http://journal.unoeste.br/index.php/cv
DOI: 10.5747/cv.2019.v11.n2.v260
ISSN on-line 1984-6436

Colloquium Vitae

Submetido: 12/06/2018 Revisado: 03/04/2019 Aceito: 6/06/2019

MUCOPOLISSACARIDOSE IV: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Natália Yumi Akashi, Larissa Oberlaender Gonini Azenha, Mônica Cristina Silva Vieira, Thainá Chaves de Oliveira, Aline Aparecida Buriola

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP. e-mail: na.akashi@hotmail.com

RESUMO

A doença Mucopolissacaridose (MPS) é identificada como um distúrbio de depósito lisossômico caracterizado pela deficiência de uma enzima envolvida na degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). Este estudo teve como objetivo identificar as principais manifestações clínicas da síndrome de Mórquio. Existem sete tipos de MPS (I, II, III, IV, VI, VII e IX), sendo o enfoque deste trabalho o tipo IV. O estudo foi desenvolvido a partir da metodologia de revisão integrativa de literatura. Inicialmente, percebeu-se a escassez de produção científica com conhecimento focado em manifestações clínicas. Identificou-se que as manifestações clínicas da MPS IV ocorrem em diversos sistemas, mas as mais predominantes são do sistema osteoarticular. A partir da análise dos estudos que investigaram esta síndrome, concluiu-se que, embora a doença MPS IV seja incurável, com um diagnóstico precoce, o prognóstico pode ser mais favorável, atenuando o impacto das manifestações e aumentando a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Mucopolissacaridose IVA, síndrome de Morquio, deficiência enzimática, deficiência de galactosamina-6-sulfatase, doença de Morquio.

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS IV: AN INTEGRATING REVIEW OF THE MAIN CLINICAL MANIFESTATIONS

ABSTRACT

The disease Mucopolysaccharidosis (MPS) is identified as a lysosomal storage disorder characterized by the deficiency of an enzyme involved in the degradation of glycosaminoglycans (GAGs). This study aimed to identify the main clinical manifestations of the Morquio Syndrome. There are seven types of MPS, the focus of this work being type IV. The study was developed from the methodology of integrative review of literature. Initially, we noticed the scarcity of scientific production with knowledge focused on clinical manifestations. In addition, it has been identified that the clinical manifestations of MPS IV occur in several systems, but the most predominant are the osteoarticular system. From the analysis of the studies that investigated this syndrome, it was concluded that, although the MPS IV disease is incurable, with an early diagnosis, the prognosis may be more favorable, attenuating the impact of the manifestations and increasing the quality of life of the patient.

Keywords: Mucopolysaccharidosis IVA, Morquio syndrome, enzymatic deficiency, galactosamine-6-sulfatase deficiency, Morquio disease.

INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose (MPS) é um distúrbio de depósito lisossômico caracterizado pela deficiência de uma enzima envolvida na degradação de macromoléculas extracelulares denominadas glicosaminoglicanos (GAGs)[1]. Essas macromoléculas são importantes para a estrutura do tecido conjuntivo e cartilagem, além de terem papel significativo na regulação de algumas cascatas bioquímicas (coagulação, resposta imune e sistema complemento)[2].

Existem sete tipos de mucopolissacaridoses, que são classificadas de acordo com a enzima lisossômica deficiente e denominadas por meio

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

de números em algarismos romanos (I, II, III, IV, VI, VII E IX) ou por nomes específicos, sendo eles: MPS I – Hurler, Hurler-Scheie e Scheie; MPS II – Hunter; MPS III – Sanfillipo; MPS IV – Morquio; MPS VI – Maroteaux Lamy; MPS VII – Sly e MPS IX – Natowicz[3].

A MPS IV, também conhecida por Síndrome de Morquio, é uma displasia autossômica recessiva, que foi descrita pela primeira vez em 1929, pelo pediatra uruguaio Luis Morquio e pelo radiologista inglês James Brailsford[4]. Essa síndrome pode ser causada pela deficiência de duas enzimas: a N-acetilgalactosamina-6-sulfatase (MPS IV tipo A) ou a galactose-6-sulfatase (MPS IV tipo B), na qual ambas geram um defeito catabólico do sulfato de queratano[5]. Dessa forma, esse sulfato de queratano que não foi totalmente quebrado vai se depositar dentro das células do corpo, causando danos progressivos. A MPS IV do tipo A é a síndrome mais comum e severa, enquanto a do tipo B é mais rara e com sintomas mais brandos[6].

A variedade fenotípica entre os indivíduos com MPS IV é consequência do alto grau de heterogeneidade genética[7], no entanto, estudos mostraram[6,8,9] que pacientes portadores dessa doença apresentavam algumas características clinicas marcantes, como: baixa estatura, problemas ósseos graves e inteligência preservada.

Os sinais e sintomas em recém-nascidos com MPS IV não são muito evidentes e se manifestam apenas em casos graves através de covinhas sacrais, cifose, forma anormal das vértebras e pectus carinatum. De modo geral, o diagnóstico de portadores dessa doença é feito a partir do segundo ano de vida decorrente de suas características esqueléticas significativas: retardo de crescimento, protrusão de tórax, geno valgo, cifose, hipermobilidade das articulações e marcha anormal com tendência à queda[10].

Objetivo do presente estudo foi identificar as principais manifestações clínicas da Síndrome de Mórquio (Mucopolissacaridose do tipo IV), buscando melhor prognóstico e qualidade de vida para o paciente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que discutir sobre a Mucopolissacaridose, a fim de aprofundar o conhecimento acerca dessa doença e melhorar a prática clínica[11].

Para a construção do trabalho, seguiram-se as seguintes etapas: identificação do tema e elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos, discussão dos resultados e análise crítica dos estudos incluídos[12].

A questão norteadora desta revisão integrativa foi: quais as primeiras manifestações clínicas que possibilitariam um diagnóstico precoce da MPS IV?

Foi feito um levantamento bibliográfico, nos meses de fevereiro e março de 2018, nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine National Institutes os Health (PubMed) e Biblioteca Cochrane, com a utilização dos seguintes descritores: Morquio Syndrome e Mucopolysaccharidosis type IV.

Para o refinamento da pesquisa, foram adotados como critérios de inclusão: artigos publicados no período de 2011 e 2018, disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: artigos publicados antes de 2011 e estudos que focavam apenas no aspecto genético ou tratamento da doença.

Para síntese e análise dos artigos selecionados foi usado um quadro desenvolvido propriamente para esse fim, que é composto por: título, objetivo, nome dos autores, resultados e conclusão.

A análise dos artigos para construção dessa revisão integrativa foi realizada de forma descritiva, possibilitando reunir o conhecimento produzido por eles e dessa forma, atingir o objetivo que esse modelo propõe.

RESULTADOS

Foram identificados 1347 artigos no PubMed utilizando o descritor “Morquio Syndrome”. Após a seleção por artigos de revisão, permaneceram 111 artigos. Deste grupo, foram excluídos 83 artigos por não estarem disponíveis integralmente, 5 por não estarem entre os anos de 2011 a 2018, e 4 por não estarem nos idiomas: inglês ou português. Dessa forma, restaram 19 artigos. Após a leitura do título, foram excluídos aqueles que não focavam nas manifestações clínicas, restando 3 estudos para leitura integral.

Ao utilizar o descritor “Mucopolysaccharidosis IV” foram encontrados 242 artigos. Após selecionar apenas artigos de

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

revisão, restaram 31 artigos. Foram excluídos 13 artigos por não estarem integralmente disponíveis, 2 por não estarem entre os anos de 2011 a 2018 e 3 por não estarem nos idiomas inglês ou português. Dessa forma, restaram 15 artigos. Após a leitura do título, foram excluídos aqueles que não focavam nas manifestações clínicas, restando 1 estudo para leitura integral. Os artigos selecionados serão apresentados na Quadro 1, que mostra as variáveis envolvidas nos artigos localizados.

Por fim, ao utilizar o descritor "Mucopolysaccharidosis", foram encontrados 7078 artigos. Após selecionar apenas artigos de revisão, foram encontrados 727, desses 727, apenas 146 eram disponíveis gratuitamente. Depois, refinou-se os artigos apenas de 2011 a 2018, restando 102. Foi selecionada também a espécie "humanos", restando apenas 69 artigos. Por fim, foram excluídos os artigos que não focavam em manifestações clínicas, como por exemplo o foco no diagnóstico da mucopolissacaridose e as principais terapias, restando 1 estudo que foi selecionado e descrito na Quadro 1.

Quadro 1. Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa

Autores	**Título**	**Objetivo**	**Resultados**	**Conclusão**
Hsiang-Yu et al.[13]	História natural e avaliação clínica de pacientes taiwaneses com mucopolissacaridose IVA	Tem como objetivo coletar e analisar retrospectivamente as informações clínicas e laboratoriais que foram registradas nos prontuários de pacientes de Taiwan e que possuem MPS IVA, incluindo manifestações clínicas, histórico médico, avaliações, diagnósticos e tratamento sintomático.	Foram avaliados 24 pacientes com MPS IVA (11 homens e 13 mulheres) atendidos em 6 centros médicos em Taiwan de janeiro de 1996 a junho de 2013. As idades médias em que se iniciaram os sintomas e confirmou-se o diagnóstico foi: entre 1,6 e 5,7 anos. As principais manifestações encontradas foram: cifose (100%), pectus carinatum (96%), marcha anormal (93%) ataque de nanismo curto (92%), geno valgo (92%) e valvopatia (91%). Dentre os 24 pacientes analisados, oito tiveram pelo menos um procedimento cirúrgico: o mais comum foi a inserção de sonda (25%). No momento do estudo, desses 24 pacientes, oito deles morreram entre 7,7 e 17,2 anos.	A baixa estatura é a principal manifestação de um paciente com MPS IVA, além disso, 2/3 dos pacientes tem hipermobilidade das articulações, que é causada por deformidades metafisárias e degradação do tecido conjuntivo que fica próximo à articulação. Outras manifestações também foram encontradas: alterações visuais, auditivas e cardíacas principalmente.
Politei et al.[14]	Doença de Morquio (mucopolissacaridose IV-A): aspectos clínicos, diagnóstico e novo tratamento com terapia de reposição enzimática.	Tem como objetivo realizar uma revisão sobre as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da MPS IVA.	A MPS IVA é diagnosticada através da clínica e da diminuição da atividade de GALNS nos leucócitos e fibroblastos. O teste molecular pode ajudar no diagnóstico, pois auxilia no aconselhamento genético. Em relação as manifestações clínicas, a cognição normalmente não é afetada, todos possuem disostose múltipla (deformidade óssea, baixa estatura), o comprometimento respiratório é causa multifatorial, manifestação mais frequente relacionada com a visão é a opacidade da córnea, a perda auditiva é frequente e é resultado de repetidas IVAS, deformidades dos ossículos do ouvido médio e comprometimento neurossensitvo, já o sistema digestivo é comprometido pela presença de hérnias umbilicais e inguinais, além de hepatomegalia, o sistema cardiovascular é um dos menos acometidos.	A principal manifestação é a displasia esquelética, onde as deformidades ósseas, distúrbios de marcha e baixa estatura são os sinais e sintomas mais comuns. Além deles, pectum carinatum e cifose também são bastante relatados até mesmo em pacientes com menos de um ano de idade.

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Suárez-Guerreiro et al.[15]	Mucopolissacaridose: características clínicas, diagnóstico e manejo.	O objetivo dessa revisão é atualizar o conhecimento sobre as manifestações clínicas, sobre diagnóstico, e manejo das diversas formas da MPS. A clínica, a idade de apresentação da doença, o diagnóstico, o tratamento e as complicações variam de um tipo de MPS para o outro, por isso a importância da revisão.	Dentro da doença, existe 7 subgrupos de MPS: síndrome MPS I ou Hurler (Hurler, Hurler-Scheie e Scheie), síndrome MPS II ou Hunter (variantes A e B), síndrome MPS III ou síndrome de Sanfilipo (variantes AD), MPS IV ou síndrome de Morquio (variantes A e B), MPS VI ou Marotaux-Lamy, síndrome MPS VII ou Sly, MPS IX ou síndrome de Natowicz. Nesta patologia, no geral há envolvimento de diversos órgãos: baixa estatura, macrocefalia, macroglossia, facies grosseiras, lábios grossos, glaucoma, hidrocefalia, opacidade da córnea, compressão da medula óssea, hepatoesplenomegalia, obstrução de vias aéreas (levam a apneia ou dispneia), síndrome do túnel do carpo, disostose, hérnias umbilicais e inguinais.	As MPS fazem parte de um grupo de doenças raras, é importantíssimo reconhecer as principais manifestações clínicas para um diagnóstico precoce e assim o tratamento seja estabelecido da melhor maneira possível, visando qualidade de vida e bom prognóstico.
Hendriksz et al.[16]	Visão geral clínica e opções de tratamento para manifestações não-esqueléticas de mucopolissacaridose tipo IVA.	Tem como objetivo compreender as manifestações não-esqueléticas do MPS IVA e com isso, melhorar a qualidade de vida do paciente, apresentando avaliações e discutindo intervenções e resultados dos pacientes.	Sistema visual: a turvação difusa da córnea é o achado mais comum dos olhos. Sistema auditivo: a redução da audição em pacientes com MPS IV pode ser atribuída por diversas causas – a principal causa é a perda auditiva condutiva, e pode ser causada também por perda neurossensorial. Sistema digestório: hérnias umbilicais e inguinais são muito comuns em pacientes com MPS IVS. O fígado também pode ser acometido com frequência. Já o sistema cardiovascular em pacientes com MPS IV tem pouca ou nenhuma alteração. Por fim, o sistema respiratório é bastante acometido.	As manifestações esqueléticas são importantes, porém existem diversas manifestações não-esqueléticas na MPS IVA: alterações digestivas, visuais, cardiovasculares, sistema respiratório, auditivas que têm impacto significativo na vida dos pacientes.
Hendriksz et al.[17]	Revisão de apresentação clínica e diagnóstico de mucopolissacaridose IVA.	Tem como objetivo descrever a história natural da progressão da doença, realizado um diagnóstico precoce e tratamento adequado da MPS IVA. É uma revisão da experiencia clínica pregressa e atual de pacientes com MPS IVA.	Os sinais e sintomas atuais observados em mais de 60% dos pacientes que estão inscritos no Registro Internacional de Morquio A foram: baixa estatura, geno valgo, cifose, pectus carinatum, marcha anormal, frouxidão articular, deformidade do quadril e dificuldade de movimento articular. As taxas de morbimortalidade estão relacionadas à mielopatia e displasia cervical.	Os principais sintomas dos pacientes que relatam na MPS IVA são: distrofia condro-osteo, osteocondrodistrofia deformantedisso, além de outros sistemas de órgãos, incluindo: sistema visual, auditivo, cardiovascular e respiratório.

DISCUSSÃO

Foram analisados cinco estudos e em sua totalidade as principais manifestações encontradas estão relacionadas ao sistema ósteo-articular. Dentre as alterações esqueléticas mais comuns estão: baixa estatura, tronco e pescoço curtos, tórax em quilha (*pectus carinatum*), cifoescoliose, hiperlordose, instabilidade, articulações hipermóveis, deformidade ovóide das vértebras, geno valgo e pé plano valgo bilateralmente. Apresentam também deformidades no punho, fêmur, tornozelo e quadril, com marcha alterada tendo tendência a quedas[13-17]. As deformidades ósseas além de serem as principais manifestações também são as que se iniciam primeiro[16].

O comprometimento do sistema digestivo também é bastante frequente na MPS IV, sendo os principais a presença de hérnias umbilicais, inguinais e hepatomegalia. A

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

opacidade de córnea e perda auditiva também são bastante comuns, assim como as alterações respiratórias. Eles apresentam obstrução das vias aéreas superiores e inferiores e perda progressiva da função respiratória[13-17]. É comum também aparecerem distúrbios do sono, principalmente apneia obstrutiva[16,17]. A baixa estatura, a elevação do diafragma para a cavidade torácica e as alterações na parede torácica, como pectus carinatum e a cifoescoliose, contribuem para que haja restrições da função respiratória[17].

Os pacientes com MPS IV apresentam cardiopatia valvar progressiva. As anormalidades valvares cardíacas mais prevalentes são a estenose aórtica e a regurgitação mitral[13-17]. O espessamento da valva aórtica e/ou mitral estava presente em metade dos pacientes e pode ser avaliada pelo espessamento do septo interventricular com o aumento da idade[16].

CONCLUSÃO

Com essa revisão, foi possível identificar as principais manifestações clínicas da MPS IV, sendo elas presentes nos sistemas osteoarticular, cardiovascular, visual, auditivo, digestivo e respiratório, tendo como alteração mais predominante as do sistema osteoarticular.

Foi identificado escassez de produção científica com conhecimento focado em manifestações clínicas, sendo a grande maioria com ênfase em terapêuticas e diagnostico.

Devido ao grande impacto na vida dos portadores, mesmo a MPS IV sendo uma doença que não apresenta cura, quando as manifestações são observadas inicialmente é possível proporcionar um prognóstico mais favorável. Uma vez que, com o diagnóstico precoce e suporte adequado as manifestações poderão se apresentar mais atenuadas aumentando a qualidade de vida do paciente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

REFERÊNCIAS

1. Melton AC, Soon Jr RK, Tompkins T, Long B, Schweighardt B, Qi Y, et al. Antibodies that neutralize cellular uptake of elosulfase alfa are not associated with reduced efficacy or pharmacodynamic effect in individuals with Morquio A syndrome. J Immunol Methods. 2017;440:41-51. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2016.10.006

2. Shemesh E, Deroma L, Hendriksz CJ, Hollak C, Krishan A. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type IV (Morquio syndrome). Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group. 2018;3:1-10. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012961

3. Dualibi AP, Martins AM, Moreira GA, de Azevedo MF, Fujita RR, Pignatari SS. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:522-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.09.006

4. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. Mol Genet Metab. 2013;110(1-2):54-64. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.04.002

5. Shams S, Tehrani MB, Civallero G , Minookherad K , Giugliani R, Setoodeh A. Diagnosing Mucopolysaccharidosis type IV a by the fluorometric assay of N-Acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase activity. J Diabetes Metab Disord Control. 2017;16:37. DOI: https://doi.org/10.1186/s40200-017-0319-1

6. Cruz JVA. Síndrome de Morquio: uma revisão bibliográfica [Monografia]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2016. Acesso em 1 jul 2018]. Disponível em: http://rei.biblioteca.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/3725/1/JVAC20042016.pdf

7. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):309-22. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9459-0

8. Cancino CMH, Sassada INV, Souza CFM, Oliveira M. Mucopolissacaridose: características e alterações bucais. RFO UPF. 2016;21(3):395-400.

9. Kampmann C, Abu-Tair T, Gökce S, Lampe C, Reinke J, Mengel E, et al. Heart and Cardiovascular Involvement in Patients with

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio-A Syndrome). PLoS One. 2016;11(9):e0162612. DOI: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0162612

10. Tomatsu S, Sawamoto K, Shimada T, Bober MB, Kubaski F, Yasuda E, et al. Terapia de reposição enzimática para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVA (síndrome de Morquio A): efeito e limitações. Orphan Drugs. 2015;3(11):1279-90. DOI: https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1086640

11. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvao CM. Revisão integrativa**:** método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto Contexto Enferm. 2008;17(4):758-64. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018

12. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein. 2010;8(1 Pt 1):102-6. DOI: https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134

13. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, Chiu PC, Ke YY, Niu DM, et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:21. DOI: https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-21

14. Politei J, Schenone AB, Guelbert N, Fainboim A, Szlago M. Morquio disease (Mucopolysaccharidosis type IV-A): clinical aspects, diagnosis and new treatment with enzyme replacement therapy. Arch Argent Pediatr. 2015;113(4):359-64. DOI: https://doi.org/10.5546/aap.2015.359

15. Suarez-Guerrero JL, Higuera PJIG, Flórez JSA, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management. Rev Chil Pediatr. 2016;87(4):295-304. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.10.004

16. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):309-22. DOI: https://doi.org/10.1007/s10545-012-9459-0

17. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. Mol Genet Metab. 2013;110(1-2):54-64. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.04.002

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).