Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 22/02/2020
Data de Aprovação: 20/08/2020

RELATO DE CASO

Síndrome de Morquio A: diagnóstico diferencial na baixa estatura desproporcionada na infância

Morquio A syndrome: differential diagnosis of disproportionate short stature

Juliana Maria Diniz Ferreira[1], Kaio Augusto Magalhães-Silva[1], Kimbali Andrea Ventureli[1], Leticia Soares Goulart[1], Mariana Teixeira Rodrigues[1], Zumira Aparecida Carneiro[1], Rosalvo Streit-Júnior[2], Charles Marques Lourenco[1]

Palavras-chave:
mucopolissacaridose IV, glicosaminoglicanos, crescimento e desenvolvimento, estatura.

Resumo

Baixa estatura é definida como condição na qual a altura dos indivíduos encontra-se abaixo do percentil três ou dois desvios-padrão abaixo da média esperada para crianças com a mesma idade e sexo. As displasias ósseas constituem um grupo importante no diagnóstico diferencial em crianças com baixa estatura e, entre elas, pode-se destacar a síndrome de Morquio A, uma doença genético-metabólica, caracterizada por uma deficiência enzimática e acúmulo lisossomal com impacto direto no desenvolvimento ósseo e cartilaginoso. Frequentemente, essa patologia passa despercebida pelo endocrinologista ou pelo pediatra ao avaliarem crianças com baixa estatura, pois, muitas vezes, os principais sinais e sintomas ainda não estão evidentes. A síndrome de Morquio A não é passível de cura, portanto, o diagnóstico e tratamento precoces possibilitam evitar a progressão da doença e oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes. Os tratamentos disponíveis, no momento, são o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e a terapia de reposição enzimática (TRE). Além disso, devido às diversas comorbidades incapacitantes que podem surgir com a evolução, é imprescindível uma abordagem multidisciplinar. O conhecimento de causas genéticas de baixa estatura por alteração no desenvolvimento ósseo é fundamental para a suspeita clínica desse grupo de doenças. Este artigo visa relatar o caso de três irmãos portadores da síndrome, cujo diagnóstico de dois destes pacientes demorou mais de duas décadas para ser estabelecido.

Keywords:
mucopolysaccharidosis IV, glycosaminoglycans, growth and development, stature by age.

Abstract

Short stature is defined as a condition in which the height of the individuals is below the third percentile or two standard deviations below the expected average for children of the same age and sex. Bone dysplasias are an important group in the differential diagnosis in children with short stature and, among them, Morquio A syndrome, a genetic-metabolic disease, characterized by an enzyme deficiency and lysosomal accumulation with a direct impact on bone development and cartilaginous. Often, this pathology goes unnoticed by the endocrinologist or pediatrician when evaluating children with short stature, mainly because the classical signs and symptoms of the disease are not yet evident. Morquio A syndrome is not curable, but early diagnosis and treatment make it possible to prevent disease progression and provide better quality of life for patients. The currently available treatments are hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and enzyme replacement therapy (TRE). In addition, due to the various disabling comorbidities that can arise with evolution, a multidisciplinary approach is essential. Knowledge of genetic causes of short stature due to alteration in bone development is fundamental for the clinical suspicion of this group of diseases. This article aims to report the case of three siblings with the syndrome, whose diagnosis of two of these patients took more than two decades to be established.

[1] Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina - Ribeirão Preto - SP - Brasil.
[2] Universidade Católica de Brasília (UCB), Faculdade de Medicina - Brasília - DF - Brasil.

Endereço para correspondência:
Charles Marques Lourenco.
Centro Universitario Estacio de Ribeirão Preto. Rua Abrahão Issa Halach, 980 - Ribeirânia, Ribeirão Preto - SP. Brasil. CEP: 14096-160. E-mail: charlesgenetica@gmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n1-275

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), baixa estatura é definida como condição na qual a altura dos indivíduos se encontra abaixo do percentil três ou está dois desvios-padrão abaixo da média esperada para crianças com a mesma idade e sexo[1]. A minoria dos pacientes que procuram atendimento médico por baixa estatura tem causa orgânica primária, sendo que a maioria possui baixa estatura familiar e/ou causada por fatores extrínsecos, como meio ambiente e nutrição, ou idiopática[2].

Entre as causas patológicas, as mais comuns são de etiologia genética e neuroendócrina. Do ponto de vista genético, as displasias ósseas constituem um grupo importante no diagnóstico diferencial de déficit de crescimento em crianças. Entre elas, destaca-se a síndrome de Morquio A ou mucopolissacaridose tipo IV A (MPS IVA), que se tornou protótipo da baixa estatura desproporcionada desde a sua descrição inicial pelo pediatra uruguaio Morquio. Trata-se de uma doença rara, autossômica recessiva, com prevalência de 1/210.000, caracterizada como displasia óssea decorrente de depósito lisossômico[3].

Frequentemente, a MPS IVA passa despercebida pelo endocrinologista ou pelo pediatra ao avaliar as crianças com retardo no desenvolvimento estatural, pois, muitas vezes, os principais sinais e sintomas da doença ainda não estão evidentes. Por esse motivo, a história e o exame físico devem ser detalhados a fim de buscar achados clínicos que possam contribuir para o diagnóstico e tratamento precoces, com objetivo de evitar as complicações da doença e oferecer às famílias aconselhamento genético[4].

Descrevemos uma série de casos referentes a três irmãos portadores da síndrome de Morquio A, cujo diagnóstico de dois destes pacientes demorou mais de duas décadas para ser estabelecido.

MÉTODOS

Análise retrospectiva de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos de três pacientes com síndrome de Morquio A em seguimento em serviço de genética clínica.

RESULTADOS

Caso 1

Paciente JRS, sexo feminino, filha de casal não-consanguíneo, nascida de parto normal a termo, com peso e estatura dentro da normalidade. Foi encaminhada, aos três anos de idade, para avaliação com setor de pediatria por apresentar sinais de desaceleração de crescimento. A investigação para causas endocrinológicas revelou-se normal (infelizmente, não há registro de que tenha sido feito medida de proporções corporais de segmento superior em relação ao segmento inferior nessas consultas). No entanto, como paciente continuava a se afastar do canal familiar e por apresentar alteração em caixa torácica (*pectus carinatum*) (Figura 1), foi encaminhada para ortopedista. Sinais de displasia óssea foram observados e fez-se hipótese de displasia espôndilo-epifisária.

Com progressão da doença, paciente evoluiu com perda auditiva, piora da capacidade para deambular, além de disfunção respiratória obstrutiva moderada, necessitando de

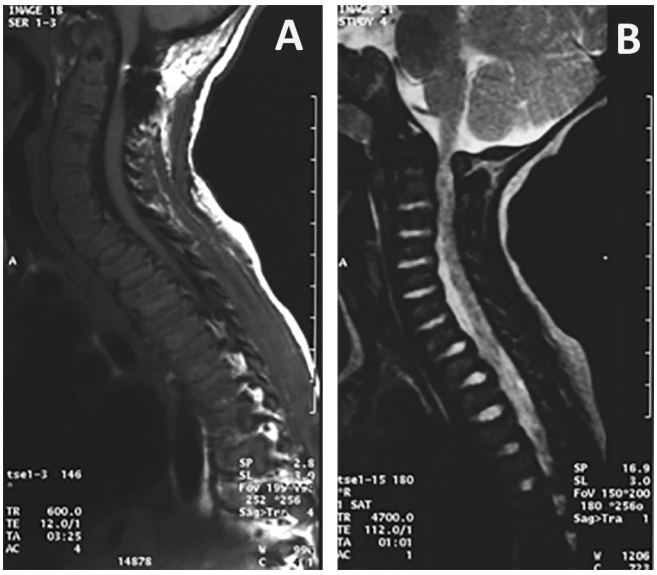


Figura 1. Estreitamento do canal vertebral em áreas de transição craniovertebral e cervicotorácica com focos de hipersinal T2 compatíveis com mielopatia em transição bulbomedular (A, B).

acompanhamento com pneumologista. Após duas décadas em avaliação, paciente foi finalmente encaminhada ao serviço de genética clínica para investigar a suspeita displasia óssea.

Seu exame genético-clínico revelou: estatura 94cm (abaixo do percentil três), peso 21kg (abaixo do percentil 3), perímetro cefálico 54,8cm no percentil 50, fácies infiltrada, moderada dextroflexão do pescoço, opacidade corneana, dorso nasal curto, raiz nasal achatada, lábios grossos, dentes de tamanho diminuídos e espaçados, tórax encurtado com esterno em quilha; genuvalgo bilateral (Figura 2), frouxidão ligamentar acentuada em mãos, reflexos osteotendíneos (ROT)



Figura 2. A imagem ilustra os três pacientes relatados, caso index com dez anos, irmão (caso 2) com sete anos e irmã (caso 3) com oito meses. Observa-se que, até o primeiro ano de idade, o terceiro caso não possuía manifestações clínicas visíveis da doença, enquanto os irmãos mais velhos possuíam alterações ósseas (tórax em quilha) evidentes (A, B).

grau 3 em membros superiores e inferiores.

Como achados eram sugestivos de mucopolissacaridose tipo IVA (síndrome de Morquio A), foram solicitados testes diagnósticos voltados para essa suspeita (Tabela 1).

Caso 2

Paciente JDSJ, sexo masculino, irmão do caso 1, também nascido de parto normal, a termo, com estatura e peso adequados para sua idade gestacional. Foi encaminhado para avaliação por apresentar baixa estatura e, também, pelo histórico familiar de sua irmã. Novamente exames bioquímicos gerais e endocrinológicos foram normais, o que suscitou a necessidade de avaliação para sinais de displasia óssea, os quais foram confirmados por exames radiológicos (mais uma vez, não há registro de que tenha sido feito medida de proporções corporais de segmento superior em relação ao segmento inferior nessas consultas). Diagnóstico de displasia espôndilo-epifisária foi afirmado. Semelhantemente à irmã, paciente evoluiu com perda auditiva neurossensorial e condutiva, além de dificuldade para deambular longas distâncias, necessitando de cadeira de rodas.

Foi encaminhado para avaliação genética junto à irmã. Seu exame genético-clínico revelou: estatura 101cm (abaixo do percentil 3), peso 25kg (abaixo do percentil 10), perímetro cefálico 56,5cm entre os percentis 50 e 75. Apresentava opacidade corneana, baixa estatura desproporcionada com frouxidão ligamentar intensa, tórax em quilha (Figura 1), genuvalgo bilateral e ROT hiperativos. Exames para síndrome de Morquio A também foram solicitados (Tabela 1).

Caso 3

Paciente LCS, sexo feminino, irmã dos casos 1 e 2, por possuir histórico familiar positivo para síndrome de Morquio A, foi diagnosticada através de estudo enzimático realizado em amniócitos cultivados a partir de procedimento de amniocentese. Paciente também nasceu de parto normal, a termo, sem apresentar quaisquer intercorrências ao nascimento ou qualquer evidência da síndrome de Morquio A. Após nascimento, foi realizado ensaio enzimático para MPS IVA em leucócitos extraídos de sangue periférico, confirmando o diagnóstico pré-natal feito previamente. Outros exames também foram solicitados conforme evolução da paciente (Tabela 1).

Em virtude disso, a paciente iniciou seguimento com equipe da genética clínica e avaliação quanto ao crescimento pôndero-estatural. Contudo, com um ano e oito meses,

Tabela 1. Achados em exames complementares dos casos relatados.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Presença de platispondilia	+	+	+
Displasia do processo odontoide de C2	+	+	+
Ossos do carpo e tarso osteopênicos, hipoplásicos e irregulares	+	+	+
Acentuação do varismo femoral bilateralmente; tortuosidade do úmero, rádio e ulna	+	+	+
Hipoplasia de asas do ilíaco, com irregularidade dos contornos; acetábulos rasos e de contornos irregulares	+	+	+
Espessamento das valvas mitral e aórtica	+	+	-
Potencial evocado de membros superiores e inferiores	Não realizado	Ausência de resposta em nível craniano	Ausência de resposta em nível craniano
Perda auditiva neurossensorial e condutiva	Grau moderado a severo	Grau moderado	Grau moderado
Distúrbio ventilatório de padrão combinado (obstrutivo e restritivo)	Grau acentuado	Grau acentuado	Grau acentuado
Estreitamento do canal vertebral em áreas de transição craniovertebral e cervicotorácica	+	+	+
Opacificação corneana	+	+	+
Catarata bilateral	-	+	-
Presença de queratan-sulfato em urina	+	+	+
Dosagem de glicosaminoglicanos em urina (VN=13-45 microg GAGs/mg creatinina).	89	100	120
Ensaio enzimático da N-acetilgalactosamina-6-sulfatase em leucócitos (VN=0.44-1.89 nanomoles/h/mg prot)	Não detectável	0,005	Não detectável
Estudo molecular do gene GALNS – mutações missense patogênicas em homozigose: c.901 G>T (p.G301C) no exon 9.	+	+	+

Legenda: VN = Valor normal.

sofreu queda da cadeira com trauma em região occipital. Nessa época, foi avaliada pela equipe de neurocirurgia, sendo realizada artrodese C1C2 com interposição de enxerto de ilíaco e amarrilho com fio de aço.

Aos doze anos de idade, evoluiu com piora da marcha, apresentando sinais de compressão medular tanto clinicamente quanto em exame de neuroimagem (Figura 3), necessitando de descompressão de fossa posterior. Paciente apresentou posteriormente nova compressão, após queda da própria altura, evoluindo para tetraplegia e necessidade de traqueostomia para suporte ventilatório invasivo contínuo. Paciente evoluiu com baixa estatura desproporcionada de forma semelhante aos irmãos.



Figura 3. Pacientes 1 e 2 com vinte e seis anos e vinte e três anos, respectivamente. Pode-se observar a presença de baixa estatura (paciente 1 apresentando 94cm e paciente 2 com 101cm) associada a alterações ósseas (genuvalgo bilateral, pectus carinatum), e faciais (dorso nasal curto, raiz nasal achatada e lábios grossos).

Pacientes foram encaminhados para iniciar terapia de reposição enzimática (TRE) com elosulfase-alfa, porém ainda não iniciaram a mesma até a finalização desse artigo.

DISCUSSÃO

A mucopolissacaridose tipo IVA (MPS IVA), também conhecida como síndrome de Morquio A (OMIM 253000), faz parte de um grupo de doenças genético-metabólicas, caracterizada por deficiência de uma das onze enzimas envolvidas na degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs). Atualmente são conhecidos sete tipos de mucopolissacaridose, classificadas de I a VII. Em relação a MPS IVA, há deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase (GALNS), gerando acúmulo de dois GAGs específicos: a condroitina-6-sulfato e o sulfato de queratan, os quais são produzidos especialmente na cartilagem. Por conseguinte, os substratos não degradados são armazenados principalmente na cartilagem e na sua matriz extracelular (ECM), tendo impacto direto no desenvolvimento ósseo e cartilaginoso[5,6].

Trata-se de uma doença autossômica recessiva, ou seja, casais heterozigotos para mutações no gene GALNS possuem chance de 25% de ter um filho afetado. Ambos os sexos são igualmente acometidos, sendo comum o relato de casos de MPS IVA em casamentos consanguíneos[3,7]. Nossos pacientes, contudo, embora não fossem frutos de uma união consanguínea, apresentavam a mesma mutação homozigótica no gene GALNS, sugerindo a possibilidade de um parentesco não reconhecido pelos familiares ou mesmo de um efeito de gene fundador.

Os portadores da síndrome são aparentemente normais ao nascimento e exibem desenvolvimento neuropsicomotor preservado durante toda a vida. Os sintomas começam a manifestar-se a partir dos dezoito a vinte e quatro meses de idade e consistem em um padrão de características dismórficas que é sugestivo, mas não diagnóstico. Entre eles, destacam-se anormalidades esqueléticas e articulares (*pectus carinatum*, cifose, hiperlordose, escoliose, deformidade ovoide das vértebras, genuvalgo, pé plano valgo bilateral, hiperextensão articular), disfunção respiratória (doença pulmonar restritiva e obstrutiva), cardíaca (regurgitação valvular e estenose), auditiva (disacusias condutivas até neurossensoriais), visual (opacidade da córnea), abdominal (hepatomegalia, hérnias) e anormalidades dentárias (prognatismo, dentes espaçados e com redução no esmalte)[8].

Vale salientar que a presença de desproporção estatural é uma pista relevante para o pediatra e endocrinologista na avaliação desses pacientes e também um sinal de alerta de que pode se tratar de uma displasia óssea, possibilitando um enfoque mais direcionado e, portanto, resultando em um diagnóstico mais precoce[8].

As alterações musculoesqueléticas, incluindo retardo no crescimento, perturbações na marcha e dor no quadril, estão entre os primeiros sintomas clínicos a manifestarem-se e normalmente são as causas que levam o paciente ou a família a buscarem ajuda médica[4]. Nos casos relatados, a queixa de baixa estatura aliada a deformidades da caixa torácica, foram os motivos do encaminhamento para avaliação inicial.

O diagnóstico requer o reconhecimento de sinais clínicos e radiográficos combinados à confirmação laboratorial, o que muitas vezes envolve radiologista, pediatra e geneticista[4].

Os exames radiológicos, como raio-X e ressonância magnética, podem corroborar com a suspeita diagnóstica. Os achados possíveis de serem encontrados na MPS IVA estão descritos na Tabela 2.

A partir da suspeita clínica, o paciente deve ser encaminhado para a realização de testes diagnósticos laboratoriais com a determinação de níveis de GAGs em amostras de urina (os quais estão geralmente elevados na MPS IV A, mas não em todos os

Tabela 2. Achados radiológicos que podem estar presentes em pacientes com MPS IVA.

	Achados radiológicos
Crânio	Macrocefalia Sela túrcica: alargada, em forma de J ou ômega Calota espessa Fechamento prematura das suturas
Tórax	Costelas em forma de remo Escápulas pequenas de localização alta Fossas glenoides hipoplásicas Clavículas pequenas e espessas
Coluna	Platispondilia Cifose dorso-lombar Hipoplasia da porção anterossuperior das vértebras Vértebras em forma de projetil, ovoides e retangulares
Pelve	Tetos acetabulares hipoplásicos e irregulares Asas do ilíaco pequenas espessas Ísquio e púbis espessos
Membros	Úmero proximal em forma de machado Ulna e úmero encurvados Epífises distais de radio e ulna convergentes Ossos do carpo pequenos e irregulares Falanges curtas e espessas

Fonte: Adaptado de Lachman et al. (2014)[4].

pacientes) e identificação do tipo de GAG através da cromatografia ou eletroforese (no caso, o queratan sulfato)[9].

Após análise quantitativa e qualitativa da urina, realiza-se medida da atividade enzimática em plasma, leucócitos (preferencialmente) ou fibroblastos e, diante da constatação da deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, confirma-se o diagnóstico da síndrome de Morquio A[9].

Atualmente é possível o diagnóstico intraútero da MPS IVA, que consiste na análise da deficiência enzimática no líquido amniótico ou biópsia de vilo corial. Entretanto, essa pesquisa é reservada para gestantes com história familiar de MPS e/ou sinais gestacionais que sugiram a doença como hidropsia fetal não-imune[9]. No caso da paciente 3, o diagnóstico pré-natal foi indicado, tendo em vista a história familiar de dois irmãos afetados pela síndrome de Morquio A.

Por se tratar de uma enfermidade genética, a MPS IVA não é uma patologia passível de cura, entretanto, o tratamento objetiva evitar a progressão da doença e oferecer melhor qualidade de vida aos pacientes[10]. Os tratamentos disponíveis, no momento, são o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e, mais recentemente, a terapia de reposição enzimática (TRE)[11]. O TCTH vem sendo menos indicado para a síndrome de Morquio A devido à alta morbimortalidade desse procedimento[11].

A recente aprovação da TRE para MPS IVA (Vimizim®, elosulfase alfa) representou um avanço significativo para os pacientes. Estudos clínicos evidenciaram melhora da capacidade respiratória dos pacientes, do *endurence* e estabilidade das lesões cardíacas. Obviamente, o impacto sobre o crescimento dos pacientes depende, agora, da precocidade no diagnóstico, pois as alterações ósseas nessa doença iniciam-se ainda nos primeiros anos de vida[12].

Além disso, devido às diversas comorbidades incapacitantes que podem surgir com a evolução da doença, é imprescindível uma abordagem multidisciplinar abrangendo fisioterapia, terapia ocupacional, pneumologia, reumatologia, cardiologia e ortopedia, conforme a necessidade do indivíduo[3,12].

A atenção por parte, principalmente, de pediatras e endocrinologistas às alterações iniciais apresentadas por pacientes com déficit de crescimento não deve se restringir somente a causas ambientais/nutricionais ou por deficiência hormonal[12]. O conhecimento de causas genéticas de baixa estatura por alteração no desenvolvimento ósseo é fundamental para que a suspeita clínica desse grupo de doenças surja quando os sinais mais precoces se manifestarem, e não apenas quando os sintomas tipicamente associados com o fenótipo clássico se apresentarem, assegurando, assim, um diagnóstico preciso e que se reverta em benefício terapêutico para esses pacientes.

O que este caso ensina:

✓ Na investigação de baixa estatura em crianças, é necessário que o pediatra se lembre do grupo das displasias ósseas no seu diagnóstico diferencial.

✓ Entre as diferentes displasias ósseas que cursam com baixa estatura, a síndrome de Morquio A constitui um grupo peculiar em que as alterações ósseas tornam-se evidentes apenas aos 2-3 anos de idade.

✓ Na vigência da possibilidade de terapia com enzima recombinante, o diagnóstico precoce dessa enfermidade possui impacto na qualidade de vida e na prevenção de complicações irreversíveis associadas à doença.

REFERÊNCIAS

1. Cheetham T, Davies JH. Investigation and management of short stature. Arch Dis Child. March;2014:99(8).
2. Strufaldi MWL, Silva EMK, Puccini RF. Follow-up of children and adolescents with short stature: the importance of the growth rate. Sao Paulo Med J. 2005 Mai;123(3):128-33.
3. Prat C, Lemaire O, Bret J, Zabraniecki L, Fournié B. Morquio syndrome: diagnosis in an adult. Joint Bone Spine. 2008 Jul;75(4):495-8.
4. Lachman RS, Burton BK, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, Jin DK, et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): under-recognized and challenging to diagnose. Skeletal Radiol. 2014 Jan;43(3):359-69.
5. Szklanny K, Gubrynowicz R, Tylki-Szymańska A. Voice alterations in patients with Morquio A syndrome. J Appl Genet. 2018;59(1):73-80.
6. Doherty C, Averill LW, Theroux M, Mackenzie WG, Pizarro C, Mason RW, et al. Natural history of Morquio A patient with tracheal obstruction from birth to death. Mol Genet Metab Rep. 2017 Mar;14:59-67.
7. Choudhury I, Tilak MA, Patra AK. A rare case of mucopolysaccharidosis. Indian J Clin Biochem. 2014 Jan;29(1):101-6.
8. Chaves AG, Tavares KB, Val JR, Matsuyama C, Riskalla PE. Síndrome de Morquio: relato de caso e revisão da literatura. Rev Bras Otorrinolaringol. 2003 Mar;69(2):267-71.

9. Vieira TA. História natural das mucopolissacaridoses: uma investigação da trajetória dos pacientes desde o nascimento até o diagnóstico [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); 2007.
10. Bochernitsan AN, Alegre P. Mucopolissacaridose IVA: análise molecular e caracterização de haplótipos intragênicos no gene GALNS [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); 2015.
11. Tomatsu S, Sawamoto K, Alméciga-Díaz CJ, Shimada T, Bober MB, Chinen Y, et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. Drug Des Devel Ther. 2015 Abr;9:1937-53.
12. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy YS, Fietz M, Fu A, Jin DK, et al. Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:192.