

Qualidade de vida e capacidade funcional na Mucopolissacaridose tipo II – Relato de Caso

Quality of life and functional capacity in Mucopolysaccharidosis type II – Case Report

Juliana Leal de Oliveira¹, Carlos Maurício Cardeal Mendes²

¹Fisioterapeuta. Mestrando do Programa de Pós-graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, ICS – UFBA

²Médico Pesquisador. Professor do Programa de Pós-Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, ICS – UFBA

Resumo

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPS) são causadas pelo acúmulo intralissossômico de glicosaminoglicano, secundário a deficiência enzimática, sendo a MPS II (Síndrome de Hunter) uma síndrome genética de herança recessiva ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência de iduronato-2-sulfatase, causando diversas manifestações em órgãos e sistemas que podem levar a declínio funcional e prejuízos na qualidade de vida (QV). Há poucos dados na literatura sobre a QV e capacidade funcional. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com MPS II sobre a qualidade de vida e capacidade funcional. **Metodologia:** Estudo realizado no HUPES/UFBA, Salvador/BA. A avaliação da QV foi realizada pelo questionário SF-36 e a capacidade funcional pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M). **Resultados:** O paciente apresentou pontuação baixa nas áreas relacionadas ao estado de saúde geral (32), aspectos sociais (62,5) e saúde mental (68) na avaliação da QV pelo SF-36 e a distância percorrida no TC6M (DTC6M) foi 420m. **Conclusão:** Houve baixa pontuação em alguns domínios da QV, sendo o estado de saúde geral o mais prejudicado, e diminuição da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, caracterizando baixa tolerância ao esforço. **Palavras chave:** Mucopolissacaridose II. Qualidade de Vida. Cromossomo X.

Abstract

Background: Mucopolysaccharidosis (MPS) are caused by the intralysosomal accumulation of glycosaminoglycans, secondary to enzymatic deficiency, with the MPS II (Hunter syndrome), genetic syndrome recessive X-linked, characterized by a deficiency of iduronate-2-sulfatase, causing various manifestations in organs and systems that may lead to functional decline and deficiency on quality of life (QoL). There are few data in the literature on QoL and functional capacity. **Objective:** To report a case of a patient with MPS II and its quality of life and functional capacity. **Methodology:** The study was undertaken at HUPES / UFBA, Salvador / BA. The QoL assessment was performed with the SF-36 questionnaire and functional capacity with the six-minute walk test (6MWT). **Results:** The patient had low score the areas related to general health status (32), social functioning (62.5) and mental health (68) in the evaluation of QoL by the SF-36 and the distance covered in the DTC6M was 420m. **Conclusion:** Some aspects of QoL were low score, the general health status was the most affected, and decreased achieved distance on the six-minute walk test, characterizing low exercise tolerance.

Keywords: Mucopolysaccharidosis. Quality of Life. X Chromosome.

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças hereditárias caracterizadas pelo acúmulo intralissossômico de glicosaminoglicanos (GAG), secundário a deficiência na atividade de uma enzima lisossômica envolvida na degradação dessas moléculas^{1,2}. Este acúmulo anormal de GAG compromete a função molecular e orgânica celular, levando ao surgimento de manifestações clínicas progressivas que afetam múltiplos órgãos e sistemas, principalmente córnea, pele, fígado, baço, cérebro, meninges, sistema musculoesquelético, cardíaco e respiratório^{1,2}.

A MPS do tipo II, também conhecida como síndrome de Hunter, é uma síndrome genética de herança recessiva ligada ao cromossomo X, causada pela deficiência de iduronato-2-sulfatase, enzima responsável pelo catabolismo de dois GAG: sulfato de dermatan e sulfato de heparan, levando a acumulação destes em diversos tecidos³.

As MPS são doenças raras, apresentando incidências diversas entre países que pode variar de 1,9 a 4,5:100.000 em recém-nascidos vivos⁴. O fato da MPS ter uma manifestação clínica heterogênea, a frequência dessa doença deve ser maior do que a estimada atualmente, pois a forma mais atenuada pode permanecer sem diagnóstico. Embora não sejam conhecidos dados exatos sobre a incidência das MPS no Brasil, a MPS II parece ser um dos tipos mais frequentemente diagnosticados nesse país, seguido da MPS I e MPS VI⁵.

Correspondência / Correspondence: Juliana Leal de Oliveira. Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos órgãos e sistemas. Av. Reitor Miguel Calmon, S/N, Vale do Canela. CEP: 40110-100. Salvador – BA Fone: (71) 3283-8959 E-mail: jlealfisio@yahoo.com.br

Em todas as MPS o curso da doença é crônico e progressivo^{1,2}, o acúmulo de GAG nos tecidos causa alterações comuns na maioria dos indivíduos, como presença de face grosseira, macroglossia, alterações osteomioarticulares, hepatomegalia, opacificação de córnea, problemas auditivos e de linguagem, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, complicações neurológicas, cardíacas e respiratórias⁶. Estas manifestações clínicas podem promover limitações nas atividades de vida diária, e por ser uma doença crônica com perda contínua de funções biológicas e orgânicas, estas podem levar a incapacidade funcional⁷ e prejuízos na qualidade de vida⁸.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), “a qualidade de vida é definida como a percepção do indivíduo, de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação a suas metas, expectativas, padrões e interesses”⁹. Portanto, a presença de doença pode acarretar em prejuízos a saúde e aspectos gerais na vida do indivíduo¹⁰. Dentro do contexto de enfermidades crônicas, a avaliação da qualidade de vida tem sido um foco de estudo importante, visto que com o surgimento de diversidades de tratamentos para essas doenças favorecendo o controle de sintomas e dessa forma retardando a evolução da mesma¹¹, saber como a patologia tem influenciado na vida dessas pessoas no que se diz respeito ao bem-estar físico, emocional e social é fundamental para avaliar a resposta ao tratamento e progressão da doença, conferindo maiores informações além das medidas biológicas.

Os indivíduos com MPS do tipo II na primeira infância podem apresentar incapacidade em se manter em atividades que exijam esforço com diminuição de resistência durante as tarefas. E, devido à diminuição progressiva da mobilidade articular, esta pode influenciar na redução da realização de atividades rotineiras de forma independente, como por exemplo, cuidados higiênicos e pessoais¹².

Existem poucos dados na literatura sobre a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com MPS do tipo II, portanto, o presente estudo tem como objetivo descrever o caso de um paciente com MPS do tipo II, ressaltando a importância da avaliação da qualidade de vida e capacidade funcional, e dessa forma fa-

vorecer para compreensão das dificuldades encontradas a fim de estabelecer uma meta de tratamento adequado para esses indivíduos.

METODOLOGIA

Um paciente, acompanhado pelo serviço de genética médica do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Salvador-Ba, foi avaliado através do teste de caminhada de seis minutos (TC6M) segundo critérios padronizados pela *American Thoracic Society* (ATS)¹³. Foi solicitado que o mesmo respondesse o questionário de qualidade de vida SF-36, já validado para língua portuguesa, que avalia oito domínios (capacidade funcional, aspectos físicos, aspectos emocionais, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais e saúde mental); este pode ser aplicado em indivíduos acima de 12 anos de idade. O escore para cada domínio varia de 0 a 100, sendo 0 o pior e 100 o melhor resultado¹⁴. O mesmo concordou em participar do estudo e assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme determina o Art. IV.2 da Resolução do CNS 196/96.

RELATO DO CASO

Paciente J. S. C. C., sexo masculino, 23 anos, nascido em 18.06.1990, natural de Alagoinhas-Ba, pesando 55,6 kg e 1,53 m de altura. Com história de nascimento de parto cesáreo, sem intercorrências, nascido a termo, filho de pais não consanguíneos. Apresentou atraso de adquirir as aquisições motoras, sustentou a cabeça aos oito meses, sentou com um ano e andou aos dois anos de idade. Aos cinco anos de idade foi observado pelo pai aumento da calota craniana, alterações da motricidade, como marcha prejudicada e limitação de amplitude de movimento em membros superiores, e aos 12 anos de idade foi realizado o diagnóstico de MPS do tipo II através do exame de medida da atividade enzimática no sangue (ensaio enzimático). Apresenta face grosseira, macroglossia, hepatomegalia, respiração bucal, rigidez articular em cotovelos, ombros, joelhos, tornozelos e falanges, deformidades vertebrais, pé equino que compromete a marcha, porém não necessita de dispositivos auxiliares durante a deambulação e presença de dispneia aos médios esforços (Figura 1, 2 e 3).

Figura 1. Paciente do caso.



Figura 2. Alterações articulares nas falanges.



Figura 3. Deformidade em membro inferior (pé equino).



Nos exames complementares, o ecocardiograma identificou insuficiência mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar leve e hipertensão pulmonar leve. No estudo do sono feito pela polissonografia cursou com apnéia obstrutiva do sono de leve intensidade, não sendo necessário uso de suporte ventilatório não invasivo. O teste de função pulmonar demonstrou presença de distúrbio ventilatório obstrutivo.

Realiza terapia de reposição enzimática (TRE) através da administração intravenosa de idursulfase há sete anos. O paciente mora sozinho, em sua residência localizada em Alagoinhas-Ba, há aproximadamente dois anos, apresentando independência funcional para todas as atividades de vida diária.

Ao TC6M percorreu a distância de 420 metros. No pré-teste os sinais vitais eram Frequência Cardíaca (FC) de 72bpm; Saturação de oxigênio (SpO2) de 97%; Pressão arterial (PA) de 117/72 mmHg; Frequência Respiratória (FR) de 21ipm e no pós-teste a FC foi 74 bpm; SpO2 foi 99%; PA foi 126/77 mmHg; FR foi 23 ipm, não sendo evidenciado mudanças importantes na comparação entre os momentos.

A avaliação do questionário de qualidade de vida SF-36 demonstrou que o menor valor foi notadamente obtido no Estado Geral de Saúde (32), seguido por valores baixos nos domínios Aspectos Sociais (62,5) e Saúde Mental (68). (Tabela 1).

Tabela 1. Qualidade de vida avaliada pelo SF-36.

Dominios	Escore
Capacidade funcional	70
Aspectos físicos	100
Aspectos emocionais	100
Dor	84
Vitalidade	80
Saúde mental	68
Aspectos sociais	62,5
Estado geral de saúde	32

DISCUSSÃO

O paciente apresentou pontuação mais baixa nas áreas relacionadas ao estado geral de saúde, aspectos sociais e saúde mental na avaliação da qualidade de vida pela SF-36 e diminuição da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6M).

Apesar de poucos estudos, é descrito na literatura a presença de comprometimento da qualidade de vida em pacientes com MPS^{8,10,12,15}, Oliveira (2010), estudou 9 pacientes com MPS, sendo dois com MPS do tipo II, a maioria em TRE (7/9), e mostrou que mesmo pacientes em tratamento com a TRE podem apresentar prejuízos na qualidade de vida¹⁰.

No presente estudo, os quesitos com pontuações mais baixas foram o estado geral de saúde com escore de 32, que se refere ao conceito de percepção de saúde geral do indivíduo; aspectos sociais com escore de 62,5, tendo como objetivo avaliar a integração do paciente nas atividades sociais, bem como o impacto dos problemas físicos e emocionais nessas atividades; seguido de saúde mental, com escore de 68, que está relacionada com questões sobre ansiedade, depressão, termos comportamentais e bem estar psicológico.

Oliveira, ao avaliar pacientes com MPS em TRE pela SF-36, diferente do encontrado no presente estudo, evidenciou valores baixos em todos os domínios, com destaque para dor (44,1), que está relacionada não só ao desconforto, mas também ao impacto nas atividades, seguida pela capacidade funcional (45,7) que tem como função avaliar as atividades físicas menores até as atividades mais extenuantes, e a vitalidade (47,1) responsável por avaliar o bem-estar¹⁰.

É importante ressaltar que a severidade e prognóstico na MPS II são heterogêneos, e depende da gravidade de aparecimento dos sintomas¹⁶, portanto a forma mais atenuada da doença pode ter manifestações clínicas mais leves do que a forma mais grave, o que poderia justificar a diferença entre os estudos em relação ao escore obtido pela SF-36.

A representação quantitativa das medidas de qualidade de vida é geralmente feita com o uso de escores, não existindo um limite nos resultados desses escores que poderia delimitar o que seria dito como dentro da normalidade ou disfuncional, portanto é interessante que os resultados sejam comparados com grupos de diferentes populações, principalmente com valores de referência para a população saudável¹¹.

Cruz et al., descreveram o primeiro estudo que informou dados normativos da população geral com o uso da SF-36, onde a pontuação de acordo com a idade de 20 a 29 anos, no domínio estado geral de saúde e saúde mental obteve média de 75 e nos aspectos sociais apresentou média de 81, demonstrando a presença de melhor estado de saúde da população geral em comparação ao paciente com MPS do presente estudo de acordo com o escore obtido¹⁷.

Segundo Raluy-Callado et al. em estudo realizado com 96 pacientes com MPS II, quanto pior os desfechos clínicos medidos (DTC6M, função pulmonar, mobilidade articular), pior é a qualidade de vida dos mesmos¹². Demonstrou-se também que através de outros instrumentos de mensuração de qualidade de vida, tanto o funcionamento físico quanto os aspectos psicológicos têm um impacto considerável nesses pacientes, sendo a capacidade de realizar atividades do dia a dia a área mais afetada, além de dor e desconforto, e no quesito psicológico a auto-estima foi a mais comprometida¹².

Dados referentes à qualidade de vida em outros tipos de MPS foram descritos na literatura: um estudo envolvendo 11 pacientes com MPS VI, antes da TRE foi identificado maior desvio em quatro domínios (função pulmonar, função social e motora e estado de humor) e que após a TRE houve melhora desses domínios, além do domínio vivacidade, comunicação e sono, porém comprometimento das emoções e ansiedade⁸. Em pacientes com MPS do tipo IV A, a qualidade de vida foi significativamente prejudicada devido a progressão da doença, e observou-se que mais da metade da população necessitava de cadeira de rodas ou auxiliares de marcha¹⁵, caracterizando um prejuízo na funcionalidade.

O estado funcional e a resposta ao tratamento vêm sendo avaliados pelo teste de caminhada de seis minutos em pacientes com MPS^{18,19}, visto que ele avalia a resistência dos principais sistemas envolvidos na atividade, sendo eles o cardiopulmonar e musculoesquelético. Alterações encontradas na resistência são bons indicadores das mudanças na condição funcional de órgãos e sistemas, portanto pode ser usada como uma medida para avaliar a capacidade funcional de desordens multissistêmicas²⁰.

É descrito em estudos a presença de valores reduzidos na DTC6M em indivíduos com MPS^{18,21}. Muenzer et al.²² estudaram 12 pacientes com MPS II e encontraram uma DTC6M que variou de 252 a 554 metros, semelhante aos resultados de um outro estudo com 96 pacientes com MPS II, onde 65 pacientes apresentaram DTC6M entre 300-500 metros²¹. No estudo de Raluy-Callado et al., obteve-se uma média de 400 metros na DTC6M, e os resultados encontrados foram analisados segundo um escore de severidade, onde valores da DTC6M entre 300 e 500 metros foram considerados como sendo de moderada severidade. O resultado da DTC6M de 420 metros do presente caso está em conformidade com essas pesquisas e segundo o critério de severidade da DTC6M¹², sua capacidade funcional pode ser classificada como de moderada severidade, caracterizando uma baixa tolerância ao esforço.

Alguns fatores influenciam na DTC6M como a baixa estatura, mulheres que apresentam menor comprimento das passadas, excesso de peso, desmotivação durante o teste, déficit cognitivo, distúrbios musculoesqueléticos, doença pulmonar e cardíaca²¹, portanto alguns desses fatores estão presentes nas MPS o que pode influenciar o desempenho do teste nesses pacientes.

CONCLUSÃO

O paciente do caso apresentou valores reduzidos em alguns domínios do questionário de qualidade de vida, sendo no estado geral de saúde a sua pontuação mais baixa. Apresentou também diminuição da resistência na avaliação com o TC6M. Apesar de alguns estudos mostrarem o impacto na funcionalidade na MPS, o paciente em questão não apresentou alterações importantes nesse domínio, talvez, devido à uma manifestação clínica mais atenuada e ao seu acompanhamento realizado por uma equipe multiprofissional. Portanto, outros estudos devem ser realizados para que se possa identificar quais fatores poderão favorecer uma melhor qualidade de vida de pacientes com MPS.

REFERÊNCIAS

- MUHLEBACH, M.S.; WOOTEN, W.; MUENZER, J. Respiratory manifestations in Mucopolysaccharidoses. *Paediatr. Respir. Rev.*, London, v. 12, p. 133-138, 2011.
- VIEIRA, T. A. **História natural das mucopolissacaridoses**: uma investigação da trajetória dos pacientes desde o nascimento até o diagnóstico. 2007. p. 22. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
- BACH, G. et al. The defect in the hunter syndrome: deficiency of sulfiduronate sulfatase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Washington, v. 70, n. 7, p. 2134-2138, 1973.
- MEIKLE, P.J.; HOPWOOD, J.J.; CAREY, W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama.*, Chicago, v. 281, n. 3, p. 249-254, 1999.
- GIUGLIANI, R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genet. Mol. Biol.*, Ribeirão Preto, v. 35, n. 4, p. 924-931, 2012.
- NEUFELD, E.F.; MUENZER J. The mucopolysaccharidoses. In: CR. Scriver (Ed.). **The metabolic and molecular bases of inherited disease**. McGraw-Hill, New York, p. 3421-3452, 2001.
- GUARANY, N.R. **Avaliação do efeito da terapia de reposição enzimática na capacidade funcional de pacientes com mucopolissacaridose**. 2011. p. 21-22. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- BRANDS, M.M.M.G et al. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Mol. Genet. Metab.*, Orlando, v. 109, p.70-76, 2013.
- THE WHOQOL GROUP. Development of the WHOQOL: rationale and current status. *Int. J. Ment. Health.*, Basel, v. 23, n. 3, p. 24-56, 1994.
- OLIVEIRA, FABIANE L. **Avaliação da qualidade de vida de pacientes com doença de Gaucher, doença de Fabry e Mucopolissacaridose**. 2010. 108 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
- CRUZ, LUCIANE NASCIMENTO. **Medidas de qualidade de vida e utilidade em uma amostra da população de Porto Alegre**. 2010. p. 37. Dissertação (Doutorado em epidemiologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
- RALUY-CALLADO, M. et al. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. *Orphanet.*

J. Rare Dis., London, v. 8, p. 101, 2013.

13. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **Am. J. Respir. Crit. Care.**, New York, v. 166, p. 111–117, 2002.

14. CICONELLI, R.M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 143-150, 1999.

15. HARMATZ, P. et al. The Morquio a Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic impairments in Morquio a subjects. **Mol. Genet. Metab.**, Orlando, v. 109, n. 1, p. 54-61, 2013.

16. MUENZER, J. et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfatase in the treatment of Hunter syndrome. **Genet. Med.**, Baltimore, v.13, n. 2, p. 95-101, 2011.

17. CRUZ, L.M. et al. Health-related quality of life in Brazil: normative data for the SF-36 in a general population sample in the south of the country. **Ciênc. Saude Colet.**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 7, p. 1911-1921, 2013.

18. WRAITH, J.E. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, Multinational study of recombinant human a-l-iduronidase (Laronidase). **J Pediatr.**, St. Louis, v.144, n. 5, p. 581-588, 2004.

19. WRAITH, J. E. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. **Eur. J. Pediatr.**, Berlin, v. 167, n. 3, p. 267-277, 2008.

20. MORALES-BLANHIR, J. E. et al. Teste de caminhada de seis minutos: uma ferramenta valiosa na avaliação do comprometimento pulmonar. **J. Bras. Pneumol.**, v. 37, n. 1, p. 110-11, 2011.

21. MUENZER, J. et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). **Genet. Med.**, Baltimore, v. 8, n. 8, p. 465-473, 2006.

22. MUENZER, J. et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). **Mol. Genet. Metab.**, Orlando, v. 90, p. 329-337, 2007.

Submetido em 13.11.2013;

Aceito em 20.12.2013.