

Genes, Crianças e Pediatras

Paulo Sousa¹, M. Reis Lima¹, Esmeralda Martins²

Criança do sexo masculino, actualmente com 2 anos e 11 meses, referenciado à consulta de Doenças Metabólicas do Hospital Maria Pia aos 1,5 meses de idade por suspeita de doença metabólica. Sem antecedentes familiares relevantes. Como antecedentes pessoais, tratava-se de uma segunda gestação de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. Durante a gestação foi detectado ecograficamente hidrôpsia fetal, pelo que foi programada cesariana para as 36 semanas de gestação. Nasceu com índice de Apgar 7/8 ao 1º e 5º minuto respectivamente, peso 3485g, comprimento 47 cm e perímetro cefálico 35cm. Ao nascer apresentava turvação das córneas e fâcias grosseira, com ligeira microretrognatia, fronte alta, filtro longo, lábio superior

fino, hipoplasia do terço médio facial, pescoço curto, pavilhões auriculares baixos, edema cutâneo ao nível das extremidades e do escroto, pectus carinatum, distensão abdominal com hérnia umbilical, hepatoesplenomegalia (fígado//5cm; baço//1,5cm) e hérnia inguinal bilateral. Internado em Cuidados Intensivos neonatais até ao 18º dia de vida.

Evoluiu com atraso global moderado do desenvolvimento psicomotor agravamento da dismorfia, com fâcias mais grosseira, macrocefalia, escolioses dorsal e dorso-lombar, com gibus dorsal bilateral e desaceleração do crescimento, inicialmente com peso e comprimento nos percentis 50 e 10 respectivamente, actualmente com o comprimento abaixo do percentil 5 e peso no percentil 5.

Aos 2 anos e 9 meses foi internado em Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos por quadro de insuficiência respiratória grave com necessidade de suporte ventilatório invasivo no contexto de pneumonia bacteriana a agente não isolado. Durante o internamento desenvolveu sépsis nosocomial e ARDS, mas com boa evolução clínica, tendo tido alta para domicílio ao 28º dia de internamento com ventilação não invasiva (BiPAP) nocturna.

É seguido nas consultas de Neuropediatria, Oftalmologia, Otorrinolaringologia, Cardiologia Pediátrica, Pneumologia, Ortopedia, Medicina Física e Reabilitação e Cirurgia Pediátrica.

Qual é o diagnóstico?



¹ Unidade de Genética Médica - Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães / INSA

² Unidade Metabolismo do HMP/CHP

SÍNDROME DE SLY MUCOPOLISSACARIDOSE VII (MIM #253220)

A mucopolissacaridose tipo VII é uma doença genética de armazenamento lisossómico, autossómica recessiva, caracterizada pela incapacidade de degradação dos glucosaminoglicanos devido a mutação do gene que codifica a enzima Beta-glucuronidase (locus 7q22.11). Foi descrito pela primeira vez por William Sly em 1973 e tem uma incidência de 1:2 111 000 nados-vivos⁽¹⁾. O fenótipo pode variar desde hidropsia fetal grave e letal até formas moderadas com sobrevivência até à idade adulta. A maioria dos doentes com o fenótipo intermédio apresentam-se com hepatomegalia, anomalias esqueléticas, fácies grosseira e graus variáveis de atraso mental⁽²⁾.

Existem 3 formas descritas:

- *Feto-neonatal*: caracterizada por hidrósia fetal, fácies grosseira, disostose múltipla, hepatoesplenomegalia e opacidade das córneas. Pode causar o óbito do feto.
- *Grave*: os sintomas podem ter início nos primeiros meses de vida com hérnia umbilical e inguinal, macrocefalia e deformidade do tórax.
- *Ligeira*: O atingimento sistémico é mais ligeiro e a progressão é mais lenta.

Suspeita Clínica

As Mucopolissacaridoses deverão ser suspeitadas em crianças com fácies grosseira, hepatoesplenomegalia e alterações ósseas, com ou sem anomalias do Sistema Nervoso Central. A apresentação clínica é variável, dependente da gravidade e do tipo da MPS. O nosso doente apresentou-se como forma feto-neonatal grave com hidrósia fetal. As MPS podem partilhar características de outras doenças de armazenamento como as oligossacaridoses (alfa e beta manosidose, fucosidose, aspartilglicosaminúria), as esfingolipidoses (Gaucher tipo II, Niemann Pick A) e as mucolipidoses (doença I cell).

DIAGNÓSTICO

O doseamento da concentração urinária de glucosaminoglicanos, por electroforese ou cromatografia, pode identificar os diferentes tipos de MPS. A confirmação do diagnóstico pode ser feita pelo doseamento da actividade enzimática deficiente em fibroblastos ou leucócitos⁽³⁾.

A análise molecular mutacional pode ser difícil de interpretar devido ao elevado número de mutações "privadas" nesta patologia. Para muitas famílias uma sequenciação e interpretação completa pode ser necessária para chegar à identificação do genótipo. A análise do ADN deve ser sempre realizada⁽⁶⁾, permitindo um maior conhecimento da doença (correlação genótipo-fenótipo) e acesso a um aconselhamento genético e diagnóstico pré-fetal mais eficaz.

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

Pode ser realizado para todas as MPS. O método mais fiável é a doseamento da actividade enzimática em fibroblastos cultivados, obtidos por amniocentese⁽⁴⁾ ou análise molecular em fibroblastos e/ou vilosidades coriónicas (se o resultado no caso index e pais é conhecido).

Nos casos de hidrósia fetal, apresentação comum na MPS VII, o doseamento da actividade enzimática em leucócitos do sangue fetal pode dar resultados mais rápidos⁽⁵⁾.

DIAGNÓSTICO DE PORTADOR

A detecção de portadores por ensaios enzimáticos dos leucócitos pode não ser fiável, pela grande variação das concentrações enzimáticas. A análise do ADN, se a mutação estiver identificada, pode ser utilizada para identificar portadores com risco para a descendência ou outros familiares afectados. Se um portador manifestar preocupação em vir a ter um filho afectado, o outro progenitor poderá ser testado para as mutações mais frequentes, que podem representar cerca de 70% dos alelos afectados identifica-

dos, dependente na doença e população. Contudo, a ausência de uma mutação conhecida não exclui definitivamente o estado de portador, pelo que é mais seguro oferecer a possibilidade de efectuar diagnóstico pré-natal.

Nascer e Crescer 2008; 17(3): 154-155

BIBLIOGRAFIA

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. JAMA. 1999; 281: 249-254.
2. Shipley JM, Klinkenberg M, Wu BM, Bachinsky DR, Grubb JH, Sly WS: Mutational analysis of a patient with mucopolysaccharidosis type VII, and identification of pseudogenes. Am. J. Hum. Genet. 1993; 52: 517-526.
3. Wraith J. Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses. In: Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and treatment, Fernandes, Saudubray, van den Berghe, Walter (Eds), Springer, Germany 2006. p 495-507.
4. Fensom AH, Benson PF. Recent advances in the prenatal diagnosis of the mucopolysaccharidoses. Prenat Diagn 1994 Jan; 14(1):1-12.
5. Groener JE, de Graaf FL, Poorthuis BJ, Kanhai HH. Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases using fetal blood. Prenat Diagn 1999 Oct; 19(10):930-3.
6. Cleary MA, Wraith JE. Antenatal diagnosis of inborn errors of metabolism. Arch Dis Child 1991 Jul;66(7 Spec No): 816-22.

sites:

www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
www.orpha.net
www.uptodate.com
www.geneclinics.org