nota: N= número de pacientes avaliados; n= número de pacientes que apresentaram a manifestação referida.

Nas RMN identificou-se atrofia cerebral discreta em 3 indivíduos, sendo um paciente com MPS III e relato de atraso do DNPM; hidrocefalia em 5, sem aparentes sinais e sintomas decorrentes; dilatação dos espaços perivasculares em 6, sendo que 4 pacientes apresentaram concomitantemente hidrocefalia e dilatação dos espaços perivasculares; e lesão de substância branca em 5 pacientes. Não foram observadas alterações vasculares.

## **VI. DISCUSSÃO**

### **VI.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA**

O presente estudo revisou nos prontuários as características dos aspectos propedêuticos e exames de neuroimagem disponíveis do grupo de 35 pacientes com diagnóstico de MPS, acompanhados no serviço de referência de genética médica do estado da Bahia, do complexo universitário HUPES/UFBA.

Por ser uma doença rara, cuja prevalência mundial de todos os tipos é de 1:25.000 a 1:52.000, percebe-se que a amostra do presente estudo possui relevância, considerando que a população baiana é composta de 14.016.906 habitantes (IBGE- 2010) e que o local de estudo é um centro de referência de todo o estado da Bahia, e portanto acompanha praticamente todos os pacientes com o diagnóstico na região.

Dentre os indivíduos estudados, a maioria apresentava MPS VI (14 pacientes). Esse número pode estar relacionado com a elevada ocorrência dessa doença no estado da Bahia, especialmente no município de Monte Santo, local onde a incidência estimada é de 1/5000 nascidos vivos (Motta et al. 2011).

Todos os pacientes com MPS II que fizeram parte do estudo são do gênero masculino, estando em consonância com a literatura por se tratar de uma doença com herança ligada ao sexo.

A idade média do diagnóstico - 5,6 anos- foi mais tardia em comparação com o que foi encontrado na literatura (2 anos, segundo o estudo de Auclair e cols, 2003). O fato pode estar associado ao desconhecimento da doença por profissionais da área de saúde que avaliaram e acompanharam os pacientes previamente ou devido ao acesso restrito a métodos diagnósticos.

Os indivíduos com MPS III não realizam TRE, pois ainda não existe tratamento específico para este tipo de MPS.

## VI.2. AVALIAÇÃO CLÍNICA

O SNC é comumente acometido nos pacientes com MPS, existindo estreita relação com o prognóstico da doença. O presente estudo é um dos poucos relatos na literatura voltados para os aspectos propedêuticos neurológicos. Mais frequentemente são encontrados estudos referentes às alterações na neuroimagem, porém poucos abordam simultaneamente mais de um tipo de MPS.

Todos os indivíduos com MPS III apresentaram atraso ou regressão do DNPM, resultado condizente com o que foi encontrado na literatura. Um estudo epidemiológico multicêntrico, composto por mais de 200 pacientes com MPS III, mostrou que a maioria dos indivíduos avaliados apresentou atraso ou regressão no desenvolvimento (Héron et. al, 2010). Quanto ao pequeno número de relato de atraso do DNPM em pacientes com MPS VI, deve ser atribuído ao raro envolvimento cognitivo nesse tipo da doença (Neufeld e Muenzer, 2001).

A maioria dos pacientes com MPS I não possuía relato de atraso ou regressão do DNPM, possivelmente porque eles apresentavam as formas leves ou moderadas da doença e consequentemente não tinham deficiência mental. Sobre aqueles pacientes com MPS II que apresentaram relato de atraso ou regressão do DNPM, apenas um atendia plenamente aos comandos do exame físico e possuía a cognição aparentemente preservada. O fato pode ser indício de que os demais pacientes apresentam a forma mais grave da doença, caracterizada pelo envolvimento do SNC. A exceção ocorreu possivelmente, em decorrência de limitações osteoarticulares observadas, o que determinou um atraso na marcha.

É possível que o atraso ou regressão do DNPM seja devido à ocorrência de atrofia cerebral e/ou hidrocefalia descompensada. Entretanto, alguns pacientes podem ter apresentado atraso na fala, em virtude de déficits auditivos, e na marcha, como o caso relatado, devido à disostoses ósseas e limitações articulares, ou ainda por terem sido pouco estimulados (Neufeld e Muenzer, 2001).

Na literatura pesquisada, não foram encontrados estudos confirmando a incidência de epilepsia em crianças com MPS. Embora tal associação não seja habitual, Gudino e

colaboradores (2002) descreveram o caso de um paciente com MPS tipo I que desenvolveu síndrome de West relacionada à deficiência de piridoxina. Albuquerque e colaboradores (2010) em um estudo eletroencefalográfico, composto por 16 pacientes com diversos tipos de MPS, mostraram que mais da metade dos pacientes apresentaram alteração na atividade elétrica cerebral. Dessa forma, os relatos de crises epiléticas no presente estudo podem ter sido decorrentes da patogênese da MPS ou de outras afecções. Para investigar e acompanhar os pacientes é importante realizar Eletroencefalograma e exames de imagem.

Poucos indivíduos apresentaram PC com valor ultrapassando o percentil 98, quando comparado o PC correspondendo para idade, o que leva a questionar se tais pacientes apresentam macrocefalia ou uma desproporção crânio-corporal. Para melhor avaliação seria importante uma comparação da medida do PC em relação à estatura. Os resultados do presente estudo foram diferentes daqueles encontrados no estudo de Paula e colaboradores (2011) e condizentes com os de Azevedo (2004), que entre cinco exames radiológicos avaliados, todos haviam referências de macrocefalia.

Dos pacientes que tiveram diminuição da força, 7 foram acometidos apenas em dedos e punhos. Destes, todos apresentaram mãos em garra, o que sugere que tal fraqueza foi possivelmente atribuída a limitações articulares provenientes das disostoses ósseas. É possível também que tais pacientes apresentem Síndrome do Túnel do Carpo e não tenham diagnóstico, devido à dificuldade de acesso a eletroneuromiografia. Um estudo eletrofisiológico demonstrou que a maioria dos pacientes com MPS VI apresenta a síndrome bilateralmente, cuja evolução ocorre de forma progressiva e grave (Harmatz et al, 2005).

A provável etiologia da síndrome do neurônio motor superior (piramidal) apresentada por alguns pacientes, está relacionada à compressão medular ou à deposição de GAG no SNC e intensificada por deformidades na coluna. A partir da avaliação, foram diagnosticados 6 pacientes com síndrome piramidal deficitária e de liberação. Desses pacientes, 4 apresentaram cifose, o que reafirma a hipótese de que a lesão medular pode ter sido intensificada pela deformidade. Portanto, em serviços com dificuldades de realização rotineira de exames de neuroimagem, a avaliação clínica neurológica pode corroborar com sinais sugestivos de compressão medular, indicando uma necessidade de avaliação complementar e intervenção precoce.

### **VI.3. NEUROIMAGEM**

A ausência do atraso ou regressão do DNPM em metade dos pacientes que apresentaram evidências de atrofia cerebral pode ter sido em virtude da (o): a) pequeno número de exames radiológicos avaliados; b) alteração ter sido discreta e ainda não ter causado manifestações de regressão.

Apesar de não ter sido feita no presente estudo, a realização de testes específicos para avaliar de forma adequada o retardo mental dos pacientes com mucopolissacaridose são importantes para que a correlação com determinados achados da neuroimagem seja melhor efetivada.

Entre os pacientes que apresentaram estenose do canal raqueano, 3 (60%) receberam o diagnóstico clínico de síndrome piramidal, indicando que a compressão provocada pela estenose provavelmente foi causadora de lesão medular.

A maioria dos pacientes apresentou dilatação dos espaços perivasculares, sendo corpo caloso e substância branca supratentorial os locais mais comumente acometidos, estando de acordo com estudos pregressos (Barone, 2002; Matheus et al., 2004). Destes, aproximadamente 67% apresentou concomitantemente hidrocefalia, indicando um número significativo de associação entre as duas alterações.

Também é importante realizar avaliação oftalmológica nos pacientes, sobretudo naqueles que tiveram evidência de hidrocefalia. Em caso de déficit visual, deve-se identificar se a sua etiologia tem relação com o aumento da pressão intracraniana.

### **VI. 4. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

As limitações deste estudo estão associadas, ao seu caráter retrospectivo e à dificuldade de traçar comparativos com outras produções científicas, devido à escassez de trabalhos semelhantes.

Outro fator limitante do estudo foi o número reduzido de exames de imagem inclusos em relação ao total da amostra. A causa dessa limitação deve-se a dificuldades relacionadas à

realização dos exames no Sistema Único de Saúde, principalmente, em pacientes com comprometimento cognitivo ou na tenra idade, que necessitam de sedação, e os serviços públicos disponíveis não possuem um suporte ventilatório adequado para pacientes sedados.



## VII. CONCLUSÕES

1. A maioria dos pacientes avaliados neste estudo apresentou alterações propedêuticas que sugerem acometimento neurológico.
2. As alterações mais comumente encontradas foram atraso ou regressão do DNPM, seguido de hiperreflexia, que é um dos sinais precoces da síndrome piramidal.
3. As alterações mais comuns entre os exames neurorradiológicos analisados foram: dilatação de espaços perivasculares, atrofia cerebral e lesão de substância branca.
4. Houve um caso de hematoma subdural espontâneo, fato que ratifica que o acompanhamento neurológico é muito importante para os pacientes com MPS, pois apesar da piora gradual da doença, manifestações agudas podem ocorrer e precisam ser conduzidas de maneira adequada e precoce.
5. O estudo é um dos poucos que traz uma abordagem semiológica relacionada ao tema, deixando clara a importância da identificação de sinais e sintomas capazes de auxiliar na caracterização do acometimento, tornando possível a investigação precisa e bem direcionada, além da intervenção cirúrgica, quando necessária.

## VIII.ABSTRACT

### NEUROLOGICAL CHANGES CHARACTERIZATION IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS FROM A REFERENCE CENTER IN SALVADOR-BAHIA.

**Introduction:** Mucopolysaccharidosis (MPS) are chronic and progressive genetic diseases that compromise organs and systems, including the neurological system, due to glycosaminoglycans deposit. **Goal:** To evaluate clinical and imaging findings of patients with mucopolysaccharidosis I, II, III and IV who are treated at the Medical Genetics Service of Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) at Universidade Federal da Bahia. **Methodology:** Study case series from medical records data, n=35. **Results:** In the studied population, 6 presented with MPS I, 12 MPS II, 3 MPS III and 14 MPS VI. 21 patients presented with some changes at the neurologic physical examination, and all patients who had imaging tests evaluated (9) presented with some type of change. **Discussion and conclusion:** the nervous system is frequently affected in patients with MPS and their neurologic following is highly important, because despite the gradual worsening of the disease acute manifestations may occur and they have to be early and appropriately conducted.

**Key-words:** 1. Mucopolysaccharidosis; 2. Neurological examination; 3. Neuroimaging

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albuquerque RM, Liberalesso PB, Santos ML, Klagenberg KF, Jurkiewicz AL, Zeigelboim BS. Aspectos eletroencefalográficos em crianças com mucopolissacaridose. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2010; 16(4): 162- 166
2. Aldenhoven M, Boelens JJ, Koning TJ. The clinical outcome of Hurler Syndrome after stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow transplantation*.2008; 14:485-98.
3. Al Sawaf S, Mayatepek E, Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: pathology and possible therapeutic effects reviewed. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31:473– 80.
4. Araujo AP. Psychiatric features of metabolic disorders. *Rev Psiqu Clin*.2004; 31(6): 285-9.
5. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969–1996. *Pediatrics*.2000; 105:109–205.
6. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(1):1-17.
7. Auclair D, Hopwood JJ, Brooks DA. Replacement therapy Molecular Genetics and metabolism.2003; 78:163-174.
8. Azevedo AC. Estudo clínico e bioquímico de 28 pacientes com mucopolissacaridose tipo VI [dissertação de mestrado]. Porto Alegre(RS).UFRS.2004.
9. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, Leistner S, Giugliani C, Rosa M, Barrios P, Marinho D, Esteves P, Valadares E, Boy R, Horovitz D, Mabe P, da Silva LC, de Souza IC, Ribeiro M, Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1990;87(5):1913-6.
10. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab*. 2005; 28(1):1011–1017.
11. Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim biophys acta*. Elsevier B.V.; 2009 Apr;1793(4):684–96.

12. Barone R, Parano E, Trifiletti RR, et al. White matter changes mimicking a leukodystrophy in a patient with mucopolysaccharidosis: characterization by MRI. *J Neurol Sci.* 2002;195:171–75.
13. Batzios, DI. Brain and Spinal MR Imaging Findings in Mucopolysaccharidoses: A Review. *Am J Neuroradiol.* 2013; 34:5–13.
14. Boy R, Vdschwart I. Às doenças lisossômicas e tratamento das mucopolissacaridoses. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2011;10 (2):61-72.
15. Buistn. Set of simple side-room tests for detection of inborn errors of metabolism. *British MedJ.* 1968;2:745-9.
16. Clarke JTR. *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases.* 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2006.
17. Costa-Motta FM, Acosta AX, Abé-Sandes K, Bender F, Schwartz IV, Giugliani R, Leistner-Segal S. Genetic studies in a cluster of mucopolysaccharidosis type VI patients in Northeast Brazil. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):603-607.
18. Gabrielli O, Salvolini U, Maricotti M, et al. Cerebral MRI in two brothers with mucopolysaccharidosis type I and different clinical phenotypes. *Neuroradiology.* 1992;34:313–15.
19. Gabrielli O, Polonara G, Reginicolo L, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolisaccharidoses. *Am J Med Genet.* 2004;125:224-231.
20. Giugliani R, Federhen A, Munoz Rojas MV, Vieira TA, Artigalas O, Pinto LL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: recommendations from a group of Brazilian F experts. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(3):271-7.
21. Gudino MA, Campistol J, Chavez B, Conill J, Hernandez S, Vilaseca MA. Hurler's syndrome, West's syndrome, and vitamin D-dependent rickets. *J Child Neurol* 2002;17(2):149-51.
22. Haddad, F.S., Jones, D.H., Vellodi, A., Kane, N., and Pitt, M.C. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and the mucolipidoses. *J Bone Joint Surg Br.* 1997; 79: 576.
23. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, 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):681-9.
24. Heron B, Mikaeloff Y, Froissart R, Guillaume Caridade, Maire I, Caillaud C, et al. Incidence and Natural History of Mucopolysaccharidosis Type III in France and Comparison with United Kingdom and Greece. *American journal of medical genetics*. 2010; 58- 68.
  25. Kaufman HH, Rosenberg HS, Scott CI, Lee YY, Pruessner JL, Butler IJ. Cervical myelopathy due to dural compression in mucopolysaccharidosis. *Surgical neurology*. 1982 jun;17(6):404-10.
  26. Kaufman, H.S. Rosenberg, C.I. Scott, Y.Y Lee, J.L. Pruessner, L.J. Butler. Cervical myelopathy due to dural compression in mucopolysaccharidosis. *Surg. Neurol*. 1982;17:404-410.
  27. Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery*. 2000 Aug;47(1):223-9.
  28. 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.
  29. Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunopathol*. 2004; 26:119-32.
  30. Lange MC, Teive HA, Troiano AR, Bitencourt M, Funke VA, Setubal DC, et al. Bone marrow transplantation in patients with storage diseases: a developing country experience. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64:1-4.
  31. Lee C, Dineen TE, Brack M et al. The mucopolysaccharidoses: Characterization by cranial MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 1993;14:1285-1292.
  32. Martell L, Lau K, Mei M, Burnett V, Decker C, Foehr ED. Biomarker analysis of Morquio syndrome: identification of disease state and drug responsive markers. *Orphanet j rare dis. BioMed Central*. 2011; 6(1): 84.
  33. Martins AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *Med J/Rev Paul Med*. 1999; 117(6):251 -265.
  34. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, Muenzer J. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics*. 2008;121:377-386.
  35. Matheus M. G., Castillo M., Smith J. K., Armao D, Towle D., Muenzer J. Brain MRI

- findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation *Neuroradiology*. *Neuroradiol.*2004; 46:666–672.
36. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249–254.
  37. Mizuno CA, Figueiredo JB, Teza ITV, Taira LGN, Silva TA, Paixão DL, Mizuno JC. Clinical aspects of mucopolysaccharidosis type VI. *Rev Bras Clin Med* 2010;8(4):356-61.
  38. Muenzer J. The mucopolysaccharidosis: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatric*.2004;144:527-534.
  39. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses. *Hum Genet*.1997;101:355–358.
  40. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the Mucopolysaccharidoses. *AmJ Med Genet Part A*. 2003;123:310–313
  41. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol 3. 8a ed. Nova York, NY: McGraw- Hill; 2001:3421-3452.
  42. Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter’s syndrome (mucopolysaccharidoses type II). *Clin Radiol* 1996;51:719 –23.
  43. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab*. 2007;91:37-47.
  44. Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol*. 2005;15:2284 –303.
  45. Paula AC, Bertola DR, Albano LM, Santos AC, Junior FD, Oliveira LA, Kim CA. Achados rediológicos em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI. *Rev Imagem*.2006;28(1)7-12.
  46. Pinto LL, Schwartz IV, Puga AC, Vieira TA, Munoz MV, Giugliani R, et al. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 ;82:273-8.
  47. Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, Niezen-Konig KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105:151–156.

48. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol.* 2010 Jan; 471:59-69.
49. Pyeritz RE. Doenças hereditárias do tecido conjuntivo. In: Goldman L AD, editor. *CECIL tratado de Medicina interna.* 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1907-99.
50. Rohrbach M, Clarke JTR. Treatment of lysosomal storage disorders. Progress with enzyme replacement therapy. *Drugs.* 2007;18:2697-716.
51. Sanseverino MTV, Wajner M, Giugliani R. Aplicação de um protocolo clínico-laboratorial para identificação de erros inatos do metabolismo em crianças gravemente enfermas. *J Pediatr.* 2000; 76(5): 375-82.
52. Sainz CM, Muñoz CZ, Monteagudo AGQ. Errores innatos del metabolismo. *Enfermedades lisosomales. Rev Cubana Pediatr.* 2002; 74(1): 68-76.
53. Schwartz IVD. Mucopolissacaridose tipo I- Análise da variabilidade clínica e sua associação com o genótipo em pacientes brasileiros [dissertação de mestrado]. Porto Alegre (RS)- UFRS. 2000
54. Schwartz IVD, Ribeiro M, Mota J, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatrica.* 2007;96:63-70
55. Seto T, Kono K, Morimoto K, et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidoses and the effect of bone marrow transplantation. *Am Neurol* 2001;50:79 –92.
56. Souza ICN. Triagem urinária para erros inatos do metabolismo em crianças com atraso no desenvolvimento [Tese – Mestrado]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; 2002.
57. Silva LCS. Investigação de doenças metabólicas através de triagem bioquímica na urina de pacientes, 2003. Disponível em: <http://www.saudebrasilnet.com.br> – Acessado em 20 de janeiro de 2013.
58. Turtelli CM. Radiological findings in patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Radiol Bras.* 2002.35:311–314.
59. Van Heest, A.E., House J., Krivit, W., and Walker, K. (1998) Surgical treatment of carpal tunnel syndrome and trigger digits in children with mucopolysaccharide storage disorders. *J Hand Surg (Am)* 23: 236.
60. Vedolin, Schwartz IVD, Komlos M, Schuch A, Puga AC, Pinto LL, Pires AP, R.

- Giugliani. Correlation of MR Imaging and MR Spectroscopy Findings with Cognitive Impairment in Mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:1029 – 33.
61. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *Br j haematol*. 2005 Feb;128(4):413–31.
62. Vieira, TA. História natural das mucopolissacaridoses: uma investigação da trajetória dos pacientes desde o nascimento até o diagnóstico [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, 2007.
63. Vougioukas VI, Berlis A, Kopp MV, Korinthenberg R, Spreer J, van Velthoven V. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux-Lamy syndrome. Case report and review of the literature. *Pediatric neurosurgery*. 2001 Aug;35(1):35-8.
64. Walkley SU, Thrall MA, Haskings ME, et al. Abnormal neuronal metabolism and storage in mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy) disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005; 31:536 – 44.
65. Wraith, J.E, and Alani, S.M. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Arch Dis Child*. 1990. 65: 962.
66. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Chil*. 1995; 72:263-267.
67. Wrait JE, Clarke JTR. The mucopolysaccharidoses. In: Balu N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR, editors. *Physician's Guide to the treatment and Follow-up of metabolic diseases*. Berlin: Springer; 2006 p.195-203.
68. Young ID, Harper PS, Archer IM, Newcombe RG. A clinical and genetic study of Hunter syndrome Heterogeneity. *J Med Genet*. 1982;19:401-7.
69. Zafeiriou DI, Batzios SP. Brain and Spinal MR imaging Findings in mucopolysaccharidoses: A Review. *AmJ Neuroradiol*. 2013;34:5-13.

## **IX. ANEXOS**

**Anexo 1-** Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Caracterização Neurológica nas Mucopolissacarídeos

**Pesquisador:** Angelina Xavier Acosta

**Área Temática:** Área 1. Genética Humana.

**Versão:** 2

**CAAE:** 05936812.0.0000.0049

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

**Patrocinador Principal:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 209.132

**Data da Relatoria:** 31/01/2013

**Apresentação do Projeto:**

Projeto que estuda a caracterização de alterações neurológicas em pacientes com Mucopolissacaridose (MPS) através dos estudo dos exames neurológicos e dos exames de imagem do SNC. Procura descrever esses achados e correlacionar a clínica com a imagem obtida, através da revisão de prontuários.

**Objetivo da Pesquisa:**

- Caracterizar as principais manifestações neurológicas do sistema nervoso central dos pacientes com MPS atendidos no serviço de referência do HUPES/UFBA;
- Identificar as principais alterações de neuroimagem (Tomografia Computadorizada do crânio e Ressonância Magnética do encéfalo) nos diferentes tipos de MPS;
- Correlacionar os achados clínicos com as alterações de neuroimagem em cada subtipo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Trata-se de uma avaliação de dados em prontuário. Mantendo-se o sigilo dos dados não observa-se riscos. Os benefícios esperados não se aplicam diretamente aos pacientes, mas ao conhecimento gerado sobre a doença, que é rara, o que pode auxiliar na condução de casos futuros.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo descritivo de série de casos, com previsão de estudar 34 pacientes com MPS atendidos e acompanhados no Serviço de Genética Médica do COM-HUPES. Dados do exame neurológico,

Endereço: Rua Augusto Vieira, s/nº - 1º Andar  
 Bairro: Canale CEP: 40.110-080  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Imagem do SNC (TAC ou RNM de crânio) serão obtidos dos registros em prontuário. A forma de análise é descrita, superficialmente, como análise através de média aritmética e ponderada.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não encontrei o termo de anuência do SAME entre os documentos postados na PB.

**PENDÊNCIA RESOLVIDA**

**Recomendações:**

Sugiro realizar descrição das frequências simples e relativas dos achados de exame clínico e radiológico e não as médias, como descrito, uma vez que os desfechos do estudo são variáveis qualitativas.

Sugiro acrescentar a forma de como serão correlacionados os dados clínicos com as imagens neurológicas (objetivo 3)

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências foram resolvidas.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PROF. EDGARD SANTOS-  
UFBA - HUPES



Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e ao término do estudo.

Projeto Aprovado.

SALVADOR, 01 de Março de 2013

---

Assinado por:  
Roberto José da Silva Badaró  
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Vieira, s/nº - 1º Andar  
Bairro: Canela CEP: 40.110-080  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com