

Mucopolissacaridose Tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy): Avaliação Endócrina de Três Casos

apresentação de caso

RESUMO

Mucopolissacaridose do tipo VI é uma doença de armazenamento lisossômico causada pela deficiência da enzima arilsulfatase B (ASB), de herança autossômica recessiva. Apresentamos os aspectos endócrinos de 3 casos: o primeiro foi diagnosticado numa menina de 6 anos e os outros em dois irmãos, um menino de 4,1 anos e uma menina de 2,9 anos. Nas 3 crianças observaram-se peso e altura normais ao nascimento, fenótipo compatível com mucopolissacaridose a partir dos 2 anos, associado a baixa estatura, sem retardo mental e com glicosaminoglicanos elevados na urina. O hGH estimulado pela clonidina (0,1mg/m²) apresentou picos de 6,2, 5,6 e 4,6ng/ml nos casos 1, 2 e 3. Valores estimulados pela hipoglicemia foram de 30,3, 8,8 e 8,2ng/ml, respectivamente. IGF1 e IGFBP3 feitos nos casos 2 e 3 foram normais. Nos 3 casos, TSH, T₄ livre e anticorpos antitireoidianos foram normais, bem como cálcio e fósforo. Durante o seguimento do caso 2 foi detectada insuficiência adrenal secundária prontamente tratada. A idade óssea foi atrasada e a sela túrcica alargada ao RX de crânio. Ressonância magnética feita nos casos 2 e 3 revelou sela vazia. Como em outros nanismos dismórficos, não encontramos deficiências hormonais que pudessem justificar a baixa estatura. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/1:87-94)

Descritores: Mucopolissacaridose do tipo VI; Nanismo dismórfico; Arilsulfatase B; Avaliação endócrina.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): Endocrine Evaluation of Three Cases.

Mucopolysaccharidosis VI is a lysosomal storage disorder caused by deficiency of arylsulfatase B (ASB), inherited as an autosomal recessive trait. We investigated 3 such cases: the first was diagnosed in a 6-year old girl and the other two, a girl and boy siblings, were 2.9 and 4.1y, respectively. The children were normal at birth and the onset of clinical manifestations began at the age of 2y, associated with growth deficiency without mental deterioration. They were screened for inborn errors of metabolism and increased urinary levels of glycosaminoglycans were detected. A clonidine stimulation (0.1mg/m²) for hGH gave peak levels of 6.2, 5.6 and 4.6ng/ml, in cases 1, 2 and 3. In response to insulin-induced hypoglycemia (0.1UI/kg), hGH peak values were 30.3, 8.8 and 8.2ng/ml, respectively. IGF1 and IGFBP3 in cases 2 and 3 were normal. In all, TSH, free T₄, anti-TPO, anti-TG antibodies, Ca, and P were normal. On follow-up, secondary adrenocortical insufficiency was detected and treated in case 2. Delayed bone age and elongated sella turcica were found. Pituitary MRI scans showed an empty sella in cases 2 and 3. Like other dysmorphic dwarfisms, we were unable to find hormonal deficiencies that could justify the short stature. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/1:87-94)

Keywords: Mucopolysaccharidosis VI; Dysmorphic dwarfism; Arylsulfatase B; Endocrine growth evaluation

**Maria F. Borges
Fernanda S. Tavares
Paula C.L. Silva
Zuleica A.R. Oliveira
Marly A.S. Ballarin
Roseli A. Gomes
Beatriz P. Ferreira**

*Disciplinas de Endocrinologia e
Metabologia, Pediatria, Genética e
Bioquímica da Faculdade de
Medicina do Triângulo Mineiro,
Uberaba, MG.*

*Recebido em 06/03/02
Revisado em 29/08/02
Aceito em 25/10/02*

AS MUCOPOLISSACARIDOSES CONSTITUEM um grupo de doenças genericamente referidas como “de acúmulo”, caracterizadas por deficiências enzimáticas que resultam em bloqueio na degradação dos mucopolissacarídeos, os quais são depositados nos lisossomos teciduais. Em conseqüência, há excreção urinária aumentada destas substâncias parcialmente degradadas e fenótipos anormais. A criança é normal ao nascimento mas, paralelamente ao acúmulo de mucopolissacarídeos, surgem deformidades progressivas (1-3).

Segundo as características clínicas e bioquímicas, as mucopolissacaridoses foram classificadas em 7 tipos. A do tipo VI (MPS VI) ou síndrome de Maroteaux-Lamy, é uma rara doença herdada de forma autossômica recessiva causada pela deficiência da enzima arilsulfatase B (ASB), também conhecida como N-acetilgalactosamina-4-sulfatase, que é necessária à degradação do sulfato de dermatina e sulfato de condroitina, os quais, na ausência da enzima, se acumulam (4,5).

Os pacientes com MPS VI podem se apresentar com um variado espectro de fenótipos clínicos, desde formas severas que aparecem antes dos 2 anos e com progressão rápida, até formas intermediárias e leves em que a doença é diagnosticada na adolescência e mesmo na vida adulta (5).

Ao longo dos últimos 10 anos tivemos a oportunidade de avaliar 3 crianças com a forma severa da doença, e que foram encaminhadas ao ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Disciplina de Endocrinologia da FMTM devido à baixa estatura, e o objetivo do presente trabalho é apresentar e discutir os aspectos endócrinos desta patologia.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

CASO 1

MBM, 6 anos, sexo feminino, branca, avaliada inicialmente em 14/12/1989 devido à baixa estatura. Segundo informações fornecidas pela mãe, nascera de parto normal, com 3kg e 50cm, se desenvolvendo normalmente até 2 anos e 6 meses, quando desacelerou o crescimento e começou a ter dificuldade em fazer movimentos de flexão dos dedos das mãos associada à incoordenação motora. Paulatinamente, surgiu obstrução nasal com respiração bucal e modificações graduais da face, que se tornava cada vez mais grosseira. A criança, contudo, sempre foi comunicativa e inteligente e não foi observada deficiência de aprendizagem. Tinha antecedentes familiares de baixa estatura, mãe de 153cm, pai de 155cm, não consanguíneos, 4 irmãos normais e com estatura normal.

Ao exame físico foi observada desproporção crânio-facial, fascie grosseiro com proptose ocular, nariz em sela, hipertrofia de lábios, palato ogival, dentes mal implantados. Dedos das mãos e dos pés em posição de semi-flexão, prega palmar única. Hipertricose generalizada, pescoço curto, tireóide não palpável. Peso: 14,6kg, desvio padrão do peso (DPP): -2,37, altura: 92cm, desvio padrão da altura (DPA): -5,78, seguimento superior/seguimento inferior (SS/SI): 1,13. Tórax: em formato de quilha de navio com afastamento lateral dos mamilos; coração: rítmico, normofonético, a 100spm, com sopro sistólico mitral. Abdome: globoso, fígado palpável a 5cm do rebordo costal direito; baço a 1,5cm do rebordo costal esquerdo, ruídos hidro-aéreos normais. Desenvolvimento sexual: M1P1. Membros: sem edemas, com rigidez das articulações dos dedos, punhos, cotovelos e acrômio-claviculares. Apresentava marcha nas pontas dos pés (figura 1).

Exame oftalmológico: proptose bilateral, palidez de papila, distrofia corneana parenquimatosa e pressão intra-ocular normal.



Figura 1. MBM, caso 1, aos 6 anos.

Exames laboratoriais e de imagem:

Cálcio: 8,8mg/dl (8,6-10,5), P: 4,2mg/dl (2,5-4,5), cálcio urinário: 123mg/vol de 24hs (60-180), P urinário: 77 (340-1000). Colesterol total: 150mg/dl, triglicérides: 76mg/dl. Hemograma: normal, exame de fezes normal. No mielograma foram encontradas granulações de Alder-Reilly nos leucócitos (inclusões de mucopolissacarídes) e discreto infiltrado linfoplasmocitário. O teste do azul de toluidina foi positivo, detectando a presença de mucopolissacarídes na urina. Os exames hormonais estão representados na tabela 1.

RX de crânio: alargamento de sela túrcica, sem calcificações. RX de mãos: rarefação óssea, encurtamento dos ossos tubulares das mãos, alargamento das metáfises de rádio e ulna, ossificação atrasada dos ossos do carpo, idade óssea de 2 anos e 6 meses (figuras 2 e 3). Tomografia computadorizada (TC) de crânio: sela túrcica aumentada de tamanho mas sem áreas de hipo ou hiperdensidade. Ecocardiograma: discreto refluxo mitral e tricúspide.

Evolução: criança foi acompanhada irregularmente, sendo o último retorno em outubro de 1993, aos 10 anos e 5 meses. Apresentava rigidez articular difusa, hipoacusia e glaucoma, sem deficiência mental ou descompensação cardíaca. Estava com 95cm (DPA: -7,43) e 16,5kg (DPP: -2,68) e apresentava pêlos pubianos no estágio 2 de Tanner.

CASO 2

ACAO, foi atendido inicialmente em 07/01/1999, aos 5 anos e 2 meses, sexo masculino, pardo, tendo sido encaminhado ao Ambulatório de Endocrinologia

Pediátrica para avaliação de baixa estatura. A mãe referia que a criança nascera de parto cesáreo, a termo, com 2,85kg, 51cm, de aparência normal. Com 1 ano e 3 meses notou aparecimento de deformidades esqueléticas como aumento da região esternal, alterações da marcha, dificuldade de flexão das mãos associada a lentificação do crescimento, obstrução nasal, otites de repetição. O desenvolvimento neuropsicomotor foi normal, sendo ativo e inteligente. Nos antecedentes, pais não consangüíneos, mãe com 162cm e pai com 169cm.

Ao exame físico observou-se desproporção crânio-facial, com diâmetro ântero-posterior do crânio aumentado, epicanto, hipertelorismo, nariz em sela, hipertrofia de lábios, macroglossia, pescoço curto, dedos das mãos em posição de semi-flexão, joelhos valgos, pés planos, hipertricose generalizada. Peso: 17,5kg (DPP: -0,75), altura: 95,4cm (DPA: -3,31), SS/SI: 0,78, envergadura: 93,0cm. Tórax: em quilha de navio, pulmões: limpos, coração: rítmico, normofonético a 100spm, SSRM. Abdome: globoso, com hérnia umbilical e sem visceromegalias. Genitais: testículos tópicos, pré-púberes. Membros: sem edemas, com rigidez das articulações dos membros superiores. Marcha alternada. Exame oftalmológico: edema de papila, distrofia corneana, hiperpigmentação papilar com vasos tortuosos e mácula sem alterações (figura 4).

Exames laboratoriais e de imagem:

Cálcio: 10,3mg/dl, P: 5,1mg/dl, ácido úrico: 5mg/dl. Colesterol total: 125mg/dl, HDL: 33mg/dl, LDL: 61mg/dl, VLDL: 31mg/dl, triglicérides: 140,7mg/dl. Hemograma e exame de fezes normais. A investigação

Tabela 1. Exames hormonais dos 3 casos estudados.

EXAMES	CASO 1	CASO 2	CASO 3
HGH* basal e pós-clonidina (ng/ml)	2,0 Ø 6,2	4,2 Ø 5,6	7,0 Ø 4,6
HGH basal e pós-insulina (ng/m)	8,7 Ø 30,0	0,2 Ø 8,8	0,4 Ø 8,2
IGFI (ng/ml)	-	72,0	70,0
IGFBP3(mg/L)	-	2,0	2,2
Cortisol basal e pós- insulina (m/dl)	-	1,0 Ø 7,3	15,2 Ø 25,0
Prolactina (ng/ml)	-	4,4	6,0
TSH (mU/ml)	1,7	1,4	0,62
T4 (mg/dl)	10,0	-	-
T4 livre (ng/dl)	-	1,5	1,5
Anti-TPO (UI/ml)	Não reagente**	<10	<10
Anti-TG (UI/ml)	Não reagente	<20	<20

* hGH (dosado por fluoroimunoensaio no caso 1 e por quimioluminescência nos casos 2 e 3) pós-clonidina (0,1mg/m² SC aos 60') e pós-insulina (0,1U/kg): resposta normal >7ng/ml; IGFI: 45-320 (aos 6 anos no caso 2), 20-170 (aos 3 anos no caso 3); IGFBP3: 1,9-4,4 (caso 2), 1,2-4,1 (caso 3); Cortisol basal (entre 8 e 10hs): 5-25, pós-insulina: >18; Prolactina: 2,5-20; TSH: 0,5-4; T4: 5,6-12; T4 livre: 0,8-2,3; Anti-TPO e Anti-TG <10 e <20 respectivamente, **no caso 1 (hemaglutinação passiva) <1:400.



Figura 2. MBM, caso 1, RX simples de crânio em perfil.



Figura 3. MBM, caso 1, RX de punho e mãos aos 6 anos.

laboratorial de erros inatos do metabolismo foi negativa. O teste do azul de toluidina foi positivo, detectando presença de mucopolissacarídeos na urina; e cromatografia de glicosaminoglicanos na urina detectou a presença de dermatan e heparan sulfato. Foram feitos ensaios enzimáticos nos leucócitos: arilsulfatase B: 5nm/h/mg prot (72-176), α -iduronidase: 36nm/h/mg prot (32-52). Os exames hormonais estão representados na tabela 1.

RX crânio: macrocrania com aspecto dólico-cefálico e alargamento da sela túrcica, sem calcificações, RX de punho e mãos: rarefação óssea, encurtamento dos ossos tubulares das mãos, alargamento das metáfises do rádio e ulna, idade óssea: 4 anos e 6 meses. A ressonância nuclear magnética (RNM) mostrou aspectos originais como anormalidade de sinal confluyente comprometendo difusamente a substância branca e mais acentuadamente a região periventricular (interpretado como depósitos de mucopolissacarídeos), alargamento do espaço liquórico intra-selar com significativo rechaço mecânico da hipófise e sela parcialmente vazia, além de estreitamento do forame magno, acentuação dos sulcos entre os giros frontais



Figura 4. ACAO, caso 2 e ACPA, caso 3, aos 5 e 2 anos respectivamente.

(figura 5). Ecocardiograma: discreto refluxo aórtico, discreto escape mitral e tricúspide.

Evolução: Nos primeiros 8 meses de acompanhamento, paciente cresceu a uma velocidade de 0,25cm/mês e não ganhou peso. Foram prescritos oxandrolona 0,07mg/kg/dia e zinco elementar

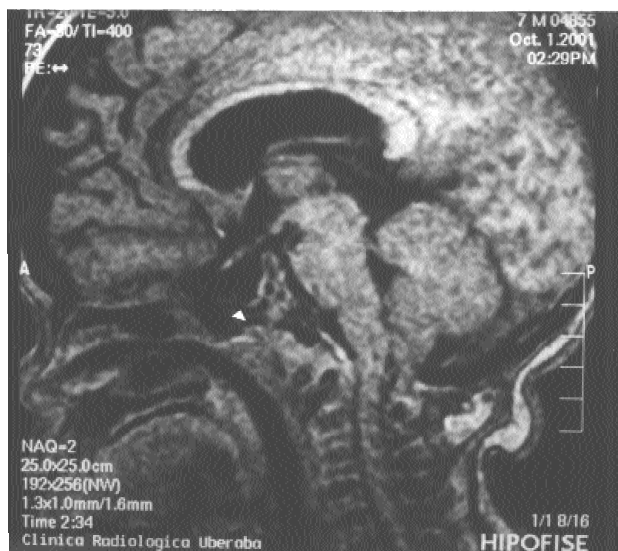


Figura 5. ACAO, caso 2, RNM de crânio ponderada em T1, plano sagital, mostrando sela vazia.

40mg/dia e nos 10 meses posteriores apresentou velocidade de crescimento de 0,46cm/mês e ganho de 2,2kg. O teste de tolerância insulínica (ITT) foi repetido, detectando-se a presença de insuficiência adrenal secundária, sendo introduzido o acetado de hidrocortisona na dose de 10mg/m²SC. Exame auditivo mostrou hipoacusia à direita e exame oftalmológico evidenciou hipermetropia, astigmatismo, distrofia corneana, edema de papila em olho D, tonometria normal.

CASO 3

ACPA, 2 anos e 6 meses, sexo feminino, parda, é irmã do caso 2, e, na consulta do mesmo, a mãe solicitou que a criança fosse avaliada, pois já havia notado aparecimento de discretas anormalidades físicas tais como pescoço curto, joelhos valgus, obstrução nasal, infecções frequentes de vias aéreas e bronquite desde os 8 meses de idade. Também nasceu de parto cesáreo com 2,75kg e 50cm de comprimento.

Ao exame físico foram observadas alterações bem mais discretas e a face não exibia características grosseiras. Apresentava desproporção crânio-facial, epicanto, hipertelorismo, nariz em sela, micrognatia com macroglossia, pescoço curto. Dedos das mãos em posição de semi-flexão, joelhos valgus, pés planos. Peso: 14,9kg (DPP: 0,26), altura: 89cm (DPA: -1,05), SS/SI: 0,91, envergadura: 93cm. Tórax: cifoesciose tóraco-lombar, pulmões: limpos, coração: rítmico, normofonético a 100spm, sem sopros. Abdomen: globoso sem visceromegalias. Genitais: pré-púberes, M1P1. Membros: sem edemas, com limitação dos

movimentos de flexão em membros superiores e dos punhos e dedos. Marcha normal. Exame oftalmológico: hiperpigmentação peripapilar discreta (figura 4).

Exames laboratoriais e de imagem:

Cálcio: 10mg/dl, P: 5,2mg/dl, ácido úrico: 4,1mg/dl, colesterol total: 148mg/dl, HDL: 24mg/dl, LDL: 68mg/dl, VLDL: 55mg/dl, TG: 142mg/dl; hemograma: normal; exame de fezes: negativo. O teste do azul de toluidina foi positivo, detectando a presença de mucopolissacarídeos na urina. A cromatografia de glicosaminoglicanos detectaram a presença de dermatan e heparan sulfatos. Foram feitos exames enzimáticos nos leucócitos: arilsulfatase B: 7nm/h/mg prot (72-176), α -iduronidase: 70nm/h/mg prot (32-52). Os exames hormonais estão representados na tabela 1.

RX de crânio: macrocrania de aspecto dólico-cefálico, aumento da sela túrcica, RX punho e mãos idem caso 2, idade óssea de 2 anos e 6 meses. A RNM mostrou as mesmas anormalidades do caso 2 embora mais discretas; alargamento selar com a glândula em morfologia semi-lunar, sela parcialmente vazia, haste centrada, estreitamento do forame magno. Espessamento mucoso dos seios maxilares, acentuado aumento dos tecidos moles nasofaríngeos (figura 6). Ecocardiograma: discreto refluxo mitral. Ultrassonografia abdominal: normal.

Evolução: Paciente em 17 meses de acompanhamento vem apresentando velocidade de crescimento de 0,43cm/mês, aprofundou o desvio de altura de -1,50 para -1,95. Ganhou 2,2kg, 130g/mês. Audição e visão sem alterações.

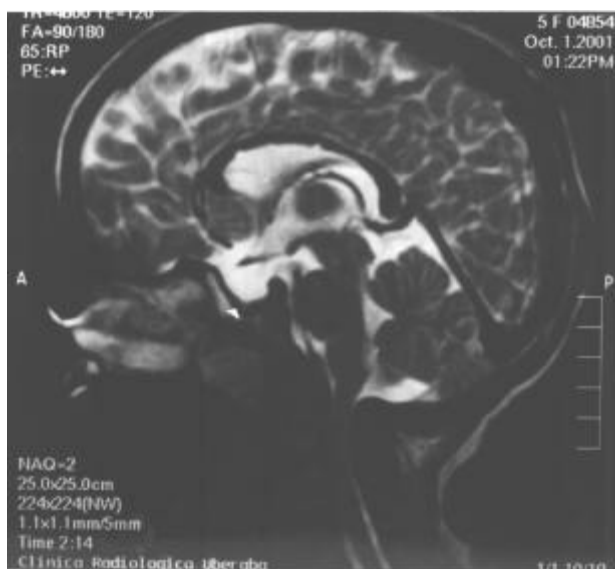


Figura 6. ACPA, caso 3, RNM de crânio ponderada em T2, plano sagital, mostrando sela túrcica preenchida por líquido.

DISCUSSÃO

Nos casos descritos foi feito o diagnóstico de mucopolissacaridose baseado nos dados clínicos como nanismo dismórfico, fascie grotesco, deformidades esqueléticas, rigidez articular, sobretudo das mãos. A presença de inteligência normal, nas três crianças, as distingue dos tipos I, II e III associados a retardo mental, ficando o diagnóstico diferencial restrito aos tipos IV, V e VI (1-3,6).

No caso 1, o diagnóstico de mucopolissacaridose foi confirmado por exames que não são específicos, ou seja, por mucopolissacaridúria excessiva e o achado de granulações de Reilly nos leucócitos (7), sendo classificada como tipo VI com base nos dados clínicos disponíveis. Esta criança tinha alterações somáticas severas, o que a diferencia do tipo V (Síndrome de Scheie), cujas alterações são leves, ao lado de opacificação corneana. Pode também ser facilmente diferenciada do tipo IV (Síndrome de Mórquio), onde não encontramos fascie grotesco, sendo o tórax em barril e platispondilia universal as características predominantes (1,3,6).

Os casos 2 e 3 tinham muitas semelhanças com o caso 1 e, além dos dados clínicos, da mucopolissacaridúria excessiva feita como exame de triagem, níveis baixos de arilsulfatase B em ambos os casos indicam que trata-se de mucopolissacaridose tipo VI (6,8). O fenótipo deste tipo é muito semelhante ao tipo I, mas a determinação da α -iduronidase (elevada no tipo I) foi normal em ambos os casos (4,5).

Nas três crianças observamos inteligência normal, tendência a maior comunicabilidade do que crianças normais da mesma idade, estando sempre bem-humoradas e dispostas a brincadeiras.

Na mucopolissacaridose tipo VI, o defeito básico é a deficiência da enzima arilsulfatase B necessária à degradação dos glicosaminoglicanos, sulfato de dermatina e de condroitina, que se acumulam nos lisossomas resultando em alterações progressivas ao longo da vida (4-6). Os 3 casos descritos podem ser considerados graves, pois as deformidades apareceram precocemente, antes dos 3 anos de idade. As crianças nasceram com peso e altura normais, afastando retardo de crescimento intra-uterino e os sinais de doença como mudanças na face e rigidez articular foram aparecendo, associadas à diminuição do crescimento estatural.

O caso 1, quando visto pela primeira vez (aos 7,5 anos), tinha um desvio padrão da altura de -5,78 e para peso de -2,37 com idade óssea bem atrasada. O seguimento que fez foi irregular para calcularmos

velocidade de crescimento, mas aos 10,5 anos, quando foi avaliada pela última vez, já apresentava desvio de altura de -7,43, portanto, com piora do crescimento estatural.

Os casos 2 e 3 tinham desvios menores, pois eram mais jovens, com peso e idade óssea normal. Entretanto, em 18 meses de acompanhamento, temos verificado velocidade de crescimento decrescente, com aprofundamento do desvio padrão de altura e peso e que deve, a exemplo do caso 1, piorar progressivamente resultando em nanismo acentuado.

Nas 3 crianças, o hGH estimulado pelo α -agonista clonidina não atingiu o valor de pico de 7ng/ml considerado pela literatura como limite do normal (9), enquanto que estímulo com hipoglicemia induzida pela insulina produziu respostas normais, e nos casos 2 e 3 os valores de IGFI e IGFBP-3 estão próximos dos limites inferiores, mas dentro do desvio normal. Os 3 casos tiveram valores basais de hGH medidos em diferentes situações, elevados, o que poderia ser devido ao estresse no momento da colheita do basal, apesar de se ter aguardado os 40 minutos recomendados com veia punccionada, ou se dever à insuficiente retroalimentação negativa das concentrações limítrofes de IGFI (9,10).

As três crianças tiveram alargamento de sela túrcica ao RX simples. A TC de crânio feita no caso 1 mostrou hipófise aumentada, provavelmente por acúmulo de mucopolissacarídes. Nos casos 2 e 3, a RNM mostrou alterações compatíveis com infiltração de mucopolissacarídes em todo encéfalo, embora mais acentuadamente no caso 2. A sela túrcica alargada, entretanto, se deve à incompetência do diafragma selar e aracnocele, resultando em compressão da hipófise contra o assoalho da mesma. Na literatura, encontramos relato de 2 casos de sela vazia na síndrome de Maroteaux-Lamy, sendo o primeiro revelado por uma pneumoencefalografia num menino de 11 anos com hidrocefalia e hormônios hipofisários normais (11), e o segundo, pela RNM da hipófise, que mostrou alterações de sinal por acúmulo de mucopolissacarídes na substância branca e deficiência do hGH (12). Outros autores ainda associaram o aumento da sela túrcica com a infiltração de mucopolissacarídes (3).

Um achado preocupante é o estreitamento significativo da reserva morfo-funcional do forame magno (mais acentuado no caso 2) e que, evolutivamente, poderia resultar em comprometimento do tronco encefálico de conseqüências imprevisíveis. Thorne e cols. (13), analisando uma casuística maior, descreveu a estenose do canal medular ao nível do forame magno e coluna cervical superior com ou sem compressão da medula como o achado mais comum nestes pacientes,

relacionando-o com o espessamento do ligamento longitudinal posterior. Em 50% dos pacientes a correção cirúrgica foi necessária para descompressão da medula. Outras complicações neurológicas têm sido descritas, como a hidrocefalia, tetraparesia espástica progressiva por mielopatia compressiva (14-16).

É provável que a infiltração hipofisária e, eventualmente, a sela vazia, levem a deficiências hormonais. Buyukgrbiz e cols. (12) encontraram deficiência de hGH em um paciente, o que não constatamos em nossos casos. Entretanto, no segundo teste de estímulo com insulina feito durante o seguimento do caso 2, o cortisol basal estava baixo e não respondeu ao estímulo hipoglicêmico, revelando insuficiência adrenal secundária. É possível que a avaliação periódica revele insuficiência de mais algum setor hipofisário.

Os portadores da Síndrome de Maroteaux-Lamy têm um tempo de vida curto, em geral vivem até a 2ª década, com a morte sobrevivendo por insuficiência cardíaca ou por infecções respiratórias (2,3). O envolvimento das válvulas cardíacas, sobretudo da mitral, é um achado comum, com espessamento e disfunção progressiva obrigando a intervenções cirúrgicas para troca valvar (17,18). As disfunções encontradas nos nossos casos ainda são leves e têm sido periodicamente reavaliadas.

O acúmulo de glicosaminoglicanos também se dá no fígado, levando a hepatomegalia, detectada no caso 1, o que poderia interferir na produção de IGFI. Apesar dos nossos dados não indicarem deficiência de hGH ou de seus efetores, a velocidade de crescimento diminuída e a piora progressiva do desvio de altura nos leva a questionar a eficiência da IGFI em nível de cartilagem de crescimento, e se a terapia com hormônio do crescimento poderia ser tentada, não obstante seu discutido valor frente ao prognóstico sombrio destas crianças.

A avaliação da tireóide mostrou concentrações normais de TSH e T4, bem como de anticorpos anti-tireóide, e não encontramos outras alterações metabólicas, exceto por HDL baixo nos casos 2 e 3.

O gene da ASB humana já foi isolado e caracterizado (20-22), o que tem facilitado a análise dos defeitos moleculares responsáveis pelos diferentes fenótipos (5). Têm sido descritos polimorfismos, mutações pontuais e outros defeitos responsáveis por troca de aminoácidos na ASB (4,5). Para casos graves como os que aqui descrevemos, a terapia gênica abre uma perspectiva positiva, pois a doença pode ser diagnosticada no período pré e pós-natal imediato, quando ainda não manifestaram toda a morbidade da mucopolissacaridose tipo VI, a qual vai se configurando com o tempo

(19). Enquanto não for possível beneficiá-los com uma terapia mais efetiva, estas crianças precisam ser acompanhadas por uma equipe multidisciplinar que possa melhorar sua qualidade de vida dentro das reais possibilidades atuais, e que seja capaz de intervir precocemente nas alterações que vão surgindo ou se agravando. Além disso, o aconselhamento genético é de extrema importância (casos 2 e 3 são irmãos), bem como apoio psicológico às crianças e à família.

Nos 3 casos estudados, não detectamos alterações hormonais que pudessem explicar a baixa estatura, entretanto, durante o seguimento, avaliações hormonais periódicas devem ser feitas, pois a insuficiência de algum setor hipofisário, evolutivamente, poderá aparecer.

AGRADECIMENTOS

Dirigidos à Dra. Janice Carneiro Coelho, do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Porto Alegre, RS, pelas determinações enzimáticas.

REFERÊNCIAS

1. Malaton R, Arbogast B, Dorfman A. Deficiency of chondroitin sulfate N-acetylgalactosamine-4-sulfate sulfatase in the Maroteaux-Lamy syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;61:1450-7.
2. O'Brien JS, Cantz M, Spranger J. Maroteaux-Lamy disease (mucopolysaccharidosis VI), subtype A: deficiency of a N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;60:1170-7.
3. Murahovschi J. **Principais manifestações dos erros inatos do metabolismo.** In: *Pediatria, diagnóstico e tratamento*, 5.ed., São Paulo: Sarvier, 1995 p.113-9.
4. Arlt G, Brooks DA, Isbrandt D, et al. Juvenile form of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). A C-terminal extension causes instability but increases catalytic efficiency of arylsulfatase B. *J Biol Chem* 1994;269:9638-43.
5. Isbrandt D, Arlt G, Brooks DA, et al. Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): six unique arylsulfatase B gene alleles causing variable disease phenotypes. *Am Hum Genet* 1994;54:354-463.
6. Albano LMJ, Sugayama SMM, Bertola DR, et al. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidosis. *Rev Hosp Clin* 2000;55:213-8.
7. Levy LA, Lewis JC, Sumner TE. Ultrastructures of Reilly bodies (metachromatic granules) in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI). A histochemical study. *Am J Clin Pathol* 1980;73:416-22.

8. Van Biervliet JP, Von Leeuwen EF, Abeling NG, De Jonge HF, Liem KO, Wadman SK. The early diagnosis of Maroteaux-Lamy syndrome with confirmation of arylsulfatase deficiency. *Arch Fr Pediatr* 1977;34:362-70.
9. Reiter GO, Rosenfeld RG. **Normal and aberrant growth.** In: Williams Textbook of Endocrinology, 9.ed. Philadelphia: Saunders, 1998; p.1427-507.
10. Jones JI, Clemons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biologic actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
11. Von Muhlendahl KE, Bradar GB. Empty sella syndrome in a boy with mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy). *Helv Pediatr Acta* 1975;30:185-90.
12. Buyukgebiz B, Eroglu Y, Kavanlikaya I, Sen A, Buyukgebiz A. Maroteaux-Lamy syndrome associated with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:305-7.
13. Thorne JA, Javadpour M, Hughes DG, Wraith E, Cowie RA. Craniovertebral abnormalities in type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy syndrome). *Neurosurgery* 2001;48:849-52.
14. Wald SL, Schmidek HH. Compressive myelopathy associated with type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy syndrome). *Neurosurgery* 1984;14:83-8.
15. Tamaki N, Kojima N, Tanimoto M, Suyama T, Matsumoto S. Myelopathy due to diffuse thickening of the cervical dura mater in Maroteaux-Lamy syndrome: report of a case. *Neurosurgery* 1987;21:416-9.
16. 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. *Pediatr Neurosurg* 2001;35:35-8.
17. Tan CT, Schaff HV, Miller FA Jr, Edwards WD, Karnes PS. Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome. *Circulation* 1992;85:188-95.
18. Marwick TH, Bastian B, Hughes CF, Bailey BP. Mitral stenosis in the Maroteaux-Lamy syndrome: a treatable cause of dyspnoea. *Postgrad Med J* 1992;68:287-8.
19. Rogoyski A, Czartoryska B, Kleijer WJ, et al. Postnatal and prenatal diagnosis of Maroteaux-Lamy syndrome. *Acta Antropogenet* 1985;9:109-16.
20. Peters C, Schmidt B, Rommerskirch W, et al. Phylogenetic conservation of arylsulfatases: cDNA cloning and expression of human arylsulfatase B. *J Biol Chem* 1990;265:3374-81.
21. Schuchman EH, Jackson CE, Desnick RJ. Human arylsulfatase b: MOPAC cloning, nucleotide sequence of a full-length cDNA, and regions of amino acid identity with arylsulfatases A and C. *Genomics* 1990;6:149-58.
22. Modaressi S, Rupp K, von Figura K, et al. Structure of the human arylsulfatase b gene. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1993;374:327-35.

Endereço para correspondência:

Maria de Fátima Borges
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Depto. de
Clínica Médica
Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo
Mineiro
Av. Getúlio Guarita, S/N
38225-440 Uberaba, MG
e.mail: borgesmf@enetec.com.br