

Artigo de revisão

Mucopolissacaridose tipo II e suas implicações

Mucopolysaccharidosis type II and its implications

Ana Clara Silva dos Santos Tavares¹, Laura Barcelos Paes¹, Yasmim Reis da Silva Rangel¹,
Ana Paula Galvão Baptista de Araújo Flores²

¹ Acadêmicos no Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.

² Professora no Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.

Autor correspondente: Ana Clara Silva dos Santos Tavares

Contato: yasmimr.rangel@gmail.com

Palavras-chave:

Iduronato Sulfatase.
Mucopolissacaridose II.
Terapia de Reposição
Enzimática.

Keywords:

Enzyme Replacement.
Iduronate Sulfatase.
Mucopolysaccharidosis II.

RESUMO

A mucopolissacaridose tipo II (Síndrome de Hunter) é definida como uma deficiência enzimática de origem genética, cuja herança é recessiva e ligada ao X. Nessa doença, observa-se a disfunção da enzima iduronato-2-sulfatase (IDS), a qual realiza o catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG's) heparan sulfato e dermatan sulfato. Tendo em vista a ausência total ou parcial da enzima, esses glicosaminoglicanos são depositados em diversos tecidos do corpo. O presente estudo pretende apresentar um resumo geral da doença, destacando suas principais manifestações clínicas e esclarecendo seu diagnóstico e tratamento. Para sua confecção, foi realizada revisão narrativa de artigos científicos. Como resultado, podemos afirmar que a Síndrome de Hunter, é um distúrbio genético grave caracterizado por manifestações clínicas mais intensas em comparação com outros tipos de mucopolissacaridose. O tratamento visa reduzir sintomas e melhorar a qualidade de vida, destacando-se a importância da detecção precoce, inspeção de sinais e sintomas, além de terapias de reabilitação e terapia de reposição enzimática para retardar a progressão da doença e suas possíveis manifestações em vários órgãos.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type II (Hunter Syndrome), is defined as a genetic enzymatic deficiency, whose inheritance is recessive and X-linked. This disease represents a dysfunction of the iduronate-2-sulfatase (IDS) enzyme, which catabolizes the glycosaminoglycans (GAG's) heparan sulfate and dermatan sulfate. In view of the complete or partial absence of the enzyme, these glycosaminoglycans are deposited on many body tissues. The present study intends to present a general summary of the disease, pointing its main clinical manifestations and clarifying its diagnosis and treatment. For preparation, a narrative review of scientific articles was carried out. Through a narrative review of scientific articles, it is concluded that Hunter Syndrome is a severe genetic disorder characterized by more intense clinical manifestations compared to other types of mucopolysaccharidosis. Treatment aims to reduce symptoms and improve quality of life, emphasizing the importance of early detection, inspection of signs and symptoms, as well as rehabilitation therapies and enzyme replacement therapy to slow the progression of the disease and its potential manifestations in various organs.

Recebido em:

31/10/2023

Aprovado em:

07/12/2023

Publicado em:

26/12/2023



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças hereditárias caracterizadas pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAG's) e ocorrem em decorrência da deficiência de enzimas responsáveis pela metabolização dessas moléculas¹. Uma vez em excesso na corrente sanguínea, os GAG's são depositados nos lisossomos das células de diversos tecidos do organismo humano, tais como o trato gastrointestinal, o trato respiratório, tecido cardíaco, tecido nervoso e tecido ocular, causando manifestações clínicas diversas e de gravidade variável².

Esse erro inato do metabolismo (EIM) é, majoritariamente, uma característica autossômica recessiva, o que significa que ambos os genitores precisam possuir o gene e transmiti-lo à prole para que haja a manifestação da condição. Entretanto, a Síndrome de Hunter, ou mucopolissacaridose do tipo II, é uma herança ligada ao cromossomo X e, portanto, mais frequente em indivíduos do sexo masculino. Ela corresponde a uma deficiência total ou parcial da enzima iduronato-L-sulfatase, logo, nesse subtipo, observa-se acúmulo dos mucopolissacarídeos heparan sulfato e dermatan sulfato³.

As manifestações clínicas variam de acordo com o grau da doença, sendo que os pacientes acometidos pelas formas severas de MPS tendem a expressar danos mais significativos. A forma grave da doença é manifestada logo nos primeiros meses de vida, enquanto a forma moderada é normalmente observada cerca de três ou quatro anos após o nascimento⁴.

No que diz respeito à MPS do tipo II, os indivíduos acometidos normalmente apresentam atraso no desenvolvimento, tendo em vista o acúmulo cerebral de glicosaminoglicanos. Além disso, algumas características físicas são comuns entre eles, tais como os lábios aumentados, dentes pequenos, aumento da quantidade de pelos, deformidades esqueléticas e abdome distendido, o que determina fácies característica para essa doença².

OBJETIVOS

Tem-se como objetivo realizar uma revisão bibliográfica a fim de estabelecer um conhecimento geral sobre a Síndrome de Hunter (mucopolissacaridose tipo II), além de abordar seus sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica narrativa, baseada em artigos científicos, em que as buscas foram realizadas utilizando três bases de dados bibliográficos: Pubmed, Google Acadêmico e SciELO, onde as palavras chaves utilizadas foram: Síndrome de Hunter, mucopolissacaridoses e mucopolissacaridose tipo II. O processo de desenvolvimento desse tipo de estudo inclui visão geral sobre a doença e suas implicações clínicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Manifestações Clínicas

Os sinais e sintomas da mucopolissacaridose tipo II têm caráter heterogêneo e progressivo, podendo variar de acordo com o grau de comprometimento que cada paciente apresenta. Contudo, alguns deles são comuns à maioria dos níveis da doença, o que os confere uma fácies típica bem rústica⁵.

A MPS do tipo II tem sua classificação sintomatológica tradicionalmente embasada nos seguintes fatores: idade de início dos sintomas, expectativa de vida e apresentação ou não de involução neurológica nos pacientes, podendo ser grave ou atenuada⁶. Dessa forma, as manifestações clínicas características da doença grave são frequentemente iniciadas até os 2 anos de idade, com progressão somática e déficit cognitivo na infância. Esse déficit é marcado por uma regressão neurológica que se inicia, em média, aos 6 anos. Essa condição também pode evoluir com óbito até a segunda década de vida⁷. Já na doença

atenuada, as manifestações clínicas comumente se iniciam na infância tardia e progridem para os sintomas somáticos de uma forma mais vagarosa e branda, apresentando pouco ou nenhum déficit cognitivo, sem regressão neurológica e óbito até a quarta ou quinta década de vida do paciente acometido^{7,8}.

Em geral, os pacientes podem apresentar manifestações comuns na face, com fácies típica e alterações musculo esqueléticas, além de comprometimentos em vias aéreas, visão, audição, trato gastrointestinal, sistema nervoso e sistema cardiovascular⁶.

A fácies rústica é caracterizada por traços grosseiros, que se manifestam em cabeça e pescoço por meio de características como: cabeça alargada, macrocefalia, cristas supraorbitárias proeminentes, olhos grandes e separados, nariz longo com narinas dilatadas, lábios espessos e separados, dentes em formato irregular, macroglossia, pescoço curto e pele espessada com aspecto de seixos. Já no trato respiratório, a MPS do tipo II traz mutações em vias aéreas, com obstruções que dificultam a respiração e causam doença pulmonar restritiva, apneia obstrutiva do sono, tosse crônica e infecções recorrentes, tanto em vias aéreas superiores quanto inferiores⁶⁻⁹.

Variações musculoesqueléticas comuns são: retardo no crescimento com baixa estatura e rigidez de contraturas articulares, além de deformidades ósseas, como alterações esqueléticas na pelve e cifose. O trato gastrointestinal também sofre alterações, principalmente com distensão abdominal e dores recorrentes causadas pela organomegalia (hepatoesplenomegalia) e pelas hérnias abdominais e inguinais⁶⁻⁹.

O sistema cardiovascular é frequentemente acometido, o que acontece em virtude da involução cardíaca por alterações importantes e, por vezes, severas, as quais comprometem seu funcionamento. Alguns achados comuns são a cardiomiopatia hipertrófica e espessamento do endocárdio por hipertrofia ventricular direita e esquerda, além de alterações nas válvulas cardíacas (estenose ou insuficiência), hipertensão arte-

rial sistêmica e arritmias⁶⁻¹¹.

No sistema nervoso, são observados frequentemente: atrasos no desenvolvimento, déficit cognitivo, distúrbios de comportamento (como irritabilidade), neuropatias, síndrome do túnel do carpo, perturbações da marcha, involução neurológica, convulsões e hidrocefalia comunicante à macrocefalia. Há também, em grande parte dos pacientes, perda visual e auditiva progressivas, podendo ser acompanhadas, em alguns casos, por aumento da pressão intraocular, degeneração pigmentar da retina e opacidade de córnea⁶⁻⁹.

Diagnóstico

Na maioria das vezes, a suspeita do diagnóstico de Síndrome de Hunter é embasada nas características fenotípicas apresentadas pelo indivíduo, mas a confirmação precisa ser estabelecida por meio de teste genético ou bioquímico. A triagem dos pacientes é realizada por meio de um exame de urina, que verifica a presença de espécies de glicosaminoglicanos acumulados. Tendo em vista que a mucopolissacaridose do tipo II não é a única síndrome compatível com esse achado laboratorial, o paciente deve ser submetido a uma avaliação de atividade enzimática¹².

A deficiência comprovada de iduronato-L-sulfatase, entretanto, não fornece o diagnóstico final de MPS tipo II, já que os níveis enzimáticos diminuídos podem significar uma deficiência conjunta de diversas sulfatases⁶. Outras enzimas também podem ser avaliadas com o intuito de afastar a hipótese de deficiência múltipla, mas é o teste genético que identifica a alteração causadora da doença e, assim, confirma o resultado¹².

Por tratar-se de uma síndrome relacionada ao cromossomo X, não é comum observar mulheres com mucopolissacaridose tipo II⁶. Todavia, em casos de gestantes acometidas pela condição, as quais gestam um feto do sexo masculino, tanto a avaliação da função enzimática quanto a verificação dos níveis glicosaminoglicanos podem ser realizados no período intrauterino, o que acelera e facilita o diagnóstico de conceitos afetados¹³.

Tratamento

Tendo em vista que a MPS do tipo II é uma doença hereditária decorrente de um EIM, deve-se entender que não há um tratamento curativo e que, portanto, sua conduta terapêutica é baseada na regressão das manifestações primárias e secundárias próprias da doença e na amenização do fenótipo. Sendo assim, cada abordagem deve ser individualizada, visando tratar os sistemas acometidos com uma abordagem multiprofissional e especializada, através de cirurgias, fármacos, terapias e outras medidas mais específicas, tais como a Terapia de Reposição Enzimática (TRE), o Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) ou Terapia Gênica (TG)^{6, 14, 15}.

A TRE intravenosa (IV) é a forma de tratamento padronizada no Brasil pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Mucopolissacaridose do tipo II e consiste na administração intravenosa de idursulfase alfa, uma forma recombinante da enzima deficiente na MPS do tipo II, a iduronato-L-sulfatase¹⁵. Essa conduta pode retardar o processo natural da doença e seus benefícios são demonstrados por evidências de associação da sua administração à modificação/correção de manifestações somáticas, exceto a nível de sistema nervoso central^{14, 16}. A terapia em questão reduz a excreção de GAGs na urina, reduz o tamanho do fígado e do baço, melhora a tolerância e estabiliza anormalidades ósseas e cardíacas¹⁷⁻¹⁹. Em contrapartida, essa molécula não é capaz de atravessar a Barreira Hematoencefálica (BHE), não garantindo que evite o acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) pela doença. Além disso, é gerada uma imunogenicidade em cerca de 50% dos pacientes²¹, tendo em vista o contato dessa enzima com o sistema imunitário, que produz imunoglobulinas (IgG) contra ela^{14, 15, 18}.

Outras alternativas em desenvolvimento são a TRE intratecal e a intraventricular, que apresentam, em estudos promissores, a possibilidade de atravessar a BHE, atuando, portanto, no refreamento da doença no que diz respeito ao acometimento do SNC. Todavia, são procedi-

mentos mais invasivos que a terapia intravenosa e exigem a administração de repetidas doses da enzima, o que torna o tratamento mais instável e menos viável^{15, 18}.

O TCHT alogênico mieloablativo (sangue do cordão umbilical ou medula óssea) é um transplante realizado preferencialmente para pacientes com diagnóstico antes de 12 meses de idade, apresentando potencial de interferir na história natural da doença cerebral, diferentemente da TRE IV^{14, 15}. Alguns estudos apresentam a possibilidade de prover atividade enzimática suficiente para desacelerar ou parar a progressão da doença, no entanto, essa alternativa mostra-se controversa, já que são escassas as evidências a longo prazo que provem sua eficácia acerca da doença neurológica. Essa alternativa também aumenta a morbimortalidade, tendo em vista que apresenta riscos envolvendo o transplante, tais como o desenvolvimento da doença do enxerto vs hospedeiro, a rejeição do enxerto e o desenvolvimento de infecções após o procedimento^{6, 14, 17, 18}.

A terapia gênica é uma nova alternativa para o tratamento da MPS do tipo II e vem sendo amplamente estudada e desenvolvida com o avanço da medicina genética. Ela consiste na entrega do gene correto às células-alvo através de um vetor adequado. É geralmente dividida em terapia *in vivo*, com a administração direta do vetor para fornecer o gene correto às células, e terapia *ex vivo*, na qual as células são recolhidas do corpo do doente, aplicadas com o vetor e administrado novamente ao doente.

Apesar das perspectivas promissoras, estudos mostraram um maior risco de desenvolver uma resposta imunitária contra o vetor e os elementos do transgene, além do risco de mutagenese no caso de vetores virais¹⁸.

A Síndrome de Hunter é um distúrbio genético da classe das mucopolissacaridoses, doenças causadas por erros inatos do metabolismo, sendo essa ligada ao cromossomo X. Suas manifestações clínicas são mais graves em relação aos outros tipos de MPS e o tratamento é baseado na diminuição dos sintomas e na melhoria da quali-

dade de vida. Entende-se, portanto, a importância da inspeção dos sinais e sintomas, bem como do diagnóstico precoce e das terapias de reabilitação aliadas à terapia enzimática, a fim de que haja um retardo na progressão da doença e em suas possíveis manifestações em diversos órgãos.

REFERÊNCIAS

- Gaffke L, Pierzynowska K, Podlacha M, Brokowska J, Wegrzyn G. Changes in cellular processes occurring in mucopolysaccharidoses as underestimated pathomechanisms of these diseases. *Cell Biol Int.* 2021;45(3):498-506.
- Nagpal R, Goyal RB, Priyadarshini K, Kashyap S, Sharma M, Sinha R, et al. Mucopolysaccharidosis: A broad review. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(7):2249-61.
- 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.
- Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisaccharidosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista chilena de pediatría.* 2016;87:295-304.
- Ayodele O, Muller K, Setayeshgar S, Alexanderian D, Yee KS. Clinical Characteristics and Healthcare Resource Utilization for Patients with Mucopolysaccharidosis II (MPS II) in the United States: A Retrospective Chart Review. *J Health Econ Outcomes Res.* 2022;9(1):117-27.
- Scarpa M, Almasy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:72.
- Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr.* 2007;96(455):63-70.
- Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics.* 2008;121(2):e377-86.
- Swetha P, Panigrahi I, Saxena A, Kaur A, Thakur R. Clinical and Radiological Characterisation of Patients with Mucopolysaccharidosis in a Genetic Clinic. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.* 2021;9.
- Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders--clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr.* 1998;157(7):534-8.
- Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(6):1183-97.
- 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;21(4).
- Archer IM, Kingston HM, Harper PS. Prenatal diagnosis of Hunter syndrome. *Prenat Diagn.* 1984;4(3):195-200.
- Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
- Schwartz IV, Souza CF, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4 Suppl):S8-19.
- Pereira EC, Sacomani DG, Motta AAPd. Manifestações clínicas na Mucopolissacaridose do tipo II grave: Relato de Caso. *Revista Neurociências.* 2011;19(4):675-80.
- Alegria T, Eizerik DP, Cerqueira CCSd, Pereira TV, Dornelles AD, Schwartz IVD. Eficácia e segurança da terapia com idursulfase em pacientes com mucopolissacaridose tipo II, com e sem comparação com placebo: revisão sistemática e metanálise. *Cadernos de Saúde Pública.* 2013;29.
- Zapolnik P, Pyrkosz A. Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis Type II-A Review of the Current Possibilities. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11).
- Parini R, Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8).