

Mucopolissacaridose do tipo II: a importância do diagnóstico precoce e as possibilidades terapêuticas

Mucopolysaccharidosis type II: the importance of early diagnosis and therapeutic possibilities

Lígia de Lima e Silva¹, Ana Daniela Izoton de Sadovsky²

RESUMO

Introdução: A mucopolissacaridose do tipo II (MPS II) ou Síndrome de Hunter é definida como uma deficiência enzimática de origem genética, cuja herança é recessiva e ligada ao X. Nela, há uma mutação no gene responsável pela codificação da enzima iduronato - 2- sulfatase (IDS), levando ao acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs). Dessa forma, os GAGs acumulam-se em diversos órgãos e tecidos, levando-os à disfunção. **Relato de caso:** O presente estudo consiste em um relato de caso dessa síndrome rara, no qual o paciente apresenta características físicas sugestivas desde o nascimento e história familiar de irmão com a mesma doença, possibilitando diagnóstico precoce. Ao exame físico, apresenta manifestações fenotípicas da doença, tais como ponte nasal baixa e hirsutismo. Exames laboratoriais confirmaram o aumento de glicosaminoglicanos urinários, e o estudo genético confirmou alteração no gene IDS. Com diagnóstico precoce, o paciente iniciou terapia gênica de aplicação intratecal em centro especializado no Sul do país e, apesar das limitações da doença, vem apresentando evolução favorável. Tem acompanhamento com fisioterapeuta, fonoaudióloga, terapeuta ocupacional, pediatra e geneticista. **Conclusão:** A MPS II é uma doença de prevalência rara, que atualmente tem como tratamento mais empregado no Brasil o manejo dos sinais e sintomas. Todavia, os avanços no transplante de células-tronco hematopoiéticas e nas terapias de reposição enzimática e gênica propiciaram maior sobrevida e qualidade de vida para os pacientes. Os profissionais da área de saúde, nas diversas especialidades, devem estar atentos para que seja possível um diagnóstico e intervenção precoce, modificando a história natural desses pacientes.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose II. Doenças Raras. Erros Inatos do Metabolismo. Glicosaminoglicanos (GAGs).

ABSTRACT

Introduction: Mucopolysaccharidosis type II (MPS II) or Hunter syndrome is defined as an enzyme deficiency of genetic origin, whose inheritance is recessive and X-linked. In this syndrome, there is a mutation in the gene responsible for encoding the enzyme iduronate-2-sulfatase (IDS), leading to the accumulation of glycosaminoglycans (GAGs). Therefore, GAGs accumulate in various organs and tissues, leading to their dysfunction. **Case report:** This study consists of a case report of this rare syndrome, in which the patient presents suggestive physical characteristics from birth and a family history of a sibling with the same disease, allowing early diagnosis. On physical examination, the patient presents phenotypic manifestations of the disease, such as low nasal bridge and hirsutism. Laboratory tests confirmed the increase in urinary glycosaminoglycans, and the genetic study confirmed an alteration in the IDS gene. With early diagnosis, the patient began intrathecal gene therapy at a specialized center in the South of the country and, despite the limitations of the disease, has shown favorable progress. He is being monitored by a physiotherapist, speech therapist, occupational therapist, pediatrician and geneticist. **Conclusion:** MPS II is a rare disease, whose most commonly used treatment in Brazil currently involves the management of signs and symptoms. However, advances in hematopoietic stem cell transplantation and enzyme and gene replacement therapies have provided longer survival and quality of life for patients. Healthcare professionals in various specialties should be alerted to ensure early diagnosis and intervention, modifying the natural history of these patients.

Keywords: Mucopolysaccharidosis II. Rare Diseases. Metabolism Inborn Errors. Glycosaminoglycans (GAGs).

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

ligialimasilva57@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Lígia de Lima e Silva, Ana Daniela Izoton de Sadovsky.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

14/7/2024

Aprovado:

2/9/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) — originadas a partir da falha das enzimas lisossomais, as quais são responsáveis pela metabolização dessas moléculas — são doenças hereditárias que apresentam acúmulo de glicosaminoglicanos (GAG's)^{1,2,3}. É preciso frisar que, quando em acúmulo, os GAG's são depositados em diferentes locais, acarretando manifestações clínicas com gravidade variável⁴.

A mucopolissacaridose do tipo II ou Síndrome de Hunter é uma doença de herança recessiva relacionada ao cromossomo X e, por isso, mais prevalente em indivíduos do sexo masculino^{1,4,5}. Trata-se de uma enfermidade rara, com uma taxa de incidência variando de 0.38 a 1.09 a cada 100.000 recém-nascidos vivos no Brasil⁶. De acordo com a literatura, os países de maior incidência são o Brasil, Japão e Coreia do Sul⁷.

Nela há uma variante patogênica que acarreta a redução ou ausência de atividade da atuação do gene que codifica a enzima iduronate-2-sulfatase (IDS)^{7,8,9}. O gene IDS é mapeado na região cromossômica Xq28, sendo estruturado em 9 exons⁶. Até o momento, 658 variantes foram relatadas no gene IDS, quase metade delas são mutações *missense/nonsense*, seguidas por pequenas deleções, variantes de *splicing*, deleções grosseiras, rearranjos complexos e inserções grosseiras. Apenas grandes deleções/inserções, rearranjos complexos e variantes *nonsense* e *splicing* são comumente associadas a formas graves⁶. Em decorrência da deficiência dessa enzima, ocorre o acúmulo dos mucopolissacarídeos dermatan sulfato e heparan sulfato em diversos tecidos^{1,4}.

As manifestações clínicas variam em decorrência do grau da deficiência enzimática, sendo que as formas mais graves costumam acarretar danos mais importantes^{2,7}. Em relação à MPS do tipo II, os indivíduos portadores usualmente apresentam atraso no desenvolvimento, devido ao acúmulo no sistema nervoso central de GAG's^{2,6,7}. Cabe sublinhar que há duas formas clínicas de diferenciação, atenuada e grave^{1,4,6}. Algumas características físicas são comuns entre os mencionados pacientes, tais como o aumento da quantidade de pelos, lábios aumentados, dentes pequenos, alterações esqueléticas e

abdome distendido, o que determina o fenótipo característico para essa doença^{1,2,4,5}.

O diagnóstico do MPS II requer uma combinação de manifestações clínicas, exames de imagem, triagem de GAGs urinários, atividade enzimática e testes genéticos^{1,4,5}. Atualmente, a abordagem terapêutica mais utilizada é o tratamento sintomático^{1,6,8,9}. Cabe sublinhar que uma pequena parcela dos pacientes possui acesso à terapia de reposição enzimática (TRE), ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e à terapia gênica, os quais apresentaram maiores benefícios quando empregados precocemente, uma vez que não conseguem reverter a maioria das patologias que se desenvolveram antes do tratamento^{6,8,9}. A consciência limitada da doença acarreta o atraso do diagnóstico e das intervenções.

Este trabalho tem como objetivo descrever um caso raro de um paciente portador de mucopolissacaridose do tipo II, com ênfase na importância do diagnóstico e intervenção precoces para propiciar uma melhor qualidade de vida. Sendo, portanto, essencial a suspeição clínica da doença e o conhecimento acerca das diferentes formas de abordagem terapêutica.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, iniciou acompanhamento no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes aos 3 meses de vida. Tem antecedente de irmão falecido por volta dos 9 anos de idade com diagnóstico de MPS do tipo II (Síndrome de Hunter), de apresentação grave.

Como primeiras manifestações clínicas, o paciente teve a pele espessada, melanose dérmica em região sacral, nádegas, membros superiores e inferiores, hirsutismo, ponte nasal baixa, hipertrofia de amígdalas, fígado palpável abaixo do rebordo costal direito e pequena hérnia umbilical (palpação do anel herniário menor que 1 cm).

Devido à suspeita clínica, endossada por uma história familiar fortemente sugestiva, ele foi encaminhado ao ambulatório de genética, no qual recebeu diagnóstico laboratorial de Mucopolissacaridose do tipo II obtido através da eletrofo-

rese de glicosaminoglicanos na urina. Os valores de dermatan e heparan sulfato encontram-se na Tabela 1. Não foi detectada atividade da enzima iduronato sulfase, sendo confirmado por exame molecular deleção em hemizigose dos exons 1 a 9, no gene IDS.

A partir dos exames, o paciente não só prosseguiu o acompanhamento nos ambulatórios de Pediatria e Genética, como também foi encaminhado para o Protocolo de Terapia Gênica no Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, quando a família foi convidada a participar de um tratamento experimental no qual é realizada a terapia gênica intratecal, tendo iniciado com cerca de 5 meses. Apesar de dose única, requer acompanhamento durante 2 anos para monitorização de sinais/sintomas e efeitos adversos a longo prazo. Até o momento, o paciente não apresentou intercorrências.

No momento atual, o paciente faz fisioterapia motora (2 vezes por semana), fonoaudiologia e terapia ocupacional, ambas 1 vez por semana. Cursa com leve atraso cronológico dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor, mas, no geral, com bom desenvolvimento, considerando a sua doença de base.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Hunter ou mucopolissacaridose II (MPS II) — ligada ao cromossomo X — é um distúrbio genético da classe das doenças causadas por erros inatos do metabolismo^{1,4,5,9}. Deve-se ressaltar que há diversos tipos de glicosaminoglicanos, entretanto os da MPS II são o dermatan sulfato (situado nos pulmões, fígado e em algumas células do sistema nervoso) e o heparan sulfato (situado na derme, vasos e coração).

De acordo com suas manifestações clínicas, a MPS II pode ser classificada em duas formas principais: atenuada e a grave. Na primeira, os pacientes, na maior parte dos casos, não apresentam alterações ao nascimento, tendo início dos sinais e sintomas por volta de 2 a 4 anos de idade. Em contrapartida, na segunda, os pacientes podem evidenciar manifestações ao nascimento^{1,4,5,6}. As formas atenuadas podem apresentar uma evolução lenta e gradual dos sinais e sintomas, podem não denotar problemas cognitivos ou de forma leve e sem dificuldades comportamentais^{5,6}. É importante destacar que a principal diferenciação entre as supracitadas manifestações clínicas reside na presença/ausência de envolvimento neurológico, caracterizada sobretudo por comprometimento cognitivo e problemas comportamentais graves^{5,6}.

Partindo da premissa que o gene IDS é de manutenção celular, os pacientes com MPS II podem ser acometidos na maioria dos sistemas orgânicos, em diferentes intensidades e com diversidade importante na apresentação da doença^{4,6,7}.

Os pacientes apresentam níveis elevados de GAGs urinários (uGAGs)^{1,2,4,6}. Clinicamente costumam apresentar características faciais grosseiras, alterações esqueléticas e rigidez articular, retardo de crescimento com baixa estatura, comprometimento cardíaco e respiratório, incluindo valvulopatia difusa, hérnias inguinais e umbilicais, visceromegalias (principalmente hepatoesplenomegalia)^{1,2,5}. Ademais, o envolvimento neurológico está presente em cerca de dois terços dos casos⁶. Também costumam apresentar distúrbios do sono, apneia obstrutiva e deterioração da retina. Além de manifestações otorrinolaringológicas, tais como: perda auditiva, hipertrofia adenotonsilar e infecções frequentes do ouvido e do trato respiratório superior^{1,2,3,5}.

Considerando as principais alterações clínicas, a insuficiência cardiorrespiratória é a causa mais

TABELA 1. Valores laboratoriais de dermatan e heparan sulfato urinários

	Resultado obtido	Valor de referência para menores de 1 ano
Dermatan Sulfato de creatinina	454,16 ng/mg	< 5,70 ng/mg
Heparan Sulfato de creatinina	193 ng/mg	< 3,18 ng/mg

Fonte: Os autores.

prevalente de morte, costuma ocorrer antes da idade adulta nas formas graves, enquanto os pacientes com as formas atenuadas podem sobreviver até o final da idade adulta^{4,5,6}. Dessa forma, a maior parte dos pacientes possui expectativa de vida que não ultrapassa os 20 anos de idade⁷.

Quando se suspeita de MPS II, o próximo passo, visando ao diagnóstico, é avaliar se a excreção de uGAG é aumentada através da quantificação dos níveis de GAG em amostras de urina de 24 horas^{1,2,4,5}. Uma vez confirmado que os uGAGs estão quantitativa e qualitativamente alterados, o segundo passo é medir a atividade enzimática da IDS^{1,2,4,5}. Deve-se enfatizar que existe a possibilidade de resultados falso-negativos, portanto se faz necessário combinar os achados laboratoriais com o julgamento clínico^{6,7}.

Como a proteína IDS está presente em todas as células, com exceção dos eritrócitos maduros, a atividade pode ser dosada em diferentes células ou fluidos corporais^{1,3,4,5}. A avaliação genética é uma forma eficiente de diagnóstico, já que ajuda não só na diferenciação de outras doenças que possam apresentar sintomas parecidos, mas também na orientação dos casais em possíveis futuras gestações^{7,8}. A maioria dos pacientes com Síndrome de Hunter não apresenta atividade residual da IDS, alguns pacientes com a forma atenuada apresentam de 0,2% a 2,4% da atividade da enzima⁶.

Historicamente, o tratamento da MPS II tem sido paliativo e direcionado ao tratamento dos sinais e sintomas^{1,5,6,7}. Com a intenção de desenvolver um tratamento específico para a doença, estudos foram realizados avaliando diferentes estratégias. Essas análises levaram, na década de 1980, à inserção na prática clínica do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e da terapia de reposição enzimática (TRE) em 2006^{5,6}. Apesar de essas estratégias terapêuticas, principalmente a TRE, serem atualmente usadas como opções para o tratamento da Síndrome de Hunter, existem muitas questões acerca da eficácia e da segurança de sua aplicação, deixando esse campo de pesquisa em aberto^{6,7,9}.

A doença é tão complexa que o manejo costuma ser desafiador e exige uma abordagem multidisciplinar^{6,7,8}. Além disso, afeta de forma global a dinâmica da família, visto que esses pacientes exi-

gem muitos cuidados, portanto a estrutura familiar é considerada um fator primordial para melhorar a qualidade de vida deles^{6,7}.

Em consequência de as intervenções terapêuticas comuns não alcançarem o sistema nervoso central, os sinais e sintomas correlacionados ao envolvimento neurológico permanecem até o momento sem cura e só podem ser tratados sintomaticamente⁹.

Faz-se importante ressaltar que a terapia de reposição enzimática (TRE) é baseada na substituição da enzima deficiente ou ausente por uma versão recombinante funcional através da administração intravenosa^{6,9}. Atualmente, duas enzimas recombinantes diferentes estão disponíveis para o tratamento da MPS II: idursulfase, recentemente adquirida pela Takeda Pharmaceutical Co., Tóquio, Japão, aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA em 2006; idursulfase beta, validada pela Food and Drug Administration da Coreia em 2012^{4,6}. Ambas apresentaram propriedades bioquímicas, distribuição nos órgãos e eficácia semelhantes na redução dos níveis de GAG em estudos pré-clínicos, sendo que a idursulfase beta possui maior atividade enzimática específica, absorção mais rápida pelas células e menor formação de anticorpos antidrogas⁶.

No quesito segurança, a TRE é considerada bem tolerada, sendo a maioria dos seus efeitos adversos de caráter leve ou moderado⁹. Porém, apresenta meia-vida curta, requerendo injeções regulares. Como alguns sintomas são irreversíveis, quanto mais precocemente iniciada, melhor o prognóstico do paciente. A TRE apresenta eficácia limitada em alguns tecidos, o que pode ser explicado não somente pela baixa biodisponibilidade da enzima terapêutica devido à baixa vascularização em tecidos como cartilagem, osso e válvulas cardíacas, mas também pela presença de barreiras biológicas, como a barreira hematoencefálica para tratamento do sistema nervoso central^{6,9}.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) fundamenta-se no transplante de células-tronco sanguíneas de um doador saudável, compatível para um paciente, através do sangue periférico da medula óssea ou sangue do cordão umbilical^{6,9}. A experiência clínica desta terapia na MPS II é limitada⁶. Comparado com a TRE, o TCTH leva à pro-

dução de enzimas de forma contínua e atravessa a barreira hematoencefálica⁹. Entretanto, apresenta algumas complicações como infecções, rejeição do transplante e doença do enxerto versus hospedeiro⁶. É importante ter seus benefícios e malefícios discutidos em equipe e com a família do paciente. Embora sua aplicação na MPS II ainda permaneça controversa, o refinamento dos protocolos e a redução de risco gradativamente obtidos para o TCTH estão levando os profissionais a reconsiderar essa terapia para os pacientes com Síndrome de Hunter⁶. Atualmente é uma opção terapêutica oferecida em alguns países, incluindo o Brasil^{6,9}.

A terapia genética é uma possibilidade para os pacientes, uma vez que a MPS II tem caráter monogênico e fisiopatologia da parte bioquímica bem conhecida^{6,7,9}. É importante destacar que essa terapia pode ser dividida em *in vivo*, com administração direta do vetor para entregar o gene correto às células e em *ex vivo*, na qual as células são coletadas do corpo do paciente, aplicadas com o vetor e readministradas ao paciente⁹.

Os vetores são fundamentais em biotecnologia e terapia genética, pois são usados para transportar material genético às células-alvo. Eles podem ser classificados em duas categorias principais: virais e não virais^{6,7,9}. Cada tipo apresenta características específicas que influenciam sua eficácia e segurança no contexto de tratamentos e pesquisas.

Convém observar que a terapia genética para mucopolissacaridose tipo II teve um importante progresso desde os seus primeiros estudos em linhagens celulares na década de 1990⁹. Contudo, ainda enfrenta muitas limitações, sendo a principal delas a possibilidade de as condições dos modelos animais diferirem das condições *in vivo* no corpo humano, necessitando, assim, de maiores estudos^{6,9}.

No relato de caso descrito acima, apesar de o paciente ter apresentado manifestações clínicas desde os primeiros meses de vida, fator considerado desfavorável, foi possível obter uma evolução positiva até o momento. Isso se deve principalmente ao diagnóstico e intervenções precoces, que possibilitam que medidas terapêuticas sejam instituídas antes que as sequelas se tornem irreversíveis. Com os avanços científicos, foi possível ofertar a este paciente a terapia gênica, diferentemente da maioria

dos pacientes relatados em literatura que fazem o manejo direcionado aos sintomas. Com isso, o desfecho relatado foi distinto do primeiro filho dessa família, que faleceu por volta dos 9 anos.

O estudo deste caso foi julgado relevante pela possibilidade de destacar uma doença rara, cujo diagnóstico e tratamento precoces são essenciais para o prognóstico do paciente. Cabe sublinhar que até o momento, a intervenção sintomática é a mais empregada, no entanto outras terapias estão em estudo e aprimoramento^{6,7,9}. Dessa forma, faz-se necessário o desenvolvimento de mais estudos e, por conseguinte, de mais publicações de artigos a respeito da doença e do seu manejo.

CONCLUSÃO

Partindo do pressuposto de que a mucopolissacaridose do tipo II é uma síndrome rara e pouco descrita na literatura, o seu diagnóstico é um desafio quando não suspeitada. Em decorrência disso, torna-se crucial o conhecimento técnico por parte da equipe de saúde no que tange à investigação e confirmação da doença com antecedência a fim de que seja exequível o início de terapias direcionadas o mais precoce possível. Além disso, o papel da equipe multiprofissional vai além da simples identificação da doença; ela é essencial para o manejo efetivo e integral dos pacientes. Cabe, pois, acentuar que profissionais de diversas áreas devem imbuir-se de responsabilidade no que concerne a trabalhar em conjunto, proporcionando, assim, uma abordagem holística que abranja não apenas os aspectos físicos, mas também os emocionais e sociais da vida dos afetados. A inclusão da família nesse processo é, na mesma proporção, importante, visto que o seu suporte é fundamental para a adesão ao tratamento e para a melhoria da qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria Conjunta nº. 16, de 24 de maio de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose do tipo II. Diário Oficial da União 25 maio 2014; Seção 1

2. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Fló-rez JS, Contreras- García GA. Mucopolisacaridoses: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista chilena de pediatría*. 2016; 87:295-304
3. Gaffke L, Pierzynowska K, Podlacha M, Brokowska J, Węgrzyn G. Changes in cellular processes occurring in mucopolysaccharidoses as underestimated pathomechanisms of these diseases. *Cell Biol Int*. 2021;45(3):498-506
4. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267-77.
5. Giugliani R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genet Mol Biol*. 2012 Dec. 35 (4 (suppl)):924-31
6. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 13;21(4):1258. doi: 10.3390/ijms21041258. PMID: 32070051; PMCID: PMC7072947.
7. Mao SJ, Chen QQ, Dai YL, Dong GP, Zou CC. The diagnosis and management of mucopolysaccharidosis type II. *Ital J Pediatr*. 2024 Oct 8;50(1):207. doi: 10.1186/s13052-024-01769-9. PMID: 39380047; PMCID: PMC11463001.
8. Mohamed S, He QQ, Singh AA, Ferro V. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Clinical and biochemical aspects of the disease and approaches to its diagnosis and treatment. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 2020;77:71-117. doi: 10.1016/bs.accb.2019.09.001. Epub 2019 Oct 26. PMID: 33004112.
9. Zapolnik P, Pyrkosz A. Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis Type II- A Review of the Current Possibilities. *Int J Mol Sci*. 2021 May 23;22(11):5490. doi: 10.3390/ijms22115490. PMID: 34070997; PMCID: PMC8197095.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque.

Endereço para correspondência

Rua Honório Magalhaes Ramalho, 21, apto 504, Santa Cecília, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-290.

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Os autores contribuíram igualmente para a elaboração deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes sob o parecer número CAAE 84354024.6.0000.5071 e parecer de aprovação número 7.241.656.