

# *Manifestações Otorrinolaringológicas das Mucopolissacaridoses*

*Zenia Chow, Graeme Jones e Harvey Coates*

## **Introdução**

As mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo variado de doenças hereditárias, com morbidade, conhecido como doenças do depósito lisossomal (DDL). De maneira geral, sua incidência varia de um em cada 150.000 nascidos vivos, podendo alcançar uma incidência de até um em cada 10.000 nascidos-vivos. Geralmente, o diagnóstico das síndromes das mucopolissacaridoses ocorre tardiamente, embora frequentemente as crianças portadoras de mucopolissacaridose já tenham sido submetidas às cirurgias pediátricas mais comuns tais como a colocação de tubos de ventilação, adenoidectomias, tonsilectomias e correções de hérnia inguinal mais precocemente do que o normal. Quando diagnosticados, os portadores relatam já terem sido submetidos a um número significativo de cirurgias. O reconhecimento precoce permite a realização das intervenções necessárias antes que as manifestações da doença se instalem de forma irreversível, além de possibilitar que os cirurgiões e anestesistas sejam devidamente alertados acerca do maior risco anestésico que estas crianças têm devido ao comprometimento das suas vias aéreas.

As crianças submetidas a procedimentos cirúrgicos, especialmente quando muito jovens e com sintomas como, edema apagando os traços faciais, volume aumentado da língua, otite média recorrente ou comprometimento do desenvolvimento da fala são sugestivos de uma mucopolissacaridose. Os pacientes suspeitos de serem portadores de uma doença do depósito lisossomal devem ser encaminhados a um geneticista para que possam ser devidamente avaliados, e possivelmente diagnosticados com base em uma atividade enzimática deficiente.

## **Fisiopatologia e Classificação**

As mucopolissacaridoses pertencem a um grupo heterogêneo de doenças do depósito lisossomal (**Tabela 1**), sendo que cada uma delas é causada por uma deficiência da enzima envolvida na degradação dos glicosaminoglicanos (GAG). Estes GAG são polímeros de proteína-carboidrato complexos e ramificados, que formam a principal substância do tecido conjuntivo. Estas deficiências enzimáticas levam ao depósito dos GAG parcialmente degradados nos lisossomos da maioria das células, resultando em disfunções celulares e teciduais e na disfunção dos órgãos. Assim sendo, observa-se um amplo espectro fenotípico que inclui hepatoesplenomegalia, disostose múltipla, envolvimento do sistema

nervoso central e do sistema cardiovascular e limitação das articulações. Os GAG podem também ser excretados pela urina.

São conhecidas sete síndromes diferentes, classificadas segundo as onze deficiências enzimáticas. O mecanismo de herança das mucopolissacaridoses é o da herança autossômica recessiva, exceto no caso da MPS II (Síndrome de Hunter), quando a herança é ligada ao X. Cada uma das síndromes apresenta uma heterogeneidade importante em relação às suas manifestações clínicas e características genéticas<sup>1</sup>.

**Tabela 1.** A base bioquímica dos diferentes tipos de mucopolissacaridose

Tipo de MPS	Epônimo	Epônimo	Substâncias acumuladas
MPS I H	Hurler * (grave)	Iduronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato
MPS I S	Scheie (leve)	Iduronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato
MPS I H/S	Hurler–Scheie combinada (intermediária)	Iduronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato
MPS II	Hunter **	Iduronato -2- sulfatase	Dermatan sulfato, Heparan sulfato
MPS III A	Sanfilippo	Heparan- <i>N</i> -sulfatase	Heparan sulfato
MPS III B		N-acetil-glucosaminidase	Heparan sulfato
MPS III C		Acetil-CoA-glucosaminidase acetiltransferase	Heparan sulfato
MPS III D		<i>N</i> -acetilglucosamina-6-sulfatase	Heparan sulfato
MPS IV A	Mórquio	Galactosamina-6-sulfatase	Keratan sulfato
MPS IV B		$\beta$ -galactosidase	Keratan sulfato
MPS VI	Maroteaux- Lamy	<i>N</i> -acetilgalactosamina-4-sulfatase	Dermatan sulfato
MPS VII	Sly	$\beta$ -glucuronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato, condroitina sulfato
MPS IX	Natowicz	Hialuronidase	Ácido hialurônico

Extraída de: Simmons MA *et al.* *Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses.* International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.69, 589-595. 2005

\* **Figura 1.** Síndrome de Hurler / \*\* **Figura 2.** Síndrome de Hunter

**Figura 1.** Síndrome de Hurler**Figure 2.** Síndrome de Hunter

### Apresentação

As mucopolissacaridoses podem apresentar-se ao nascimento ou em até três a quatro semanas de vida. As manifestações otorrinolaringológicas incluem o edema apagando os traços faciais, proeminência da testa, hidrocéfalo comunicante, turvação da córnea, obstrução das vias aéreas superiores, infecções otorrinolaringológicas recorrentes, disfunção da tuba auditiva, atraso do desenvolvimento, perda auditiva (condutiva e sensorineural) e apnéia do sono. A otite média com efusão é comum e leva à perda auditiva condutiva. A mucosa da orelha média tem sido descrita como espessa e edematosa, com células grandes e espumosas com coloração positiva após a reação de ácido periódico de Schiff (*periodic acid Schiff* - PAS), indicando, assim, a deposição dos glicosaminoglicanos. A otoesclerose tem sido descrita e contribui também para a perda auditiva condutiva. A etiologia da perda auditiva sensorineural (PASN) ainda não está bem definida. É possível que ocorra devido à deposição dos glicosaminoglicanos na orelha interna ou no sistema nervoso central. A redução das células ganglionares espirais e a degeneração das células ciliadas podem contribuir também para a PASN<sup>1</sup>.

Em conjunto com as características dismórficas, o acúmulo de glicosaminoglicanos na orofaringe e nas vias aéreas está comumente associado à presença persistente de secreção espessa e viscosa, rinite crônica e recorrente, aumento das tonsilas palatinas e adenóides, estreitamento da traquéia e dos brônquios, espessamento da epiglote e das pregas vocais e macroglossia.

Este quadro tem como consequência a apresentação precoce de obstrução de vias aéreas superiores e sintomas de apnéia obstrutiva do sono, aspectos que podem levar a complicações anestésicas fatais. As anormalidades esqueléticas crânio-faciais, especialmente a hipoplasia mandibular (micrognatia), podem contribuir para a respiração bucal. As alterações esqueléticas presentes na Síndrome de Hunter levam a uma mobilidade maxilar prejudicada que, por

sua vez, limita a habilidade de abrir a boca e afeta negativamente a habilidade de mastigar. O volume aumentado das tonsilas palatinas, da adenóide e/ou da língua podem eventualmente interferir na coordenação necessária à deglutição. O envolvimento neural e o prejuízo cognitivo podem comprometer também a coordenação necessária para um processo eficiente de mastigação e deglutição (**Figura 2**).

Manifestações outras que não as de natureza otorrinolaringológica incluem deformações esqueléticas, miopatias cardíacas/sopros, hepatoesplenomegalia, síndrome do túnel do carpo, hérnia inguinal ou umbilical e rigidez articular. Estas complicações decorrem geralmente do acúmulo de produtos depositados nos órgãos, levando ao seu aumento e comprometimento funcional. No entanto, a exata patogênese é ainda mal compreendida. Em 2008, o estudo "*The Hunter Outcome Survey*" realizou uma análise transversal dos sinais e sintomas da Síndrome de Hunter (MPS II). Oitenta e dois por cento dos pacientes apresentavam comprometimento cardiovascular e 84% apresentavam comprometimento neurológico. Os pacientes apresentam também hirsutismo e podem apresentar lesões de pele esbranquiçadas e nodulares, similares a cascalho, na região posterior do tórax e nos membros superiores<sup>2</sup>.

As mucopolissacaridoses tipos I, II e VII manifestam-se no início da infância como síndromes dismórficas. As mucopolissacaridoses tipos I, II e VI manifestam-se através do comprometimento progressivo das vias aéreas superiores e da síndrome da apnéia obstrutiva do sono. A mucopolissacaridose tipo III pode manifestar-se através de alterações comportamentais e demência na infância. As mucopolissacaridoses tipos IV e VI manifestam-se por uma dismorfia moderada, capacidade intelectual normal e displasia esquelética grave. A mucopolissacaridose tipo IX é rara e não há registro de manifestações otorrinolaringológicas.

**A Tabela 2 apresenta, de forma resumida,** as características típicas de cada uma destas síndromes.

Anomalias genéticas podem causar mucopolissacaridoses com fenótipos diferentes. A heterogeneidade mutacional é amplamente aceita como explicação para a heterogeneidade clínica da mucopolissacaridose tipo I, já que o seu fenótipo é determinado, em grande parte, pela mutação. Atualmente, o Banco de Dados de Mutações Genéticas Humanas (*Human Gene Mutation Database*) já listou 110 mutações na  $\alpha$ -L-iduronidase associada à MPS I, sendo que a maioria são *nonsense mutations* (codificam um códon de parada, que interrompe a síntese da proteína antes de seu término), *missense mutations* (codificam um aminoácido diferente) e pequenas deleções. A frequência dos alelos da MPS I varia de acordo com o grupo étnico. Os pacientes homocigotos para um alelo de *nonsense mutations* ou que tenham dois alelos diferentes de *nonsense mutations* serão portadores da forma grave de MPS I. A maioria dos pacientes portadores da doença atenuada possui mais de uma *missense mutations*. Foram identificados mais de 30 polimorfismos ou variações deletérias na sequência do gene da iduronidase. Caso possuam um alelo patogênico da MPS I, estas variações na sequência do gene podem determinar a gravidade das manifestações clínicas da doença<sup>3</sup>.

**Tabela 2** Resumo das características gerais e otorrinolaringológicas das mucopolissacaridoses (MPS)<sup>1</sup>

<b>Tipo de MPS</b>	<b>Características gerais</b>	<b>Complicações otorrinolaringológicas</b>	<b>Outras complicações</b>
MPS I (Hurler/Scheie)	Dismorfismo característico (fácies edemaciadas e hipertrofia gengival, macroglossia, narinas, lábios e lóbulos das orelhas edemaciadas, testa proeminente; baixa estatura, constituição atarracada). Desenvolvimento intelectual inicialmente normal, porém deteriorando-se com o passar do tempo	Complicações com as vias aéreas superiores, apnéia do sono, infecções dos tratos respiratórios superior e inferior, otite média, perda auditiva sensorineural Rinite/rinorreia crônica, sinusite, disfunção da tuba auditiva, disostose do osso temporal	Cardiomiopatias, doenças das válvulas aórtica e mitral, hidrocefalia (geralmente necessitando de um <i>shunt</i> ), cifose toracolombar, espondilolite e compressão da medula espinhal, encurtamento do pescoço, rigidez articular progressiva, hepatoesplenomegalia, prognatismo mandibular, síndrome do túnel do carpo, hipertensão, doença pulmonar restritiva, hérnias abdominais, turvação da córnea, glaucoma, doença do nervo óptico, degeneração retiniana
MPS II (Hunter)	Fácies edemaciadas, herança ligada ao X, erupções cutâneas nodulares clássicas (raramente), capacidade intelectual inicialmente normal.	Hipertrofia adenotonsilar, problemas das vias áreas, otite média, perda da audição sensorineural	Disfunções gastrointestinais, neurodegeneração progressiva, mielopatia cervical, rigidez articular
MPS III (Sanfilippo)	É a mais comum das mucopolissacaridoses, dismorfismo leve, alterações comportamentais graves	Otite média, hipertrofia adenotonsilar	Baixa estatura, hipoplasia odontóide, instabilidade da junção crânio-cervical, mielopatia cervical, insuficiência da válvula aórtica
MPS IV (Mórquio)	Capacidade intelectual normal, displasia esquelética grave	Otite média, hipertrofia adenotonsilar	Baixa estatura, hipoplasia odontóide, instabilidade da junção crânio-cervical, mielopatia cervical, insuficiência da válvula aórtica

MPS VI (Maroteaux-Lamy)		Estreitamento progressivo e difuso das vias aéreas, hipertrofia adenotonsilar, otite média	Síndrome do túnel do carpo, cardiomiopatia, fibroelastose endocárdica, mielopatia cervical, macroglossia
MPS VII (Sly)	Muito rara, possui fenótipo semelhante ao da Síndrome de Hurler, porém de intensidade mais leve		

1. Simmons MA *et al.* *Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses.* International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.69, 589-595. 2005

A síndrome de Hunter (**Figura 2**) é uma doença hereditária recessiva ligada ao X que, de forma geral, atinge exclusivamente os indivíduos do gênero masculino. O gene I2S (IDS) está localizado no Xq28 e mais de 300 mutações já foram descritas. Essas mutações incluem deleções completas ou parciais, grandes rearranjos gênicos responsáveis por até 25% do número de casos da síndrome de Hunter e mutações de ponto ou outras alterações como, por exemplo, deleções, inserções e pequenas duplicações. Quando pertencentes ao gênero feminino, os portadores de mutações em um alelo IDS são, geralmente, assintomáticos. A atividade enzimática não pode ser empregada para identificar as portadoras uma vez que, embora a atividade do I2S em portadores do gênero feminino seja, em média, aproximadamente 50% inferior quando comparada à apresentada pelos indivíduos afetados, existe uma sobreposição considerável. No entanto, a inativação randômica do cromossomo X do gene paterno leva ao nascimento de indivíduos do gênero feminino portadores da síndrome de Hunter. A gravidade do fenótipo parece depender da mutação individual e do grau de assimetria da inativação do cromossomo X.

Geralmente, os portadores vão a óbito antes da idade adulta devido a uma insuficiência respiratória. Crianças portadoras de MPS I grave não ultrapassam a primeira década de vida. Já os pacientes portadores das formas mais leves sobrevivem até alcançarem a idade adulta, porém com considerável morbidade. Na MPS IIIA (Síndrome de Sanfilippo), pode ocorrer uma degeneração neuronal fatal.

### Investigação

De forma geral, o diagnóstico das mucopolissacaridoses baseia-se em achados clínicos, e o processo de investigação inclui a análise da presença de glicosaminoglicanos na urina, ensaios enzimáticos em fibroblastos séricos ou da pele e testes genéticos. Nos pacientes afetados, a atividade enzimática é acentuadamente deficiente, ou seja, inferior a 1% do normal. É possível realizar o diagnóstico pré-natal através da mensuração da atividade enzimática no fluido amniótico, nas células amnióticas ou no tecido da vilosidade coriônica.

Para qualquer indivíduo de qualquer idade com suspeita de mucopolissacaridoses e síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS), a polissonografia cons-

titui a primeira linha de investigação. Em pacientes diagnosticados com SAOS, observa-se frequentemente a presença de múltiplas obstruções em um mesmo indivíduo. Uma tomografia computadorizada (TC) das vias aéreas superiores e uma nasofibrosopia oferecerão informações sobre os diferentes locais de obstrução. A TC pode revelar aspectos de uma doença de vias aéreas superiores que não seriam revelados através de uma reação de ácido periódico de Schiff (PAS) ou de uma nasoendoscopia. Estudos polissonográficos em crianças portadoras de mucopolissacaridose demonstram uma maior prevalência da SAOS secundária à hipertrofia adenotonsilar e à deposição de glicosaminoglicanos na orofaringe. Em crianças portadoras de mucopolissacaridose, os espaços retroplatino e retroglossal são significativamente menores, resultando em uma respiração desordenada durante o sono, conforme evidenciado em tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas do pescoço avaliadas em um estudo. A TC foi escolhida como parâmetro confiável para a avaliação da eficácia das intervenções clínicas e não clínicas adotadas no tratamento da SAOS. Dados do estudo mencionado confirmaram também que a hipertrofia adenoideana secundária à deposição de glicosaminoglicanos costuma ser uma complicação frequente das mucopolissacaridoses, e que a avaliação do volume adenoideano pode ser realizada através de um exame fibroscópico<sup>4,5,6</sup>.

#### **Abordagem das manifestações otorrinolaringológicas**

Os pacientes devem receber uma abordagem multidisciplinar. O aconselhamento clínico e genético (especialmente nos casos em que for possível a realização de um diagnóstico pré-natal) é importante.

**Os otorrinolaringologistas pediátricos desempenham um papel essencial no diagnóstico de pacientes com mucopolissacaridose, porque estes pacientes lhes são encaminhados para o tratamento de otite média recorrente, perda da audição e obstrução de vias áreas superiores. A suspeita clínica, a identificação e o diagnóstico precoces são cruciais porque, em muitos casos, os desfechos do tratamento parecem ser sensíveis à passagem do tempo já que os melhores resultados têm sido alcançados quando as intervenções são iniciadas em pacientes mais jovens ou, então, antes que a progressão da doença tenha início.** O tratamento cirúrgico é limitado a pacientes sintomáticos, mas pode ser adotado como abordagem preventiva com o intuito de evitar problemas futuros. A qualidade de vida pode ser melhorada através da diminuição da rinorréia contínua e da frequência e gravidade das infecções otológicas, assim como do alívio da obstrução das vias áreas superiores.

#### **Considerações cirúrgicas e anestésicas gerais**

**O risco de complicações devido à anestesia geral é alto,** especialmente na presença de manifestações cardiovasculares, encurtamento do pescoço, instabilidade atlanto-axial e comprometimento de vias aéreas. Um estudo sobre complicações em vias aéreas realizado pelo *Royal Manchester Children's Hospital* em Manchester, no Reino Unido, com um grupo de pacientes portadores de MPS VI, evidenciou uma frequência geral de dificuldade de intubação de 25% em todos os subgrupos, além de uma taxa de fracasso na intubação de 8%. Recomenda-se a respiração espontânea com um agente volátil<sup>6</sup>. Em geral, as vias áreas devem ser

garantidas usando-se uma máscara laríngea e, caso seja necessária a intubação, é preciso realizar uma nasoendoscopia fibroscópica e usar fios-guia ou "*bougies*", especialmente na presença de macroglossia, estenose subglótica, rigidez das articulações temporomandibulares, instabilidade atlanto-axial e prognatismo. Os pacientes com MPS tipos I, II e VI apresentam vias aéreas mais difíceis. Já a MPS IV A (Síndrome de Mórquio) representa um desafio do ponto de vista anestésico após a fusão cervical para o tratamento da instabilidade do processo odontóide. Para a realização de procedimentos cirúrgicos, será necessária a realização de uma traqueostomia de emergência caso não seja possível garantir as vias aéreas.

É possível a ocorrência de edema pulmonar no pós-operatório de cirurgias para aliviar a obstrução das vias aéreas devida a uma hipertensão pulmonar preexistente. O mecanismo fisiopatológico exato é ainda desconhecido. No entanto, o mecanismo primário envolve um esforço inspiratório forçado realizado contra uma obstrução, resultando em um gradiente de pressão transpulmonar negativo que, por sua vez, leva à transdução dos fluidos presentes nos capilares pulmonares para o espaço intersticial. O uso de uma mistura de hélio e oxigênio como gases respiratórios no momento da extubação poderá aliviar a obstrução e melhorar o quadro, já que a densidade reduzida desta mistura de gases quando comparada à do ar ambiente diminui o esforço respiratório e eleva a taxa do fluxo linear. Há também relatos de casos de obstrução pós-anestésica com desfechos fatais.

O acompanhamento minucioso durante o período intra-operatório, o posicionamento e o atendimento pós-operatório devem ser realizados, preferencialmente, em unidades de atenção terciária pelas mãos de anestesistas experientes.

A sedação de pacientes com mucopolissacaridose é uma prática arriscada devido à obstrução das vias aéreas, devendo ser realizada apenas em local apropriado para a administração de anestesia geral, com acompanhamento cuidadoso e contínuo, além da presença das condições exigidas para a realização de intervenções imediatas e adequadas ao quadro por anestesistas experientes.

### **Distúrbios otorrinolaringológicos**

A deposição de glicosaminoglicanos no espaço pós-nasal, na tuba auditiva e na orelha média aumenta o risco do desenvolvimento de otite média com efusão e de otite média aguda. Isto acontece, com maior frequência, nas MPS tipos I e II. Recomenda-se o uso de tubos de ventilação e aparelhos de audição. Considerando-se que a perda auditiva pode contribuir para o desenvolvimento de problemas comportamentais e dificuldades de aprendizado; avaliações otológicas e audiológicas devem ser realizadas a cada seis a doze meses.

### **Hipertrofia adenotonsilar**

A hipertrofia adenotonsilar, assim como o acúmulo de depósitos na parede laríngea, é encontrada em todos os casos de MPS. Os pacientes correm o risco de apresentar a SAOS, especialmente se tiverem macroglossia ou anormalidades mandibulares. Poderá ocorrer também a tonsilite recorrente. Caso a polissonografia confirme a presença de uma SAOS de grau moderado ou grave, o tratamento de primeira-linha consistirá na realização de uma adenotonsilectomia. Se esta abordagem não for adequada, o tratamento de segunda linha envolverá o uso



de uma máscara nasal para dispositivo de CPAP (*continuous positive airways pressure*). Casos mais extremos exigirão a realização de uma traqueostomia.

Deve haver cuidado na realização de traqueostomia devido à instabilidade do pescoço encontrada na MPS IV (Síndrome de Mórquio) e em outros tipos. A rigidez da articulação temporomandibular e o encurtamento e a rigidez do pescoço encontrado em outros tipos de MPS como a MPS II, por exemplo, também podem ser problemáticos.

### **Distúrbios laríngeos**

Poderão ser visualizados depósitos de glicosaminoglicanos nas paredes faríngea e laríngea (ex.: cartilagens aritenóides, pregas ariepiglóticas e traquéia). Estes depósitos poderão sofrer um prolapso em direção à via aérea, causando estridor e um comprometimento grave das vias aéreas. Nestes casos, realiza-se uma laringotraqueobroncoscopia investigatória direta sob anestesia geral e, às vezes, é necessário realizar uma traqueostomia. Foram descritas excisões endoscópicas por laser dos tecidos excedentes<sup>5</sup>.

### **Tratamento não-cirúrgico**

Várias terapias de reposição enzimática (TRE) foram recentemente desenvolvidas para tratar os distúrbios decorrentes das mucopolissacaridoses e, aparentemente, os benefícios serão maiores nos pacientes em que o tratamento tiver sido iniciado antes do desenvolvimento de morbidades físicas ou mentais significativas. Os tratamentos comercialmente disponíveis incluem Laronidase ( $\alpha$ -L-iduronidase recombinante humana) e Aldurazyme [Genzyme Corporation, Cambridge, MA] para a MPS I, Idursulfase (Elaprase, Shire Human Genetic Therapies, Inc, Cambridge, MA) para a MPS II e galsulfase para a MPS VI. Dados de longo-prazo sobre a eficácia dessas terapias ainda não estão disponíveis<sup>4</sup>. Após o uso de Laronidase, pacientes com MPS I apresentaram um aumento significativo da capacidade vital forçada, que provavelmente pode ser atribuída à melhora da impedância da parede torácica em relação à expansão pulmonar, e uma queda no índice de apnéia-hipopnéia, provavelmente devido à redução de depósitos de GAG nos tecidos das vias aéreas superiores. As pesquisas mostram que houve melhora no índice de apnéia-hipopnéia destes pacientes<sup>5</sup>. Um estudo de seguimento, com duração de seis anos, com cinco dos dez pacientes que haviam participado originalmente de um ensaio fase II/III identificou uma melhora clínica ou uma estabilização em comparação à progressão natural da doença, além de uma diminuição adicional da excreção urinária de GAG e do volume hepático. De forma geral, os participantes do estudo portadores de MPS I tratados com Laronidase durante seis anos relataram ter uma habilidade melhor para a realização das atividades comuns da vida cotidiana<sup>3</sup>.

No caso de crianças com menos de dois anos de idade com MPS I ou com MPS II, VI ou VII de grau leve, recorre-se ao transplante de medula óssea. Dados de longo prazo demonstraram uma diminuição da hepatoesplenomegalia, da obstrução aérea, da hipertensão intracraniana, do retardo mental, da deposição geral de GAG no fluido cefalorraquidiano, no fígado e na pele de crianças submetidas a transplante de medula óssea. Presume-se que estes efeitos sejam decorrentes da recuperação da capacidade do corpo de degradar substratos acumulados no nível celular. Na área da

cabeça e do pescoço, houve melhora também na capacidade auditiva e na voz dos pacientes quando comparados aos pacientes não tratados<sup>2</sup>. No caso de pacientes com MPS I com menos de dois anos de idade e cognição preservada, é importante manter estas habilidades cognitivas. Se for prevista uma deterioração, o transplante de medula óssea terá um efeito clínico de longo prazo melhor do que o tratamento com Laronidase no que diz respeito à estabilização da função neurocognitiva. Se houver suspeita de um fenótipo atenuado, a opção preferencial será o uso de Laronidase. As crianças com doença física grave, porém cognitivamente preservadas, podem beneficiar-se do ponto de vista de seu estado de saúde e condição física se receberem Laronidase antes de serem transplantadas, além de terem uma probabilidade maior do que o transplante seja bem sucedido. Em crianças com menos de dois anos de idade e com déficits cognitivos, espera-se que o transplante ofereça menos benefício. A Laronidase pode ter um efeito positivo sobre as manifestações físicas da doença e melhorar a qualidade de vida. Já para os pacientes mais velhos em que o declínio do desenvolvimento já teve início, a Laronidase é a opção mais razoável no caso de terapia paliativa. Para crianças sem nenhum prejuízo neurológico ou cognitivo, recomenda-se o uso da Laronidase. O transplante não é aconselhável no caso destas crianças, pois não oferece uma vantagem terapêutica quando comparado ao uso de Laronidase, ao mesmo tempo em que expõe o paciente a um maior risco decorrente da realização do procedimento<sup>3</sup>.

Acredita-se que os maiores benefícios destes tratamentos são alcançados quando administrados antes do desenvolvimento de morbidades físicas e mentais significativas.

Em vista de evidências recentes que apontam para uma expressão aumentada dos receptores de leucotrienos no tecido linfóide infantil, as intervenções destinadas ao tratamento da SAOS moderada poderiam incluir o uso do montelukaste, um antagonista dos receptores de leucotrienos.

Recomenda-se uma abordagem agressiva em relação às secreções de vias aéreas e, no caso da presença de infecções, o uso de antibióticos. A vacinação contra patógenos respiratórios como o vírus da influenza e o *Streptococcus pneumoniae* deve ser considerada.

### **Registro de casos de mucopolissacaridose**

Para obter um entendimento melhor sobre como as diferentes opções de tratamento afetam a doença clínica, são necessários dados de longo prazo acerca dos desfechos clínicos, bem como a elaboração de um raciocínio baseado em evidências a partir do qual as abordagens possam ser recomendadas. Um registro de casos de pacientes com MPS I foi criado pela BioMarin Pharmaceutical e pela Genzyme, empresas sediadas, respectivamente, em Novato (Califórnia) e em Cambridge (Massachusetts), como parte de um compromisso de pós-marketing de natureza regulatória após a aprovação de Laronidase. Trata-se de um programa de registro voluntário iniciado pela Genzyme Corporation em 2003 para o início das manifestações clínicas, os sintomas e desfechos clínicos dos pacientes com MPS I, independente da gravidade da doença, do *status* do tratamento e coletar informações prospectiva e retrospectivamente a partir de avaliações clínicas e laboratoriais de rotina<sup>7</sup>. Se usado, o registro possibilitará o levantamento de dados acerca dos

tratamentos e desfechos, o que permitirá aos médicos desenvolver as estratégias terapêuticas de maior eficácia para o todo o espectro de casos de MPS I<sup>3</sup>.

Já existe também um Programa de Vigilância Clínica para a MPS VI.

### **Conclusão**

Os indivíduos portadores de MPSs formam um grupo heterogêneo de pacientes que apresentam manifestações sistêmicas. Faz-se necessária a adoção de uma abordagem multiprofissional e um cuidado especial deve ser adotado antes de qualquer intervenção cirúrgica. **Os otorrinolaringologistas desempenham um papel essencial no diagnóstico e na abordagem de muitas crianças afetadas pelas mucopolissacaridoses.**

### **Referências bibliográficas**

1. Simmons MA et al. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*.69, 589-595. 2005
2. Wold SM et al. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 74(1):27-31. 2010
3. Arn PA et al. Characterization of Surgical Procedures in Patients with Mucopolysaccharidoses Type I: Findings from the MPS I Registry. *The Journal of Pediatrics*. 154(6):859-64. 2009
4. Wraith JE et al. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genetics in Medicine*. 10(7): 508-516. 2008
5. Walker R et al. A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidosis using the laryngeal mask airway. *Paediatric Anaesthesia*. 7:421-426. 1997.
6. Santamaria F et al. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: Polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 30:743-749. 2007
7. Muenzer J et al. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Paediatrics*. 123:19-29. 2009