

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Avaliação fonoaudiológica das estruturas e funções
estomatognáticas de
pacientes com mucopolissacaridose**

Giovana Sasso Turra

Orientadora: Prof^a Dr^a Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Porto Alegre, novembro de 2008.

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Avaliação fonoaudiológica das estruturas e funções
estomatognáticas de
pacientes com mucopolissacaridose**

Giovana Sasso Turra

Orientadora: Prof^a Dr^a Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Porto Alegre, novembro de 2008.

Dedicatória

Aos pacientes com Mucopolissacaridose e
seus familiares, que me proporcionaram
uma lição de vida.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Ida Vanessa Doederlein Schwartz, pela confiança, ensinamentos, competência e extrema dedicação.

A minha amiga Bárbara Côrrea Krug pelo empenho em me iniciar nesta formação e ajuda no decorrer do curso.

A minha colega e amiga Priscila Schmidt Lora pelas horas de estudo e auxílio constante.

Aos profissionais do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, especialmente aos integrantes da equipe MPS: Taiane, Ana Cecília, Lília, Louise e Verônica.

Ao serviço de assessoria estatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Mathias Azevedo Bressel.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A minha família pelo amor, formação, apoio e incentivo incondicionais.

RESUMO

Introdução e Objetivos: As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de erros inatos do metabolismo causado pela deficiência de enzimas necessárias para a degradação de glicosaminoglicanos (GAGs); com o acúmulo anormal desses GAGs dentro dos lisossomos, ocorre uma série de manifestações clínicas progressivas que afetam vários órgãos do paciente. Entre elas, podemos citar dificuldades que dizem respeito à área Fonoaudiológica, como mastigação, deglutição, respiração e fala. Até o presente, não há estudos nesta área publicados na literatura. Sendo assim, essa pesquisa teve como objetivo descrever alterações encontradas no sistema e funções estomatognáticas de pacientes com MPS, a fim de ser identificado o potencial benefício de intervenção Fonoaudiológica. **Metodologia:** Foram avaliados 78/86 pacientes (MPS I=14, MPS II=35, MPS III-B=2, MPS IV-A=4, MPS VI=23) atendidos no ambulatório do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, centro de referência nacional para diagnóstico e tratamento de doenças lisossômicas. A avaliação consistiu de anamnese e exame físico fonoaudiológicos, ambos realizados pelo mesmo examinador. A média de idade da amostra foi de $11,5 \pm 6,4$ anos, sendo 56 indivíduos do sexo masculino. Quarenta pacientes estavam recebendo terapia de reposição enzimática (TRE) no momento da avaliação, e 18 estavam em atendimento fonoaudiológico. **Resultados e Discussão:** Alterações em pelo menos um sistema ou em uma função estomatognática foram encontradas em todos os pacientes que permitiram a avaliação de ambos estes itens (n=76). As estruturas e funções mais freqüentemente comprometidas foram a arcada dentária e a língua (98,4% e 95,9% dos pacientes, respectivamente, apresentaram algum tipo de alteração nas mesmas), e a deglutição e a mastigação (98,5% e 95,3% dos pacientes, respectivamente, apresentaram algum tipo de alteração nas mesmas). Em relação às variáveis pesquisadas, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as MPS I, II e VI em relação à posição habitual da língua entre os dentes (mais freqüente em pacientes com MPS VI, sugerindo que estes pacientes apresentem quadro clínico mais grave que os pacientes com MPS I e II). Também foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os pacientes submetidos ou não à TRE quanto ao modo oral de respiração (mais freqüente em pacientes que não estavam

em TRE, sugerindo um efeito clínico positivo da mesma em relação às vias aéreas superiores). **Conclusões:** Os achados desse estudo mostram que alterações do sistema e funções estomatognáticas são prevalentes em indivíduos com MPS, mesmo na vigência de TRE. Isto sugere que a Fonoaudiologia, na área de motricidade orofacial, tem um papel importante dentro do plano de tratamento deste grupo de doenças, hipótese que deve ser confirmada por estudos adicionais.

PALAVRAS-CHAVE: Mucopolissacaridose, sistema estomatognático, respiração, fala, mastigação, deglutição

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|-------|
| Figura 1 Paciente com Mucopolissacaridose tipo I (Hurler-Scheie) | p. 16 |
| Figura 2 Paciente com Mucopolissacaridose tipo II | p. 17 |
| Figura 3 Paciente com Mucopolissacaridose tipo IV-A | p. 18 |
| Figura 4 Paciente com Mucopolissacaridose tipo VI | p. 20 |
| Figura 5 Classificação de Lischer | p. 25 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DDLs - Doenças de Depósito Lisossômico
DS - Dermatan Sulfato
EIM - Erros Inatos do Metabolismo
GAGs - Glicosaminoglicanos
HS - Heparan Sulfato
MPS - Mucopolissacaridoses
MPS I - Mucopolissacaridose tipo I
MPS I-H - Mucopolissacaridose tipo I Hurler (forma grave de MPS I)
MPS II - Mucopolissacaridose tipo II
MPS III - Mucopolissacaridose tipo III
MPS IV - Mucopolissacaridose tipo IV
MPS VI - Mucopolissacaridose tipo VI
MPS VII - Mucopolissacaridose tipo VII
MPS IX - Mucopolissacaridose tipo IX
QI - Quociente de Inteligência
QS - Queratan Sulfato
SNC - Sistema Nervoso Central
SUS - Sistema Único de Saúde
TCH - Transplante de Células Hematopoiéticas
TRE - Terapia de Reposição Enzimática

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 11 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 13 |
| 2.1. Erros Inatos do Metabolismo | 13 |
| 2.2. Doenças Lisossômicas | 13 |
| 2.3. Glicosaminoglicanos | 13 |
| 2.4. Mucopolissacaridoses | 14 |
| 2.4.1 Epidemiologia | 14 |
| 2.4.2 Diagnóstico | 14 |
| 2.4.3 Classificação | 15 |
| 2.4.3.1 Mucopolissacaridose I | 15 |
| 2.4.3.2 Mucopolissacaridose II | 17 |
| 2.4.3.3 Mucopolissacaridose III | 18 |
| 2.4.3.4 Mucopolissacaridose IV | 18 |
| 2.4.3.5 Mucopolissacaridose VI | 19 |
| 2.4.3.6 Mucopolissacaridose VII | 19 |
| 2.4.3.7 Mucopolissacaridose IX | 19 |
| 2.4.4 Tratamento | 21 |
| 2.4.4.1 Tratamento Específico | 21 |
| 2.4.4.2 Tratamento Sintomático | 22 |
| 2.5. Manifestações Clínicas da MPS e Fonoaudiologia Orofacial | 22 |
| 2.5.1 Sistema Estomatognático | 23 |
| 2.5.2 Funções Estomatognáticas | 26 |
| 3. OBJETIVOS | 28 |
| REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA | 29 |
| ARTIGO EM PORTUGUÊS | 34 |
| ARTIGO EM INGLÊS | 52 |
| CONSIDERAÇÕES GERAIS E PERSPECTIVAS | 69 |
| CONCLUSÕES | 72 |
| ANEXOS | 75 |
| Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 76 |
| Anexo 2. Autorização para Uso de Imagem | 77 |

| | |
|--|----|
| Anexo 3. Protocolo de Anamnese e Exame Físico | 78 |
| Anexo 4. Resumo de Trabalhos Apresentados em Congresso | 82 |

1. INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças causadas pela atividade deficiente de enzimas que degradam os glicosaminoglicanos (GAGs), e que ocasionam seu acúmulo dentro dos lisossomos.¹ Esse acúmulo faz com que esses pacientes possuam várias manifestações clínicas, tais como macrocefalia, opacificação da córnea, hepatoesplenomegalia, hérnia umbilical e inguinal, retardo no crescimento, displasia óssea, atraso no desenvolvimento motor e cognitivo, hipoacusia, dificuldade respiratória, alterações faciais e dentárias, macroglossia, cardiopatia e limitação da mobilidade articular.

De acordo com a enzima deficiente, as MPS são classificadas em MPS I (deficiência de α -L-iduronidase); MPS II (deficiência de Iduronato sulfatase); MPS III-A (deficiência de Heparan N-sulfatase); MPS III-B (deficiência de α -N-acetil-glicosaminidase); MPS III-C (deficiência de Acetil-CoA- α -glicosamina acetiltransferase); MPS III-D (deficiência de N-acetil-glicosamina-6-sulfatase); MPS IV-A (deficiência de Galactose 6-sulfatase); MPS IV-B (deficiência de β -galactosidase); MPS VI (deficiência de N-acetil-galactosamina 4- sulfatase); MPS VII (deficiência de β -Glicuronidase); e MPS IX (deficiência de Hialuronidase). Estima-se que a incidência desse grupo de doenças seja de 3,4 – 4,5 em 100.000 nascidos vivos.²

O tratamento das MPS pode ser sintomático ou específico. O tratamento sintomático é dirigido ao manejo das complicações da doença e envolve uma equipe multidisciplinar de atendimento. O tratamento específico busca substituir a enzima deficiente, envolvendo, quando indicado, o transplante de células hematopoiéticas³⁻⁵ e a terapia de reposição enzimática.⁶⁻⁸ Técnicas de terapia gênica têm sido desenvolvidas.⁹

A Fonoaudiologia provavelmente tem um papel importante dentro do plano de tratamento das MPS, melhorando a qualidade de vida através de orientações e exercícios musculares nas estruturas afetadas. Essas alterações implicam em dificuldades na alimentação, no sono, na respiração e na fala. Contudo, não existem na literatura estudos relativos à avaliação fonoaudiológica de estruturas e funções estomatognáticas destes pacientes. Este estudo teve como objetivo avaliar o sistema (lábios, língua, bochechas, mandíbula, palato duro, palato mole, tonsilas

palatinas e dentes) e as funções estomatognáticas de sucção, mastigação, deglutição, respiração e fala em pacientes com MPS, a fim de identificar o potencial benefício de intervenção Fonoaudiológica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Erros Inatos do Metabolismo

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são doenças genéticas que afetam passos bioquímicos do metabolismo, como a síntese, a degradação, o transporte e o armazenamento de moléculas. Geralmente, as manifestações clínicas são precoces e trazem conseqüências graves, como o envolvimento do sistema nervoso central.¹⁰ Os EIM englobam aproximadamente 500 doenças, sendo a maioria de herança autossômica recessiva. São doenças individualmente raras, mas sua freqüência conjunta pode ser maior que 1:1.000.¹¹ A suspeita é feita com base nos achados da anamnese, exame físico e investigação complementar (como, por exemplo, ressonância magnética de cérebro). A confirmação do diagnóstico, na maioria dos casos, é feita pela medida da atividade da enzima que está deficiente. O tratamento tem como foco a manipulação metabólica ou a reposição da enzima deficiente.¹⁰

2.2. Doenças Lisossômicas

Lisossomos são organelas ricas em hidrolases, enzimas responsáveis pela degradação de macromoléculas.⁹ Nas doenças de depósito lisossômico (DDLs) há uma disfunção na atividade de uma enzima lisossômica, causando o acúmulo do substrato que normalmente seria degradado, levando à apoptose. Este grupo de doenças, que faz parte dos EIM, foi classificado de acordo com o substrato acumulado: no grupo das Mucopolissacaridoses, por exemplo, acumulam-se glicosaminoglicanos (antigamente denominados mucopolissacarídeos). As manifestações clínicas afetam praticamente todos os sistemas e são progressivas. Atualmente são conhecidas mais de 50 DDLs e a incidência é de aproximadamente 1:7.700 nascidos vivos.¹²

2.3. Glicosaminoglicanos

Glicosaminoglicanos (GAGs) são os principais componentes da matriz extracelular. Dependendo da sua composição, são classificados em dermatan sulfato, heparan sulfato, queratan sulfato, condroitin sulfato e ácido hialurônico, entre outros. Os GAGs existem como proteoglicanos e são degradados nos lisossomos.¹³ A ausência desta degradação resulta no seu acúmulo nos lisossomos, dando lugar às MPS.¹⁴

2.4. Mucopolissacaridoses

Essas doenças lisossômicas são herdadas de modo autossômico recessivo. A MPS II é a única exceção, pois tem herança ligada ao X, afetando geralmente a homens. Há um acúmulo anormal de GAGs dentro dos lisossomos e eliminação de grandes quantidades dos mesmos pela urina. O curso dessas doenças é crônico e progressivo, com envolvimento multissistêmico: pode-se observar envolvimento do sistema nervoso central (retardo mental), sistema esquelético (disostose múltipla), cardiovascular (cardiomiopatia, hipertensão arterial), digestivo (hepatomegalia), ocular (opacificidade da córnea, perda de visão) e pele (infiltração dérmica de produtos acumulados).¹⁵ A expectativa de vida nas formas graves é até a primeira década de vida, mas nas formas atenuadas a sobrevida pode ser normal. A causa da morte geralmente é por obstrução das vias aéreas e/ou insuficiência cardíaca.¹⁶

2.4.1 Epidemiologia

A incidência das MPS, de acordo com estudos internacionais, é de 3,4 – 4,5 em 100.000 nascidos vivos.² No Brasil, esses dados são desconhecidos. Atualmente, temos acesso à Rede MPS Brasil, a qual disponibiliza métodos diagnósticos para MPS no Brasil. Ela identificou 161 novos casos de MPS entre abril de 2004 e setembro de 2006, e 88 casos que já haviam sido diagnosticados antes de 2004.¹⁷ Destes 249 pacientes, 60 correspondem a MPS I, 82 a MPS II, 31 a MPS III (7/31 MPS IIIA, 14/31 MPS IIIB e 10/31 MPS IIIC), 15 a MPS IV (11/15 MPS IVA e 4/15 MPS IVB), 57 a MPS VI e 4 a MPS VII.¹⁷

2.4.2 Diagnóstico

O diagnóstico das MPS é feito através da medida da atividade da enzima deficiente. Empregam-se diferentes tecidos como pele (fibroblastos) e sangue (leucócitos e soro).¹⁸ Para complementar, os achados clínicos e os testes de triagem na urina são também importantes. Os testes de triagem podem ser semiquantitativos (baseados na turvação da urina ou visualização de manchas metacromáticas em papel impregnado com corantes), quantitativos (Carbazol, Alcian Blue) e qualitativos (cromatografia e eletroforese).¹⁹

Através da biologia molecular, já é possível identificar as mutações gênicas que dão lugar aos distintos subtipos de MPS. Também é possível realizar

diagnóstico pré-natal através da análise do líquido amniótico e vilosidades coriônicas.¹⁵

2.4.3 Classificação

As MPS são classificadas de acordo com a enzima deficiente (quadro 1). Na maioria das vezes, não há relação entre fenótipo clínico e nível de atividade enzimática, nem entre fenótipo clínico e genótipo.¹⁵

Quadro 1. Classificação das Mucopolissacaridoses

| Tipo | Epônimo | Enzima Deficiente | Glicosaminoglicanos excretados na urina |
|---------|--|---|---|
| MPS I | Hurler Hurler/Scheie Scheie | α -L-iduronidase | ds/hs |
| MPS II | Hunter | Iduronato sulfatase | ds/hs |
| MPS III | Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D | Heparan N-sulfatase α -N-acetil-glicosaminidase Acetil-CoA- α -glicosamina acetiltransferase N-acetil-glicosamina-6-sulfatase | hs |
| MPS IV | Morquio A Morquio B | Galactose 6-sulfatase β -galactosidase | qs/condroitin 6-sulfato qs |
| MPS VI | Maroteaux-Lamy | N-acetil-galactosamina 4-sulfatase | ds |
| MPS VII | Sly | β -Glicuronidase | ds/hs/ condroitin 4-,6-sulfato |
| MPS IX | Natowicz | Hialuronidase | hialuronan |

*hs=heparan sulfato; ds=dermatan sulfato; qs=queratan sulfato.

2.4.3.1 Mucopolissacaridose I (síndrome de Hurler, Hurler-Scheie e Scheie)

Está associada a três fenótipos clínicos clássicos, que diferem quanto à velocidade de progressão da doença e a gravidade de acometimento dos órgãos-alvo. A forma grave é chamada de síndrome de Hurler, a moderada de síndrome de Hurler-Scheie e a leve de síndrome de Scheie.²⁰

A história clínica dos pacientes com síndrome de Hurler é dominada por problemas respiratórios, pois a maioria apresenta história de infecção de vias aéreas superiores, otites recorrentes e rinorréia persistente.²¹ Apresentam face grosseira, língua volumosa, apnéia obstrutiva do sono, atraso psicomotor, hipoacusia, problemas cardíacos entre outros.¹⁵ Sendo assim, o óbito ocorre geralmente durante a primeira década de vida, por insuficiência cardíaca ou respiratória.²⁰

Os pacientes com síndrome de Hurler-Scheie (figura 1) sobrevivem até a idade adulta. A grande maioria apresenta inteligência normal. Estes pacientes podem desenvolver sintomas psicóticos.²¹ Apresentam hipoacusia, cardiopatia, micrognatia.¹⁵

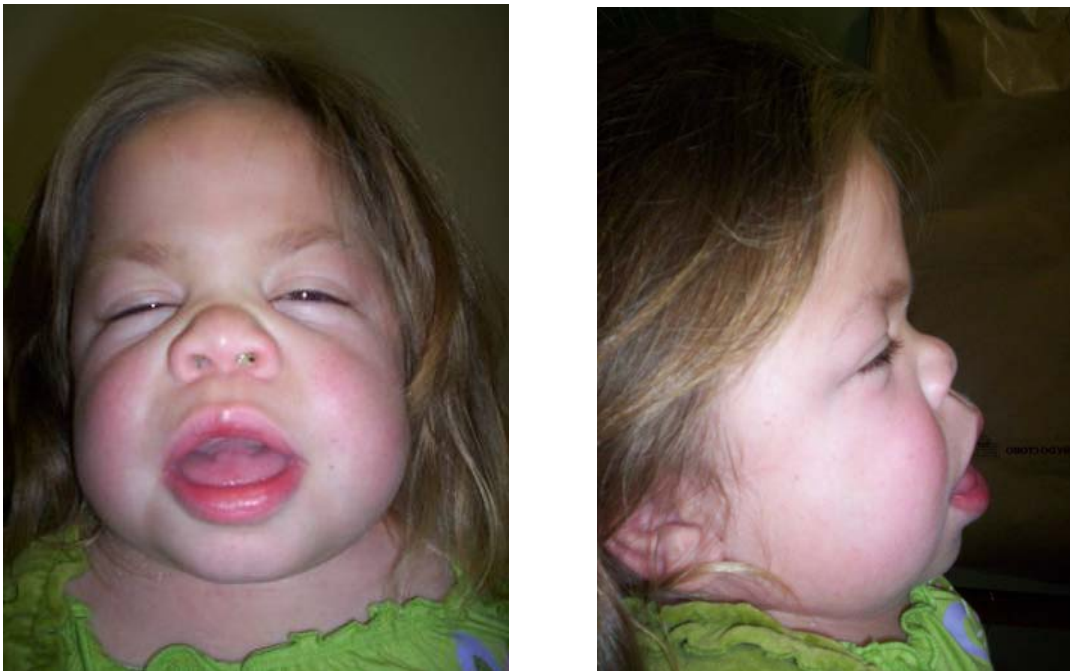


Figura 1. Paciente do sexo feminino, 8 anos de idade, com MPS I forma intermediária (síndrome de Hurler-Scheie), em tratamento com terapia de reposição enzimática. Observam-se as seguintes alterações: face infiltrada, lábio superior encurtado, lábios entreabertos em repouso, posição habitual de língua inadequada, bochechas assimétricas, fossas nasais obstruídas. O uso da imagem foi autorizado pelos responsáveis.

Os sintomas apresentados pelos pacientes com síndrome de Scheie são raramente diagnosticados na infância. Clinicamente, os problemas ortopédicos são os que dominam. O tempo de vida pode ser reduzido pela doença cardíaca.²² A prevalência desta doença, na Inglaterra e no País de Gales, é de 1,07:100.000.²³

O tratamento dos pacientes com MPS I é paliativo e sintomático. Quanto ao tratamento específico, utiliza-se a terapia de reposição enzimática com laronidase⁶ (ver item 4.4.1).

2.4.3.2 Mucopolissacaridose II (síndrome de Hunter)

Os pacientes com síndrome de Hunter (figura 2) apresentam graus variáveis de envolvimento de vários órgãos e sistemas.¹⁶ Existem duas formas: atenuada e grave, que são distinguíveis clinicamente, sendo que a última apresenta envolvimento cognitivo.¹⁶ A forma grave também está associada a distúrbios comportamentais, baixo rendimento escolar e atraso no desenvolvimento da linguagem.²⁴

No geral, os pacientes possuem manifestações clínicas como: aspecto grosseiro de face, hipoacusia, rinorréia, macroglossia, rigidez articular, atraso da fala, pescoço curto, apnéia obstrutiva do sono, cardiopatia, entre outros. A média de idade ao óbito é de 11,7 anos e a causa mais comum é a pneumonia.²⁵ Afeta 1:68.000 à 1:320.000 nascidos vivos e parece ser um dos mais freqüentes tipos no Brasil.²⁶

O tratamento disponível é dirigido para as complicações da doença, com base no controle dos sintomas. É fundamental o acompanhamento periódico desses pacientes por uma equipe multidisciplinar.¹⁶ A terapia de reposição enzimática com idursulfase é o tratamento específico.⁷



Figura 2. Paciente do sexo masculino, 12 anos, MPS II, em tratamento com terapia de reposição enzimática. Observam-se as seguintes alterações: face infiltrada, lábio inferior evertido, língua volumosa, posição habitual de língua inadequada (entre os dentes). O uso da imagem foi autorizado pelos responsáveis.

2.4.3.3 Mucopolissacaridose III (síndrome de Sanfilippo)

A síndrome de Sanfilippo aparece nas formas A, B, C e D, conforme o tipo de enzima deficiente (quadro 1). A diferença clínica entre esses quatro tipos é pequena ou inexistente. Há presença de comprometimento neurológico grave com alterações somáticas leves. Ocorre perda gradual de habilidades adquiridas, como a marcha, o controle de esfíncteres e a linguagem. Os transtornos de conduta, incluindo hiperatividade e agressividade são comuns. O tratamento é sintomático.²⁷ Embora não esteja disponível atualmente uma terapia eficaz, há muitas promessas de intervenções terapêuticas que poderão ser viáveis num futuro próximo.²⁸

2.4.3.4 Mucopolissacaridose IV (síndrome de Morquio)

Também conhecida como síndrome de Morquio (figura 3), essa doença apresenta dois tipos: A e B, conforme a enzima deficiente (quadro 1). As características são baixa estatura, deformidade torácica, pescoço curto, insuficiência aórtica, mielopatia cervical, inteligência normal, problemas na formação e no crescimento ósseo. O tratamento é sintomático.²⁷ A terapia para ambos os tipos é limitada a procedimentos paliativos. Ainda não há um consenso quanto à eficácia do transplante de células hematopoiéticas. A terapia gênica poderá representar grande melhora no futuro.²⁹

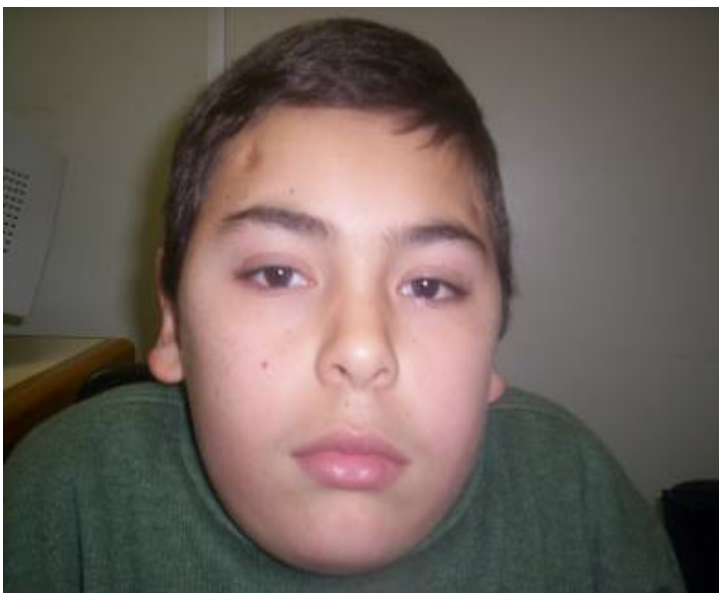


Figura 3. Paciente do sexo masculino, 10 anos, MPS IV-A. Observam-se as seguintes alterações: bochechas assimétricas, pescoço curto. As depressões em região frontal são secundárias a procedimento relacionado à fixação da coluna cervical por hipoplasia da apófise do odontóide. O uso da imagem foi autorizado pelos responsáveis.

2.4.3.5 Mucopolissacaridose VI (síndrome de Maroteaux-Lamy)

Os pacientes com a síndrome de Maroteaux-Lamy (figuras 4a, b, c, d) apresentam manifestações clínicas como opacificação de córnea, baixa estatura, características faciais grosseiras, mãos com restrições e deformidades articulares, inteligência normal.³⁰ Uma das principais complicações associadas é a compressão da medula cervical pelo espessamento da dura-máter, recomendando-se o monitoramento dos pacientes através da realização periódica da ressonância magnética e potenciais evocados somatossensitivos. Em casos de compressão medular, deve ser indicada cirurgia para descompressão da medula. Outra complicação freqüente é cor pulmonale secundário à estenose difusa e progressiva das vias aéreas. A incidência na Austrália é de 0,4:100.000 nascimentos, mas no Brasil é um dos tipos mais diagnosticados.³¹ O tratamento é sintomático²⁷ e também por terapia de reposição enzimática.⁸

2.4.3.6 Mucopolissacaridose VII (síndrome de Sly)

A síndrome de Sly tem fenótipos clínicos variáveis. Ao nascimento, manifesta-se como hidropisia fetal e existe evidência radiológica de disostose múltipla. Os pacientes podem falecer durante o período neonatal. O tratamento é sintomático.²⁷ Esta é uma doença muito rara, descrita em menos de 30 pacientes na literatura.¹⁵

2.4.3.7 Mucopolissacaridose IX (síndrome de Natowicz)

O caso evidenciado da síndrome de Natowicz foi de uma menina de 14 anos, que apresentou múltiplos nódulos periarticulares dolorosos, sem comprometimento intelectual ou neurológico. Os nódulos periarticulares estavam formados por macrófagos que continham depósitos intralisossomais de ácido hialurônico. O tratamento acontece conforme os sintomas.²⁷ Constatações clínicas adicionais são baixa estatura, raiz nasal achatada e fissura palatina.¹⁵



Figura 4a



Figura 4b



Figura 4c



Figura 4d

Figuras 4a, 4b, 4c e 4d. Paciente do sexo feminino, 23 anos, MPS VI. Observam-se as seguintes alterações: face infiltrada, mãos em garra, lábios entreabertos e mentual hiperfuncional em repouso, posição habitual de língua inadequada (entre os dentes), língua volumosa, hipertrofia de gengivas, mordida aberta, distoclusão. Uso de óculos por acuidade visual diminuída (cegueira). Uso de imagem autorizada pela paciente e responsáveis.

2.4.4 Tratamento

O tratamento das MPS envolve duas maneiras distintas: específico e sintomático. O primeiro visa substituir a enzima deficiente, através de técnicas como o transplante de células hematopoiéticas (TCH), terapia de reposição enzimática (TRE) e terapia gênica (em desenvolvimento); o segundo objetiva o manejo das complicações da doença e requer uma equipe multidisciplinar de atendimento.⁹

2.4.4.1 Tratamento Específico

No TCH, a enzima produzida pelas células do doador é liberada no plasma do receptor e pode ser absorvida por suas células que têm a enzima deficiente. O TCH está indicado principalmente para pacientes com MPS I-H em idade precoce (até 2 anos) e com QI>70, existindo doador compatível. Não há resultado nas alterações esqueléticas, mas minimiza as dismorfias faciais, melhora o comprometimento visceral e beneficia o desempenho intelectual. Este é um procedimento com alta taxa de mortalidade.^{4,5} Em outros tipos de MPS os resultados de TCH têm sido menos promissores.¹⁵

A TRE é aplicada por via endovenosa (não atravessa a barreira hematoencefálica e possui uma baixa penetração no osso) e substitui a enzima deficiente na MPS I (denominação do medicamento: laronidase), MPS II (denominação do medicamento: idursulfase) e MPS VI (denominação do medicamento: galsulfase). Os medicamentos laronidase e idursulfase foram aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), porém ainda não estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). O resultado da TRE para MPS I demonstrou melhora na função pulmonar, diminuição da excreção urinária de GAGs e da hepatomegalia, e melhora da apnéia do sono.⁶ Na MPS II, a TRE melhorou a função pulmonar e a distância da caminhada em seis minutos, diminuiu a organomegalia e a excreção urinária de GAGs.⁷ A TRE para MPS VI demonstrou melhora em relação à distância caminhada em 12 minutos e diminuição da excreção urinária de GAGs.⁸

Estudos de terapia gênica *in vitro* e/ou *in vivo* pré-clínicos têm sido desenvolvidos para MPS I, MPS II, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS VI e MPS VII. Neste tratamento, há a introdução de uma cópia normal do gene (por vetores virais ou não virais) no organismo para aumentar a síntese da enzima e permitir que sejam produzidas quantidades suficientes de enzima.⁹

Outras alternativas de tratamento para as MPS que ainda estão sendo desenvolvidas são as chaperonas e a terapia de inibição de síntese do substrato. Chaperonas são moléculas que aumentam a atividade residual da enzima deficiente, seja interferindo na sua estrutura terciária (dobramento correto) ou aumentando a sua meia-vida. Os inibidores de síntese de substrato, no caso das MPS, inibem em parte o ciclo da biossíntese dos GAGs para reduzir a entrada de substrato nos lisossomos.⁹

2.4.4.2 Tratamento Sintomático

O tratamento sintomático fornece uma melhor qualidade de vida. Temos alguns exemplos como transplante de córnea em caso de opacificação da córnea grave, prótese auditiva em caso de hipoacusia, descompressão cirúrgica do nervo mediano em caso de síndrome do túnel do carpo, adenoidectomia e tonsilectomia (em alguns casos traqueostomia) em caso de obstrução da via aérea, profilaxia de endocardite bacteriana em caso de problema cardiovascular, derivação ventrículo-peritoneal em caso de hidrocefalia.¹⁵ Deve-se lembrar que os procedimentos anestésicos representam um alto risco em pacientes com MPS.¹⁴

Em relação às manifestações clínicas fonoaudiológicas envolvendo o sistema e as funções estomatognáticas, nenhum estudo foi realizado até o momento. Isto vale tanto para o tratamento sintomático quanto para o específico.

2.5. Manifestações Clínicas da MPS e Fonoaudiologia Orofacial

Existe uma relação íntima entre as integridades do sistema e das funções estomatognáticas de um indivíduo, a qual também depende (e é o reflexo) da interação dos mesmos com outros sistemas e com o ambiente. Acredita-se que alterações em lábios, língua, bochechas, mandíbula, palato duro, palato mole, tonsilas palatinas e arcada dentária são freqüentes em pacientes com MPS, assim como os seus correspondentes funcionais (sucção, mastigação, deglutição, respiração e fala). Embora muitas destas alterações possam ser explicadas pelo fato de ocorrer depósito de GAGs em todos os tecidos dos pacientes, e de que os mesmos apresentam uma displasia esquelética generalizada, a sua origem é certamente multifatorial e, por isto, provavelmente passível de intervenção fonoaudiológica.

2.5.1 Sistema Estomatognático

O sistema estomatognático é formado por lábios, língua, bochechas, mandíbula, palato duro, palato mole, tonsilas palatinas e dentes. A avaliação fonoaudiológica destas estruturas tem por objetivo identificar desequilíbrios musculares e funcionais. Para tanto, é necessário o conhecimento da normalidade e das alterações que podem estar presentes em cada uma delas.

Os lábios apresentam padrão normal de musculatura quando encontram-se vedados, sem esforço ou contração exagerada durante o repouso ou deglutição. O lábio superior tem limite com o nariz e cobre todos os dentes incisivos superiores, contendo uma boa tonicidade e simetria de linha média.³²⁻³⁴ A alteração desta estrutura ocorre quando os lábios superior e inferior encontram-se entreabertos e separados. Lábio inferior volumoso e grosso, e lábio superior encurtado são exemplos que podem estar associados a uma má oclusão dental. Quando encontramos lábios unidos com pressão e muita tensão, inclusive no mento, mesmo em repouso encontramos um hiperfuncionamento desta região. Quando encontramos lábios que não conseguem manter a vedação, e apresentam flacidez, podemos dizer que estes lábios estão com uma hipofunção.^{34,35}

A língua é responsável por funções biológicas primárias como mastigação, deglutição e paladar. Em posição normal, a língua deve ficar com sua porção anterior tocando o palato duro na região anterior, atrás dos dentes incisivos. O aspecto da língua quanto ao volume deve ser observado: se é compatível com o tamanho da cavidade oral ou se é volumosa. Sendo volumosa, ela pode interferir na relação da mandíbula com a maxila e dentes.³⁴⁻³⁶ É importante verificar os seguintes aspectos da língua: mobilidade, forma, posição, volume, freio lingual e marcas. Qualquer alteração de língua, tanto em repouso, ou para desempenhar suas funções, pode desequilibrar o desenvolvimento normal dos dentes.^{35,37}

Segundo Zemlin³⁶, a musculatura da bochecha encontra-se normal quando, juntamente com os músculos faciais e da mastigação, realiza os movimentos responsáveis pela expressão facial. Contribui ainda para a mastigação, realizando a manutenção dos alimentos sobre os dentes. Um adequado tônus muscular e uma boa mobilidade conseguem, juntos, movimentos eficientes de sugar e inflar a cavidade oral ou vestíbulo.³⁸ Ao olhar para a face do indivíduo, as bochechas devem estar simétricas, sem dificuldades para conter o ar, apresentando volumes iguais e uma harmonia em ambos os lados.^{32,35}

Os movimentos da mandíbula são garantidos pelos músculos masseter, temporal e pterigoideo medial, cuja função é de elevação da mandíbula; e pelos músculos suprahióideos, digástrico e pterigoideo lateral, cuja função é de abaixamento da mandíbula. Devem-se observar os movimentos da mandíbula, se estão adequados, ou se estão sendo realizados com dificuldades. Podemos encontrar uma mandíbula atrésica ou prognata.^{34,35,39}

O palato duro anatomicamente separa as cavidades nasal e oral. Contribui durante a fala, dando suporte para os movimentos da língua.³⁵ Se ocorrerem alterações do palato, o posicionamento e as funções realizadas pela língua podem ficar prejudicados. No palato duro muitas vezes podemos encontrar hipertrofia das rugosidades na papila, que pode ser devido à falta de contato da língua com o palato. Devem-se levar em consideração algumas características como: largura, profundidade e aspecto do palato, pois muitas vezes podem estar associados aos maus hábitos orais.^{32,34-36}

O palato mole é conhecido também como véu palatino e exerce função importante para a fala e para a deglutição. Sua mobilidade adequada resulta em uma ressonância vocal equilibrada.³⁵

Tonsilas palatinas são pequenas estruturas arredondadas, em forma de amêndoa, localizadas na parte de trás da boca, ao lado da faringe. Se há aumento de volume (hipertrofia), podem ocorrer anormalidades respiratórias tais como ronco, respiração oral e apnéia do sono. Sabe-se que a obstrução de vias aéreas superiores e, conseqüentemente, a respiração oral podem resultar em problemas pulmonares.⁴⁰

Oclusão normal é o bom relacionamento entre os dentes, com existência de uma função adequada das arcadas dentárias superior e inferior. Quando a oclusão não é normal, podemos encontrar, entre outras: mordida cruzada, quando ocorre uma inversão da oclusão dos dentes anteriores no sentido vestibulo-lingual; mordida aberta, quando há uma distância entre as bordas dos incisivos.^{35,41} A classificação de Lischer (figura 5a, b, c) relaciona a posição da maxila e da mandíbula: neutroclusão, quando a relação ântero-posterior da maxila e da mandíbula é normal; distocclusão, quando a mandíbula está em posição distal com relação à maxila; mesiocclusão, quando a mandíbula está em posição mesial com relação à maxila.⁴²

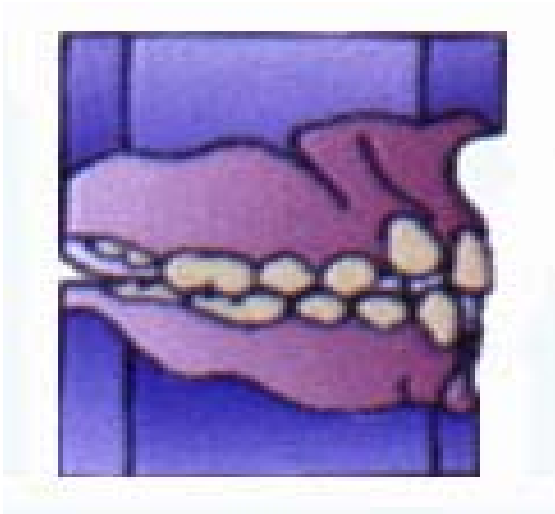


Figura 5a. Neuroclusão: relação ântero-posterior da maxila e da mandíbula é normal.

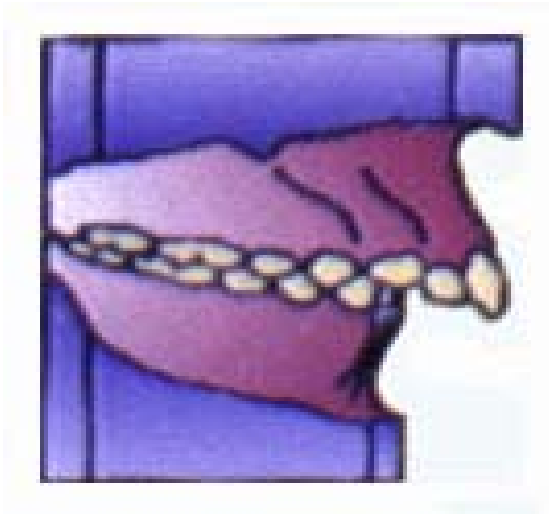


Figura 5b. Distocclusão: a mandíbula está em posição distal com relação à maxila.



Figura 5c. Mesiocclusão: a mandíbula está em posição mesial com relação à maxila.

Figuras 5a, 5b e 5c. Classificação de Lischer usada para relacionar a posição entre maxila e mandíbula. Fonte: <http://ortoml.com/aulas3.htm>

2.5.2 Funções Estomatognáticas

As funções estomatognáticas são as de sucção, mastigação, deglutição, respiração e fala. Elas devem ser observadas para posterior análise quanto às alterações ou características funcionais.

A sucção é importante para manter os movimentos coordenados de língua, lábios e mandíbula. Podemos encontrar algumas dificuldades como manutenção da sucção ou a mesma ser ineficiente, com postura de língua ou lábio inadequada, que por sua vez pode vir a alterar o ponto e modo articulatorio.^{32,34,35}

A mastigação é realizada em conjunto com a mandíbula, músculos da face, língua e dentes, e tem como objetivo transformar os alimentos em partículas menores, com a ajuda da saliva para obter o bolo alimentar e deixá-lo pronto para a deglutição. A mastigação colabora para a prevenção dos distúrbios miofuncionais, dando continuidade ao amadurecimento e desenvolvimento dos ossos, propiciando movimentos precisos e coordenados.⁴³ Podemos encontrar uma mastigação inadequada, por mau posicionamento da língua e bochecha, quando o alimento não for adequadamente triturado pelos dentes, ocorrendo a utilização do dorso da língua para esmagar os alimentos. A mastigação unilateral muitas vezes está relacionada com uma alteração de oclusão, como a mordida cruzada ou aberta.

A deglutição é uma das funções estomatognáticas fundamentais e consiste na propulsão do alimento, que vai da cavidade oral para o estômago. Considera-se que a deglutição ocorre em fases sucessivas: preparatória oral, oral, faríngea e esofágica. Quando encontramos uma alteração da deglutição na fase oral, consideramos uma atipia (interposição lingual, pressão atípica da língua, ruídos, hiperfunção de mental, hiperfunção da musculatura orofacial, entre outros).³²

A respiração realizada de modo nasal favorece o crescimento e o desenvolvimento craniofacial e corporal harmônico. Quando a mesma está inadequada, ou seja, oral ou oronasal, não haverá o preparo de filtrar, umidificar e aquecer o ar que entra no organismo. Além disso, a alteração no modo respiratório prejudica o desenvolvimento craniofacial e as funções do organismo.⁴⁴ O tipo ideal é o costo-diafragmático.

Segundo Marchesan,³² a boca tem um papel primordial na articulação dos sons, pois é necessária uma boa mobilidade de lábio, língua e bochecha, posição adequada da mandíbula e presença dos dentes em posição correta e o espaço intra-oral satisfatório para uma boa articulação fonêmica e projeção adequada da

ressonância. A articulação dos sons da fala depende de todo desenvolvimento e maturação do sistema miofuncional oral e das funções.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Caracterizar o sistema e as funções estomatognáticas de pacientes com MPS por meio de avaliação Fonoaudiológica.

Objetivos Específicos

- Estabelecer associação entre as manifestações clínicas Fonoaudiológicas encontradas no sistema e nas funções estomatognáticas e o tipo de MPS apresentado pelo paciente.
- Identificar se há diferença nas manifestações clínicas Fonoaudiológicas encontradas no sistema e nas funções estomatognáticas de pacientes que receberam terapia de reposição enzimática em relação àqueles que não foram submetidos a tal tratamento.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Beck M. Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. In Fernandes J, Saudubray M, Van der Berghe G Eds. Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment. 3rd ed. New York: Springer; 2000. p. 415-21.
2. Baehner F , Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis*. 2005; 28(6):1011-7.
3. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): Long-term follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1999;22: 50-62.
4. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child*. 1997 Feb; 76(2): 92-9.
5. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler Syndrome: II. Outcome of HLA-Genotypically Identical Sibling and HLA-Haploidentical Related Donor Bone Marrow Transplantation in Fifty-Four Children. *Blood*. 1998; 91:2601-8.
6. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004 May;144(5):581-8.
7. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006 Aug;8(8):465-73.
8. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr*. 2006 Apr;148(4):533-9.
9. Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet*. 2007 Mar;121(1):1-22.

- 10.** Souza CFM, Schwartz IVD, Netto CBO, Giugliani R. Erros Inatos do Metabolismo. In: Lopes AC e cols. Diagnóstico e tratamento. vol 3, São Paulo: Manole ; 2007. p. 281-93.

- 11.** Brustolin S, Souza C, Puga AC, Refosco L, Pires R, Peres R, et al. Assessment of a pioneer metabolic information service in Brazil. *Community Genet.* 2006; 9(2): 127-32.

- 12.** Parkinson-Lawrence E, Fuller M, Hopwood JJ, Meikle PJ, Brooks DA. Immunochemistry of lysosomal storage disorders. *Clin Chem.* 2006 Sep;52(9):1660-8. Epub 2006 Jul 13.

- 13.** Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. Glycosaminoglycan degradation fragments in mucopolysaccharidosis I. *Glycobiology.* 2004 May;14(5):443-50. Epub 2004 Jan 12.

- 14.** Walker RWM, Darowski M, Morris P, Wraith E. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. *Anaesthesia,* 1994 Apr; 49:1078-84.

- 15.** Sánchez MB, Fuentes FJR. Mucopolisacaridosis. In: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditárias. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2006. p 621-9.

- 16.** Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolisacaridosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8ª ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.3421-52.

- 17.** Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A.* 2008 Jul 1;146A(13):1741-7.

- 18.** Hochuli M, Wüthrich K, Steinmann B. Two-dimensional NMR spectroscopy of urinary glycosaminoglycans from patients with different mucopolysaccharidoses. *NMR Biomed.* 2003; 16: 224-36.

- 19.** Schwartz IVD, Matte US, Leistner S, Giugliani R. Mucopolissacaridoses. In: Carakushansky G. Doenças Genéticas em Pediatria. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 180-4.

- 20.** Spranger J. Mucopolysaccharidoses. In: Rimoin D, Connor JM, Pyeritz R, editores. Principles and Practice of Medical Genetics. 3 ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 2071-9.
- 21.** Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr.* 1986; 33: 269-302.
- 22.** Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Chil.* 1996; 72:263-7.
- 23.** Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Sep 16;3:24.
- 24.** Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr Suppl.* 2007 Apr; 96(455): 63-70.
- 25.** Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1983 Aug; 25(4): 481-9.
- 26.** Pinto LL, Schwartz IV, Puga AC, Vieira TA, Munoz MV, Giugliani R. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *JPediatr (Rio J).* 2006 Jul-Aug; 82(4):273-8.
- 27.** Mabe P, Leinster S, Schwartz I, Matte U, Giugliani R. Mucopolisacaridosis. In: Colombo M, Cornejo V, Raimann E (eds). *Errores innatos en el metabolismo del niño.* 2 ed. Chile: Editorial Universitária; 2003. p. 225-56.
- 28.** Valstar MJ, Ruijter GJG, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: a mini review. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:240-52.
- 29.** Bouzidi H, Khedhiri S, Laradi S, Ferchichi S, Daudon M, Miled A. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome): clinical, biological and therapeutic aspects. *Ann Biol Clin (Paris).* 2007 Jan-Feb; 65(1):5-11.
- 30.** Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet.* 2004 Sep; 66(3): 208-13.

- 31.** Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagundes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Mar-Apr;84(2):130-5. Epub 2008 Mar 18.
- 32.** Marchesan IQ. Uma visão compreensiva das práticas fonoaudiológicas: a influência da alimentação no crescimento e desenvolvimento craniofacial e nas alterações miofuncionais. São Paulo: Pancast; 1998.
- 33.** Ferraz MCA. Manual prático de motricidade: avaliação e tratamento. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
- 34.** Carvalho GD. S.O.S. Respirador Bucal: uma visão funcional e clínica da amamentação. São Paulo: Lovise; 2003.
- 35.** Felício CM. Fonoaudiologia Aplicada a Casos Odontológicos: Motricidade Oral e Audiologia. São Paulo: Pancast; 1999.
- 36.** Zemlin WR. Princípios de Anatomia e Fisiologia em Fonoaudiologia. 4 ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2000.
- 37.** Bianchini EMG. Mastigação e ATM: avaliação e terapia. In: Marchesan IQ. Fundamentos em fonoaudiologia: aspectos clínicos da motricidade oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 37-49.
- 38.** Marchesan IQ. Avaliando e tratando o sistema estomatognático. In: Lopes F. (Org). Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 1997.
- 39.** Petrelli E. Ortodontia para Fonoaudiologia. São Paulo: Lovise Científica; 1994.
- 40.** Pires MG, Di Francesco RC, Grumach AS, Mello JF Jr. Evaluation of inspiratory pressure in children with enlarged tonsils and adenoids. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005 Sep-Oct;71(5):598-601. Epub 2006 Mar 31.
- 41.** Planas P. Reabilitação neuro-oclusal. Barcelona: Médica Ciência; 1998.
- 42.** González NZT, Lopes LD. Fonoaudiologia e Ortopedia Maxilar na Reabilitação Orofacial. São Paulo: Livraria Santos Editora; 2000.

43. Tanigute CC. Desenvolvimento das Funções Estomatognáticas. In: Marchesan IQ. Fundamentos em Fonoaudiologia: aspectos clínicos da motricidade oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 1-6.

44. Marchesan, IQ. Motricidade Oral: visão clinica do trabalho fonoaudiológico integrado com outras especialidades. São Paulo: Pancast; 1993.

ARTIGO VERSÃO EM PORTUGUÊS

Artigo a ser submetido, em língua portuguesa, ao
Jornal de Pediatria – JPed

PÁGINA DE ROSTO

a) Título do artigo: Avaliação fonoaudiológica das estruturas e funções estomatognáticas de pacientes com Mucopolissacaridose

b) Título abreviado: Avaliação fonoaudiológica nas Mucopolissacaridoses

c) Nome dos autores: Giovana S. Turra¹, Ida Vanessa D. Schwartz²

d) Titulação mais importante de cada autor:

1- Especialista em Motricidade Oral

2- Doutor em Ciências: Genética, Professora adjunta do Departamento de Genética – UFRGS

e) Endereço Eletrônico de cada Autor:

1- gsturra@terra.com.br, 2- ischwartz@hcpa.ufrgs.br

f) Todos os autores possuem currículo Lattes.

g) Contribuição específica de cada autor:

1- Giovana Sasso Turra: avaliou cada paciente quanto ao sistema e função estomatognática. Elaboração do projeto e do artigo. Análise estatística.

2- Ida Schwartz: elaboração do projeto e submissão ao comitê de ética, coordenação da visita dos pacientes, elaboração do artigo. Análise estatística.

h) Conflito de Interesse: “nada a declarar”

i) Vínculo: Programa de Pós- Graduação em Medicina: Ciências Médicas – UFRGS¹. Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre². Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul².

j) Autor Responsável para Correspondência: Giovana Sasso Turra, Rua General Lima e Silva, 30/501, Porto Alegre, RS, CEP 90050-100, (51) 994-94178, gsturra@terra.com.br

k) Autor Responsável para Contatos: o mesmo

l) Fonte Financiadora: Rede MPS Brasil, CAPES

m) o texto contém 2845 palavras

n) o resumo contém 276 palavras

o) 4 tabelas e 1 figura

RESUMO

Objetivo: Caracterizar as alterações encontradas no sistema e funções estomatognáticas de pacientes com Mucopolissacaridose, a fim de ser identificado o potencial benefício de intervenção Fonoaudiológica.

Métodos: Estudo transversal e observacional de pacientes com Mucopolissacaridose atendidos no ambulatório do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O critério de inclusão foi a existência de diagnóstico bioquímico ou molecular de qualquer tipo de Mucopolissacaridose e a concordância em participar do estudo mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Foram avaliados 78 pacientes através de anamnese e exame físico fonoaudiológicos, ambos realizados pelo mesmo examinador.

Resultados: As Mucopolissacaridoses I, II e VI corresponderam a 92% da amostra. Alterações em pelo menos um sistema ou função estomatognática foram encontradas em todos os pacientes que permitiram a avaliação de ambos estes itens (n= 76/78). Quarenta pacientes estavam recebendo terapia de reposição enzimática no momento da avaliação. As estruturas e funções mais frequentemente comprometidas foram, respectivamente, a arcada dentária e a língua, e a deglutição e a mastigação. A única diferença estatisticamente significativa encontrada entre os tipos de Mucopolissacaridose envolveu a posição habitual da língua entre os dentes (mais freqüente na Mucopolissacaridose VI). Entre os pacientes submetidos ou não à terapia de reposição enzimática, foi encontrada diferença estatisticamente significativa no modo oral de respiração (mais freqüente no grupo sem terapia de reposição enzimática).

Conclusões: Alterações dos sistemas e funções estomatognáticas são prevalentes em indivíduos com Mucopolissacaridose, mesmo na vigência de terapia de reposição enzimática, e provavelmente têm origem multifatorial. Este achado sugere que a Fonoaudiologia tem um papel importante dentro do plano de tratamento deste grupo de doenças, hipótese que deve ser confirmada por estudos adicionais.

PALAVRAS-CHAVE

Mucopolissacaridose, fonoaudiologia, sistema estomatognático, funções estomatognáticas

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas causadas pela atividade deficiente de enzimas que degradam os glicosaminoglicanos (GAGS), e que ocasionam acúmulo destas macromoléculas no interior dos lisossomos.¹ De acordo com a enzima deficiente, são classificadas em MPS I (deficiência de α -L-iduronidase); MPS II (deficiência de Iduronato sulfatase); MPS III-A (deficiência de Heparan N-sulfatase); MPS III-B (deficiência de α -N-acetil-glicosaminidase); MPS III-C (deficiência de Acetil-CoA- α -glicosamina acetiltransferase); MPS III-D (deficiência de N-acetil-glicosamina-6-sulfatase); MPS IV-A (deficiência de Galactose 6-sulfatase); MPS IV-B (deficiência de β -galactosidase); MPS VI (deficiência de N-acetil-galactosamina 4- sulfatase); MPS VII (deficiência de β -Glicuronidase); e MPS IX (deficiência de Hialuronidase). Estima-se que a incidência conjunta das MPS seja de 1:10.000 a 1:25.000 recém-nascidos vivos.^{2,3}

Cada tipo de MPS associa-se a uma grande heterogeneidade clínica: em relação à MPS I, por exemplo, a forma mais grave (caracterizada por retardo mental, envolvimento somático grave e óbito em idade inferior a 10 anos) costuma ser denominada síndrome de Hurler, enquanto a forma atenuada (caracterizada por cognição preservada e menor envolvimento somático) é denominada síndrome de Scheie. Em todos os tipos, é freqüente a ocorrência de macrocefalia, hepatoesplenomegalia, hérnia umbilical e inguinal, retardo no crescimento, displasia óssea, atraso no desenvolvimento motor, hipoacusia, dificuldade respiratória, alterações faciais e dentárias, língua volumosa, cardiopatia e limitação da mobilidade articular. Opacificação de córnea não é freqüente nas MPS II, III e IV, e as MPS IV e VI não costumam estar associadas a retardo mental.

O tratamento das MPS pode ser sintomático ou específico. O tratamento sintomático é dirigido ao manejo das complicações da doença, tais como o uso de medicamentos para insuficiência cardíaca, e envolve uma equipe multidisciplinar de atendimento. O tratamento específico busca a reposição da enzima deficiente, incluindo, quando indicado, o transplante de células hematopoiéticas⁴⁻⁶ e a terapia de reposição enzimática (TRE), esta última disponível para as MPS I, II e VI.⁷⁻⁹ Técnicas de terapia gênica estão sendo desenvolvidas.¹⁰

Não foram encontrados, na literatura pesquisada, estudos relativos à avaliação fonoaudiológica de pacientes com MPS. O presente estudo teve como objetivo principal a descrição das alterações encontradas no sistema e nas funções estomatognáticas de pacientes com MPS, a fim de ser identificado o potencial benefício de intervenção Fonoaudiológica.

MÉTODOS

Este é um estudo transversal e observacional, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram avaliados pacientes com MPS atendidos no ambulatório de MPS do Serviço de Genética Médica do HCPA (SGM-HCPA), centro de referência internacional para o diagnóstico e tratamento deste grupo de doenças. Os pacientes foram convidados a participar do estudo durante uma das revisões ambulatoriais nos anos de 2006/2007, sendo que a inclusão foi realizada somente após a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. O critério de inclusão era a existência de diagnóstico bioquímico ou molecular de qualquer tipo de MPS. A situação de tratamento atual ou passado não fazia parte dos critérios de inclusão ou exclusão.

A avaliação constou de anamnese e exame físico fonoaudiológicos, e revisão de prontuário. A anamnese e o exame físico basearam-se em Bianchini, Junqueira, Morales e Marchesan¹¹⁻¹⁴ e foram realizados pela fonoaudióloga autora deste artigo em uma consulta de aproximadamente uma hora. A anamnese foi dirigida ao paciente ou responsável. O exame físico consistiu na avaliação do sistema estomatognático (lábios, língua, bochechas, mandíbula, palato duro, palato mole, tonsilas palatinas e arcada dentária) e das funções estomatognáticas (sucção, mastigação, deglutição, respiração e fala). O exame de língua, bochechas, palato, tonsilas palatinas e dentes foi feito com luvas, espátula e auxílio de lanterna. A avaliação da mastigação foi feita por meio do uso de alimento sólido (pão francês); da deglutição, por meio de alimento sólido (pão francês) e líquido (água) em copo; e da sucção, por meio de canudo de plástico e de líquido (água) em copo.

Os dados foram agrupados em uma tabela do programa Microsoft Excel e posteriormente analisados em SPSS 14.0 do software Windows. Foram incluídas na análise as variáveis com dados disponíveis para mais de 50% da amostra. As

variáveis categóricas foram sumarizadas por meio de freqüências e percentagens. As variáveis contínuas com distribuição normal foram sumarizadas por meio de média e desvio-padrão, enquanto que aquelas com distribuição assimétrica foram sumarizadas por meio de mediana e intervalos interquartis. Os tipos de MPS que corresponderam, individualmente, a mais de 10% da amostra foram comparados em relação à ocorrência das alterações mais freqüentes em cada uma das estruturas e funções estomatognáticas avaliadas. Os pacientes com e sem TRE (MPS I, II ou VI) também foram comparados em relação a estas variáveis; devido ao tamanho da amostra, o efeito da TRE não foi analisado por subgrupo de MPS exposto. Os testes estatísticos utilizados para realizar tais comparações foram o χ^2 ou o Teste Exato de Fisher, sendo aplicada a correção de Bonferroni.

Os pacientes não foram comparados em relação à variável “em atendimento fonoaudiológico” porque a exposição a este tipo de intervenção ocorreu de maneira não-uniforme na amostra, incluindo profissionais e técnicas diferentes, além de um número diverso de sessões semanais.

RESULTADOS

Oitenta e seis pacientes com MPS foram avaliados no SGM-HCPA durante o período analisado (MPS I= 15; MPS II= 37; MPS III-B= 2; MPS IV-A= 5; MPS VI= 27). Destes, 78 concordaram em participar do estudo e seus dados encontram-se sumarizados na Tabela 1. Em relação à procedência, 74/78 pacientes eram brasileiros, sendo 29 (39,2%) da região sul, 26 (35,1%) do sudeste, 14 (18,9%) do nordeste, 3 (4,1%) do norte e 2 (2,7%) do centro-oeste. Retardo mental estava presente em 17/78 (21,8%) pacientes (MPS I forma grave= 4/14 ou 28,6%; MPS II forma grave= 11/35 ou 31,4%; e MPS III-B= 2/2). Déficit visual importante estava presente em 9/78 (11,5%) pacientes, todos com MPS VI. Dois pacientes eram traqueostomizados (ambos com MPS VI). As MPS I, II e VI englobaram, cada uma, mais de 10% da amostra total, sendo incluídas nas análises de subgrupo (Tabelas 1, 2, 3 e 4). No momento da avaliação, dezoito pacientes estavam em atendimento fonoaudiológico, e 40 recebiam TRE (estes últimos, todos no SGM-HCPA).

Anamnese

Em relação ao aleitamento materno, 62/76 (81,6%) pacientes foram amamentados em algum período de suas vidas (mediana de tempo de aleitamento= 6 meses; intervalo interquartil= 3 - 18). Uso de mamadeira ocorreu em 69/76 (90,8%) pacientes (mediana de tempo de uso de mamadeira= 30 meses; intervalo interquartil= 15,7 – 58,5). Uso de chupeta foi relatado por 53/77 (68,8%) pacientes (mediana de tempo de uso de chupeta= 24 meses; intervalo interquartil= 24 - 72).

Informação sobre a consistência alimentar ingerida até os dois anos de idade foi obtida em 74/78 pacientes, sendo adequada em 62/74 (83,8%). Os demais pacientes ingeriam somente alimentos pastosos até os dois anos de idade. No momento da pesquisa, a consistência alimentar ingerida apresentou-se normal em 66/77 (85,7%) pacientes (os demais ingeriam apenas alimentos pastosos). Quanto aos hábitos deletérios, verificou-se a presença de onicofagia em 13/77 (16,9%) pacientes e de bruxismo em 7/77 (9,1%). Em relação ao sono, 48/73 (65,7%) relataram ocorrência de escape de saliva, 35/78 (44,9%) de ronco e 23/76 (30,3%) de apnéia. Em relação às cirurgias prévias, 42/76 (55,3%) haviam sido submetidos à adenoidectomia, 25/76 (32,9%) à inserção do tubo de ventilação e 18/76 (23,7%) à amigdalectomia.

Exame Físico (Tabelas 2, 3 e 4; fig. 1)

Os déficits cognitivo, visual e articular encontrados em vários pacientes dificultaram a realização do exame físico, principalmente nos itens relacionados às funções estomatognáticas. Este não foi possível de ser realizado em um dos pacientes (MPS I forma grave); em outro paciente (também com MPS I forma grave) não foi possível a avaliação de quaisquer das funções, sendo que somente o sistema estomatognático foi parcialmente avaliado (normal). Todos os demais apresentavam alguma anormalidade no exame físico, as quais se encontram sumarizadas na Tabela 2. Em relação ao sistema estomatognático, as estruturas mais frequentemente comprometidas foram a arcada dentária e a língua (98,4%, e 95,9% dos pacientes, respectivamente, apresentaram algum tipo de alteração nas mesmas); as demais estruturas (lábios, bochechas, mandíbula e palato duro) estavam comprometidas, cada uma, em 70-90% dos pacientes. As funções mais

comprometidas foram a deglutição e a mastigação (98,5% e 95,3% dos pacientes, respectivamente, apresentaram algum tipo de alteração nas mesmas); as demais funções (sucção, respiração e fala) estavam comprometidas, cada uma, em 65-80% dos pacientes. Não foi possível a avaliação do palato mole e das tonsilas palatinas em mais de 50% da amostra e, por isto, tais variáveis não foram incluídas na Tabela 2.

As MPS I, II e VI foram comparadas em relação à frequência das alterações mais prevalentes no exame físico (Tabela 3). Quando aplicada a correção de Bonferroni, somente a posição habitual da língua entre os dentes apresentou diferença estatisticamente significativa (mais freqüente na MPS VI). Em relação à comparação dos grupos com e sem TRE, foi encontrada diferença estatisticamente significativa no modo oral de respiração (mais freqüente no grupo sem TRE) após a aplicação da correção de Bonferroni (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Existe uma relação íntima entre as integridades do sistema e das funções estomatognáticas de um indivíduo, a qual também depende (e é o reflexo) da interação com outros sistemas e com o ambiente. O presente estudo indica que alterações em lábios, língua, bochechas, mandíbula, palato duro e arcada dentária são freqüentes em pacientes com MPS, assim como o são os seus correspondentes funcionais (sucção, mastigação, deglutição, respiração e fala). Embora muitas destas alterações possam ser explicadas pelo fato de ocorrer depósito de GAGs em todos os tecidos dos pacientes, e de que os mesmos apresentam uma displasia esquelética generalizada muitas vezes associada a envolvimento neurológico, o seu desenvolvimento também depende de componentes ambientais, o que reforça os potenciais benefícios de intervenção fonoaudiológica.

Em relação aos parâmetros de normalidade das estruturas e funções estomatognáticas, considera-se que os lábios apresentam padrão normal de musculatura quando se encontram vedados durante o repouso ou deglutição, sem sinais de esforço ou de contração exagerada.¹⁵⁻¹⁷ A língua deve ficar, em posição habitual, com sua porção anterior tocando o palato duro na região anterior, atrás dos dentes incisivos.¹⁷⁻¹⁹ As bochechas devem ser simétricas, sem presença de marcas internas, e não deve haver dificuldade para conter o ar.^{15,18} Oclusão normal é o bom

relacionamento entre os dentes, com existência de uma função adequada das arcadas dentárias superior e inferior; alterações de oclusão incluem, entre outros, a mordida cruzada (quando ocorre inversão da oclusão dos dentes anteriores no sentido vestibulo-lingual) e a mordida aberta (quando ocorre distância entre as bordas dos incisivos).^{18,21} A classificação de Lischer relaciona a posição da maxila e da mandíbula: ocorre neutroclusão quando a relação ântero-posterior da maxila e da mandíbula é normal; distocclusão, quando a mandíbula está em posição distal com relação à maxila; e mesiocclusão, quando a mandíbula está em posição mesial com relação à maxila.²² A sucção eficiente resulta da manutenção dos movimentos coordenados de língua, lábios e mandíbula; posição de língua ou de lábio inadequadas durante a sucção podem vir a alterar o ponto e o modo articulatorio da fala.^{15,17,18} A mastigação é realizada em conjunto com a mandíbula, músculos da face, língua e dentes, colaborando para a prevenção dos distúrbios miofuncionais das estruturas orofaciais, dando continuidade ao amadurecimento e desenvolvimento dos ossos, e propiciando movimentos precisos e coordenados destas estruturas.²³ A deglutição consiste na propulsão do alimento, que vai da cavidade oral para o estômago, e ocorre em fases sucessivas: preparatória oral, oral, faríngea e esofágica¹⁵; o termo “atipia” é utilizado para descrever alterações da deglutição na fase oral, como interposição lingual, hiperfunção de mental ou hiperfunção da musculatura perioral. A respiração realizada de modo nasal favorece o crescimento e o desenvolvimento craniofacial e corporal harmônico; o tipo ideal é o costo-diafragmático. Segundo Marchesan,¹⁵ a boca tem um papel primordial na articulação dos sons, pois é necessária boa mobilidade de lábio, língua e bochecha, posição adequada da mandíbula, presença dos dentes em posição correta, espaço intra-oral satisfatório para uma boa articulação fonêmica e projeção adequada da ressonância. A articulação dos sons da fala depende de todo desenvolvimento e maturação do sistema miofuncional oral e de suas respectivas funções.

Os achados do presente estudo demonstram a ocorrência de alterações em todo o sistema e funções estomatognáticas de pacientes com MPS, sendo que a estrutura e a função mais comprometidas foram, respectivamente, a arcada dentária e a deglutição. Neste caso, supõe-se que a deglutição atípica esteja funcionalmente relacionada à má oclusão dentária.

Os dados de anamnese mostram um tempo de aleitamento materno menor do que o recomendado pela Organização Mundial de Saúde (24 meses), mas semelhante ao da população brasileira (10 meses).²⁴ Este menor período de aleitamento pode ser considerado um ponto negativo, visto que a amamentação é importante para o desenvolvimento craniofacial adequado, fazendo com que a musculatura orofacial se exercite intensamente, e estimulando as funções de respiração, deglutição, mastigação e fonação. Os movimentos de ordenha também favorecem a vedação labial no repouso, a correção do retrognatismo mandibular fisiológico e a posição da língua na região palatina dos incisivos centrais. Esse equilíbrio muscular torna possível a respiração nasal, que exerce pressão sobre o palato, fazendo com que ele abaixe e sofra expansão, gerando espaço para a adequada erupção dos dentes. A alta prevalência de posição habitual de lábios separados e de língua entre os dentes, de mental hiperfuncional, de distoclusão, de palato ogival e de mordida aberta anterior encontrada na amostra estudada poderia, portanto, ser parcialmente explicada pelo tempo relativamente curto de aleitamento. O uso relativamente longo de mamadeira também poderia estar contribuindo para estes achados: há estudo que revela que o uso da mamadeira, mesmo entre crianças que receberam aleitamento materno, interfere negativamente sobre o desenvolvimento orofacial.²⁵ A amostra estudada também fez uso de chupeta por longo tempo e sabe-se que há associação entre uso de chupeta e menor duração do aleitamento materno.²⁶ Deve-se, entretanto, frisar que os pacientes com MPS são diagnosticados, no Brasil, com uma mediana de idade de 76 meses,²⁷ isto é, após o período de amamentação. Esta idade ao diagnóstico é mais tardia do que aquela encontrada em países desenvolvidos; entretanto, as manifestações clínicas iniciam, em média, aos 18 meses²⁷, ou seja, também após o período de aleitamento. Desta forma, não se esperaria que o tempo de aleitamento dos pacientes com MPS fosse diferente daquele encontrado na população geral brasileira, o que está de acordo com os achados do presente estudo.

Em relação ao aparelho respiratório, são descritos, nas MPS, comprometimento adenotonsilar (hipertrofia), língua volumosa e anormalidade mandibular com risco de obstrução aérea e apnéia obstrutiva do sono²⁸, o que está de acordo com o elevado número de adenoidectomias, amigdalectomias e alterações no sono encontrado entre os pacientes avaliados.

Outro achado interessante da amostra estudada é a ingestão somente de alimentos pastosos até dois anos de idade, a qual foi relativamente freqüente. Sabemos que isto contribui para o aparecimento da má oclusão (mordida aberta e cruzada), baixa qualidade de mastigação (lábios separados, velocidade muito lenta) e alterações no desenvolvimento do sistema estomatognático,²⁹ alterações que foram encontradas de forma freqüente entre os pacientes avaliados.

A análise realizada visando à identificação de diferenças entre as manifestações clínicas e o tipo de MPS evidenciou a presença de um maior número de pacientes com MPS VI com posição habitual de língua entre os dentes em relação àqueles com MPS I e MPS II. Este achado é provavelmente explicado pelo fato de que, na presente amostra, os pacientes com MPS VI eram os mais gravemente comprometidos, sendo inclusive os únicos com traqueostomia e déficit visual importante. Caso não houvesse sido aplicada a correção de Bonferroni, a mordida aberta e o modo oral de respiração também teriam sido considerados mais freqüentes neste tipo de MPS, fato que sugere que estas três manifestações (posição habitual de língua entre os dentes; mordida aberta; modo oral de respiração) estejam relacionadas.

Considerando os pacientes com MPS I II e VI submetidos ou não à TRE, foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação a variável “modo oral de respiração”, a qual foi mais freqüente no grupo não exposto à TRE. Isto pode ser explicado pelo efeito clínico positivo da TRE em relação às vias aéreas superiores, sugerindo a melhora do acúmulo de GAGs com esse tratamento. Quando não utilizada a aplicação da correção de Bonferroni, a variável “sucção com postura dos lábios em pressão” foi encontrada de forma mais freqüente entre os pacientes em TRE. Isto pode ser devido ao acaso ou ao relativo menor número de pacientes incluídos nesta análise.

Um pequeno número de pacientes estava sendo submetido à intervenção fonoaudiológica no momento da pesquisa, e as razões para este achado são desconhecidas. O racional da terapia fonoaudiológica em motricidade orofacial para pacientes com MPS seria a de que, caso aplicada corretamente, poderia aumentar o tônus muscular, mudar alguns padrões funcionais e prevenir desvios no desenvolvimento craniofacial. Também se pode dizer que quanto mais cedo for feito o diagnóstico desses pacientes, mais o Fonoaudiólogo poderá ajudar na prevenção

de certas manifestações clínicas da doença. Neste caso, o trabalho de orientação aos pais, principalmente em questões como amamentação e mastigação de consistências alimentares adequadas, talvez diminuísse a frequência de alguns achados do presente estudo. Estas hipóteses devem ser confirmadas por estudos adicionais.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a CAPES; à Rede MPS Brasil; à assessoria estatística do GPPG-HCPA; aos pacientes incluídos no presente estudo; aos profissionais do Serviço de Genética Médica do HCPA, especialmente aos integrantes da equipe MPS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beck M. Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. In Fernandes J, Saudubray M, Van der Berghe G Eds. Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment. 3rd ed. New York: Springer; 2000. p. 415-21.
2. Solyom E. Incidence data for Mucopolysaccharidoses in Hungary. In: 4th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases program. Wollongong (Austrália); 1996. p.75.
3. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. Hum Genet. 1997;101:355-8.
4. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): Long-term follow-up. Journal of Inherited Metabolic Disease. 1999;22: 50-62.
5. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. Archives of Diseases in Childhood. 1997; 76: 92-9.
6. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler Syndrome: II. Outcome of HLA-Genotypically Identical Sibling and HLA-Haploidentical Related Donor Bone Marrow Transplantation in Fifty-Four Children. Blood. 1998; 91:2601-8.
7. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr. 2004 May;144(5):581-8.
8. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. 2006 Aug;8(8):465-73.
9. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr. 2006 Apr;148(4):533-9.
10. Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. Hum Genet. 2007 Mar;121(1):1-22.
11. Bianchini EMG. Avaliação Fonoaudiológica da Motricidade Oral – Distúrbios Miofuncionais Orofaciais ou Situações Adaptativas. Rev. Dental. Press Ortodon. Ortop. Facial. 2001; 6(3): 73-82.
12. Junqueira P. Avaliação Miofuncional. In: Marchesan IQ. Fundamentos em Fonoaudiologia: aspectos clínicos da motricidade oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.12-21.
13. Morales RC. Terapia de Regulação Orofacial. São Paulo: Memnon; 1999.
14. Marchesan IQ. Motricidade Oral: visão clinica do trabalho fonoaudiológico integrado com outras especialidades. São Paulo: Pancast; 1993.
15. Marchesan IQ. Uma visão compreensiva das práticas fonoaudiológicas: a influência da alimentação no crescimento e desenvolvimento craniofacial e nas alterações miofuncionais. São Paulo: Pancast; 1998.
16. Ferraz MCA. Manual prático de motricidade: avaliação e tratamento. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.

17. Carvalho GD. S.O.S. Respirador Bucal: uma visão funcional e clínica da amamentação. São Paulo: Lovise; 2003.
18. Felicio CM. Fonoaudiologia Aplicada a Casos Odontológicos: Motricidade Oral e Audiologia. São Paulo: Pancast; 1999.
19. Zemlin WR. Princípios de Anatomia e Fisiologia em Fonoaudiologia. 4ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2000.
20. Petrelli E. Ortodontia para Fonoaudiologia. São Paulo: Lovise Científica; 1994.
21. Planas P. Reabilitação neuro-oclusal. Barcelona: Médica Ciência; 1998.
22. González NZT, Lopes LD. Fonoaudiologia e Ortopedia Maxilar na Reabilitação Orofacial. São Paulo: Livraria Santos Editora; 2000.
23. Tanigute CC. Desenvolvimento das Funções Estomatognáticas. In: Marchesan IQ. Fundamentos em Fonoaudiologia: aspectos clínicos da motricidade oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 1-6.
24. Venancio SI. Dificuldades para o estabelecimento da amamentação: o papel das práticas assistenciais das maternidades. J Pediatr (Rio J.). 2003;79(1):01-2.
25. Carrascoza KC, Possobon RF, Tomita LM, Moraes AB. Conseqüências do uso da mamadeira para o desenvolvimento orofacial em crianças inicialmente amamentadas ao peito. J. Pediatr. (Rio J.). 2006; 82 (5):395-7.
26. Soares ME, Giugliani ER, Braun ML, Salgado CA, Oliveira AP, Aguiar PR. Uso de chupeta e sua relação com o desmame precoce em população de crianças nascidas em Hospital Amigo da Criança. J. Pediatr.(Rio J). 2003; 79(4):309-16.
27. Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? Am J Med Genet A. 2008; Jul 1;146A(13):1741-7.
28. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2005; 69, 589-95.
29. Pena CR, Pereira MM, Bianchini EM. Características do tipo de alimentação e da fala de crianças com e sem apinhamento dentário. Rev. CEFAC. 2008; 10 (1):58-67.

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes com Mucopolissacaridose avaliados no presente estudo (n= 78)

| Tipo de MPS | Pacientes (n) | Sexo (masculino/feminino) | \bar{X} de idade na avaliação \pm DP (anos) | Numero de pacientes em TRE (mediana em meses do tempo em TRE; intervalo interquartil) |
|-------------|---------------|---------------------------|---|---|
| MPS I | 14 | 5/9 | 12,6 \pm 9,4 | 11 (10; 6-18) |
| MPS II | 35 | 35/0 | 11,9 \pm 6,5 | 19 (25; 18-30) |
| MPS III-B | 2 | 1/1 | 11,0 \pm 2,8 | 0 |
| MPS IV-A | 4 | 2/2 | 11,0 \pm 3,4 | 0 |
| MPS VI | 23 | 13/10 | 10,4 \pm 4,7 | 10 (19; 14,2-24,5) |
| Total | 78 | 56/22 | 11,5 \pm 6,4 | 40 (19,5; 14-26) |

MPS= mucopolissacaridose; DP= desvio-padrão; TRE= terapia de reposição enzimática

Tabela 2 – Avaliação das Estruturas e Funções Estomatognáticas de pacientes com Mucopolissacaridose^{†‡}

| Estruturas e Funções Estomatognáticas | Achado mais freqüente | Segundo achado mais freqüente |
|---------------------------------------|--|---|
| Lábios (n= 77) | | |
| -aspecto | normal (53,2%) | superior encurtado (20,8%); inferior evertido (20,8%) |
| -posição habitual | separados (66,2%) | vedados (33,8%) |
| -tônus superior | normal (71,4%) | hipofuncional (20%) |
| -tônus inferior | normal (64,3%) | hipofuncional (27,1%) |
| -mobilidade - estiramento | normal (100%) | - |
| - protrusão | normal (100%) | - |
| - vibração | normal (84,7%) | dificuldade na execução do movimento (15,3%) |
| - lateralização | normal (81,1%) | dificuldade na execução do movimento (18,9%) |
| -freio | normal (100%) | - |
| -tônus mental em repouso | hiperfuncional (93,2%) | normal (6,8%) |
| Língua (n= 74) | | |
| -aspecto | normal (64,3%) | volumosa (32,9%) |
| -tônus | normal (62,9%) | hipofuncional (37,1%) |
| -posição habitual | entre os dentes (49,3%) | na região alveolar inferior (45,2%) |
| -mobilidade - protrusão | normal (100%) | - |
| - vibração | normal (67,3%) | dificuldade na execução do movimento (32,7%) |
| - alargamento | normal (90,9%) | dificuldade na execução do movimento (9,1%) |
| - estalo | normal (83,9%) | dificuldade na execução do movimento (16,1%) |
| - elevação | normal (94,6%) | dificuldade na execução do movimento (5,4%) |
| - lateralização | normal (92,9%) | dificuldade na execução do movimento (7,1%) |
| -freio | normal (98,2%) | curto (1,8%) |
| Bochechas (n= 69) | | |
| -aparência | assimétrica (76,6%) | simétrica (23,4%) |
| -tônus interno | normal (82,5%) | hipofuncional (12,3%) |
| -mobilidade | normal (98,3%) | dificuldade na execução de movimento (1,7%) |
| -marcas internas de dentes | ausência (92,6%) | presença (7,4%) |
| Mandíbula (n= 59) | | |
| - mobilidade - abertura | normal (81,4%) | dificuldade na execução do movimento (18,6%) |
| - rotação | dificuldade na execução do movimento (74,5%) | normal (25,5%) |
| - lateralização | normal (70,9%) | dificuldade na execução do movimento (29,1%) |
| Palato duro (n= 66) | | |
| -aspecto | ogival (71,2%) | normal (28,8%) |
| Arcada dentária (n= 66) | | |
| -mordida aberta anterior | presente (84,8%) | ausente (15,2%) |
| -mordida cruzada lateral | ausente (62,1) | presente (37,9%) |
| -oclusão | distoclusão (54,1%) | neutroclusão (32,8%) |
| Sucção (n= 50) | | |
| -eficiência | normal (92%) | ineficiente (8%) |
| -postura de língua | normal (88,9%) | protrusão (11,1%) |
| -postura de lábios | em pressão (71,1%) | protrusão (28,9%) |
| Mastigação (n= 64) | | |
| -simetria | simétrica (73,7%) | assimétrica à esquerda (15,8%) |
| -posição dos lábios | separados (65,6%) | unidos (34,4%) |
| -velocidade | lenta (89,8%) | rápida (10,2%) |
| -mobilidade mandibular | vertical (92,6%) | normal (7,4%) |
| -mordida | anterior (55%) | lateral (45%) |
| Deglutição (n= 67) | | |
| -tônus mental | hiperfunção (96,4%) | normal (3,6%) |
| -musculatura perioral | normal (53,7%) | alterada (46,3%) |
| -projeção lingual | ausente (78,5%) | presente (21,5%) |
| -movimento compensatório | ausente (90,9%) | presente (9,1%) |
| Respiração (n= 74) | | |
| -modo | oral (71,6%) | nasal (28,4%) |
| -tipo | costo-diafragmático (47,7%) | superior (32,3%) |
| -fossas nasais | normais (70,1%) | obstruídas (28,4%) |
| Fala (n= 62) | | |
| - protrusão de língua | presença (74,2%) | ausência (25,8%) |
| - trocas fonêmicas | ausência (69,4%) | presença (30,6%) |
| - omissão de fonemas | ausência (85,5%) | presença (14,5%) |

*Não foi possível a pesquisa de quaisquer das variáveis do exame físico em um paciente (ver item resultados). Em outro, foi possível somente a avaliação do sistema estomatognático. Dos 78 pacientes incluídos no estudo, portanto, foi possível a avaliação das estruturas estomatognáticas em 77 deles, e das funções em 76.

†Posição habitual representa a posição de repouso em que se encontram os lábios, língua e arcadas dentárias.

‡Estão descritas as variáveis que puderam ser pesquisadas para mais de 50% da amostra.

Tabela 3 – Distribuição, de acordo com o tipo de Mucopolissacaridose, das alterações mais freqüentemente encontradas na avaliação do sistema e funções estomatognáticas^{†‡§}

| Alteração | MPS I (n= 13/14)* | MPS II (n= 35) | MPS VI (n= 23) | P |
|--|-------------------|----------------|----------------|----------|
| Hiperfunção do mentual em repouso | 12/13 (92,3%) | 29/32 (90,6%) | 22/22 (100%) | 0,398† |
| Posição habitual da língua entre os dentes | 3/12 (25%) | 13/33 (39,4%) | 18/23 (78,3%) | 0,003‡ § |
| Assimetria das bochechas | 6/10 (60%) | 23/28 (82,1%) | 18/22 (81,8%) | 0,309† |
| Dificuldade na rotação mandibular | 6/9 (66,7%) | 17/21 (81%) | 15/18 (83,3%) | 0,652† |
| Palato ogival | 9/13 (69,2%) | 19/28 (67,9%) | 17/21 (81%) | 0,569‡ |
| Mordida aberta | 10/11 (90,9%) | 20/27 (74,1%) | 23/23 (100%) | 0,017† § |
| Sucção com postura dos lábios em pressão | 4/6 (66,7%) | 21/26 (80,8%) | 5/11 (45,5%) | 0,083† |
| Modo vertical de mastigação | 6/7 (85,7%) | 24/24 (100%) | 20/21 (95,2%) | 0,127† |
| Hiperfunção de mentual na deglutição | 7/8 (87,5%) | 27/28 (96,4%) | 17/17 (100%) | 0,380† |
| Modo oral de respiração | 9/12 (75%) | 19/33 (57,6%) | 21/23 (91,3%) | 0,021‡ § |
| Protrusão de língua na fala | 7/10 (70%) | 21/28 (75%) | 17/21 (81%) | 0,780† |

* um paciente com MPS I não permitiu a pesquisa de quaisquer dos itens do exame físico.

† Teste Exato de Fisher

‡ Teste χ^2

§ $p < 0,05$. Aplicando-se a correção de Bonferroni, somente a posição habitual da língua entre os dentes é significativa.

Tabela 4 - Alterações mais freqüentes encontradas na avaliação do sistema e funções estomatognáticas com a presença e ausência de terapia de reposição enzimática em pacientes com MPS I, II e VI^{†‡§}

| Alteração | TRE (n=39/40) | Ausência TRE (n=32) | P |
|--|---------------|---------------------|----------|
| Hiperfunção do mentual em repouso | 37/38 (97,4%) | 26/29 (89,7%) | 0,308† |
| Posição habitual da língua entre os dentes | 16/38 (42,1%) | 18/30 (60%) | 0,149‡ |
| Assimetria das bochechas | 28/35 (80%) | 19/25 (76%) | 0,958‡ |
| Dificuldade na rotação mandibular | 27/34 (79,4%) | 11/14 (78,6%) | 1† |
| Palato ogival | 24/36 (66,7%) | 21/26 (80,8%) | 0,347‡ |
| Mordida aberta | 30/36 (83,3%) | 23/25 (92%) | 0,453† |
| Sucção com postura dos lábios em pressão | 23/27 (85,2%) | 7/16 (43,8%) | 0,007† § |
| Modo vertical de mastigação | 31/33 (93,9%) | 19/19 (100%) | 0,527† |
| Hiperfunção de mentual na deglutição | 29/31 (93,5%) | 22/22 (100%) | 0,505† |
| Modo oral de respiração | 22/39 (56,4%) | 27/29 (93,1%) | 0,002‡ § |
| Protrusão de língua na fala | 24/35 (68,6%) | 21/24 (87,5%) | 0,172‡ |

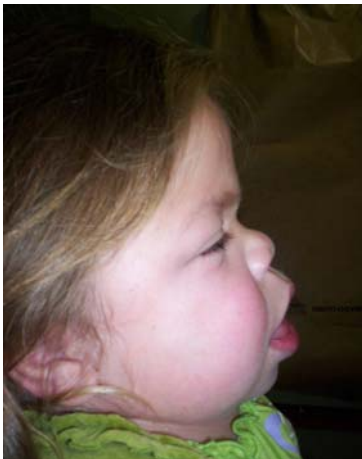
* Terapia de Reposição Enzimática (TRE) é disponível somente para MPS I (medicamento: laronidase), MPS II (medicamento: idursulfase) e MPS VI (medicamento: galsulfase). Um dos pacientes em TRE não permitiu a avaliação de qualquer um dos itens do exame físico.

† Teste Exato de Fisher

‡ Teste χ^2

§ $p < 0,05$. Aplicando-se a correção de Bonferroni, o Modo Oral de Respiração é significativo.

Fig.1: Paciente do sexo feminino, 8 anos de idade, com MPS I forma intermediária (síndrome de Hurler-Scheie). Observam-se as seguintes alterações: lábio superior encurtado, lábios entreabertos em repouso, posição habitual de língua inadequada, bochechas assimétricas, fossas nasais obstruídas.



ARTIGO VERSÃO EM INGLÊS

ARTICLE

a) Title: Speech therapy assessment of stomatognathic structures and functions of patients with mucopolysaccharidosis

b) Abbreviated title: Speech therapy assessment in Mucopolysaccharidoses

c) Giovana Sasso Turra¹, Ida Vanessa Doederlein Schwartz²

d) Most important title of each author:

1- Specialist in Oral Motricity

2- Doctor of Sciences: Genetics, Professor at the Department of Genetics at UFRGS

e) 1- gsturra@terra.com.br, 2- ischwartz@hcpa.ufrgs.br

f) Both authors have curriculum Lattes.

g) Specific contribution of each author:

1- Giovana Sasso Turra: assessment of each patient regarding stomatognathic system and functions, elaboration of project and paper, statistical analysis.

2- Ida Schwartz: Elaboration of project and submission to the ethics committee, coordination of consultations, elaboration of paper, statistical analysis.

h) Nothing to declare.

i) Postgraduate Program of Medicine: Medical Sciences – UFRGS¹. Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre². Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul².

j) Giovana Sasso Turra, Rua General Lima e Silva, 30/501, Porto Alegre, RS, Brasil, 90050-100, 55 51 994-94178, gsturra@terra.com.br

k) The same

l) MPS-Brazil Network, CAPES

m) The text contains 2756 words

n) The abstract contains 275 words

o) 4 Tables and 1 Figure

ABSTRACT

Objective: To characterize alterations found in the stomatognathic system and functions of patients with mucopolysaccharidosis in order to identify the potential benefit of a speech therapy intervention.

Methods: Cross-sectional and observational study of patients with mucopolysaccharidosis seen at the outpatient clinics of the Medical Genetics Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. The inclusion criteria were the existence of a biochemical or molecular diagnosis of any type of mucopolysaccharidosis and the agreement to participate in the study by signing an informed consent form. Seventy-eight patients were assessed through phonoaudiological anamnesis and physical exam, both performed by the same investigator.

Results: Mucopolysaccharidoses I, II and VI accounted for 92% of the sample. Alterations in at least one stomatognathic system or function were found in all patients that allowed the assessment of both items (n= 76/78). Forty patients were on enzyme replacement therapy at the time of the assessment. The most frequently compromised structures and functions were respectively the dental arch and tongue, swallowing and mastication. The only statistically significant difference found between the types of mucopolysaccharidoses involved the habitual position of the tongue between the teeth (most frequent in mucopolysaccharidosis VI). Among patients on enzyme replacement therapy or not on enzyme replacement therapy, a statistically significant difference was found in oral breathing (more frequent in the group not on enzyme replacement therapy).

Conclusions: Alterations in stomatognathic systems and functions are prevalent among individuals with mucopolysaccharidosis, even during enzyme replacement therapy, and probably have a multifactorial origin. This finding suggests that speech therapy plays an important role in the treatment plan of this group of diseases; this hypothesis should be confirmed by additional studies.

KEY WORDS

Mucopolysaccharidosis, speech therapy, stomatognathic system, stomatognathic functions.

INTRODUCTION

Mucopolysaccharidoses (MPS) are genetic diseases caused by the deficient activity of enzymes that degrade glycosaminoglycans (GAGs) and by the consequent accumulation of these macromolecules inside lysosomes.¹ The MPS are classified according to the enzyme deficient as: MPS I (α -L-iduronidase deficiency); MPS II (iduronate sulfatase deficiency); MPS III-A (heparan N-sulfatase deficiency); MPS III-B (α -N-acetylglucosaminidase deficiency); MPS III-C (acetyl-CoA- α -glucosaminide acetyltransferase deficiency); MPS III-D (N-acetylglucosamine 6-sulfatase deficiency); MPS IV-A (N-acetylgalactosamine 6-sulfatase deficiency); MPS IV-B (β -galactosidase deficiency); MPS VI (N-acetylgalactosamine 4-sulfatase deficiency); MPS VII (β -glucuronidase deficiency), and MPS IX (hyaluronidase deficiency). The incidence of MPS is estimated to be between 1:10,000 and 1:25,000 live newborns.^{2,3}

Each type of MPS is associated with great clinical heterogeneity. As to MPS I, for instance, its most severe form (characterized by mental retardation, severe somatic involvement, and death before the age of 10 years) is usually called Hurler syndrome. Its mild form (characterized by preserved cognition and less somatic involvement) is called Scheie syndrome. In all MPS types, the following findings are frequent: macrocephaly, hepatosplenomegaly, umbilical and inguinal hernias, delayed growth, bone dysplasia, delayed motor development, hearing loss, respiratory difficulty, dental and facial alterations, enlarged tongue, cardiopathy, and limited joint mobility. Corneal clouding is not frequent in MPS II, III and IV; MPS IV and VI are not usually associated with mental retardation.

MPS treatment may be symptomatic or specific. The symptomatic treatment addresses the disease complications, such as the use of medication for heart insufficiency, and involves a multidisciplinary support team. The specific treatment seeks to replace the deficient enzyme and includes when recommended hematopoietic cell transplantation⁴⁻⁶ and enzyme replacement therapy (ERT); the latter is available for MPS I, II and VI.⁷⁻⁹ Gene therapy techniques are being developed.¹⁰

No studies related to the speech therapy assessment of patients with MPS were found in the literature. The main objective of this study was to describe the alterations found in the stomatognathic system and functions of patients with MPS in order to identify the potential benefit of a speech therapy intervention.

METHODS

This is a cross-sectional observational study, approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. The study assessed patients with MPS seen at the MPS outpatient clinics of the Medical Genetics Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA), which is an international reference center for the diagnosis and treatment of this group of diseases. Patients were invited to participate in the study at one of their visits to the clinics in 2006/2007 and were included in the study only after signing an informed consent form. The inclusion criterion was the existence of a biochemical or molecular diagnosis of any type of MPS. The situation of current or past treatment was not part of the inclusion and exclusion criteria.

Assessment comprised phonoaudiological anamnesis, physical exam, and medical file review. The anamnesis and physical exam were based on Bianchini, Junqueira, Morales, and Marchesan¹¹⁻¹⁴ and were performed by phonoaudiologist author of this paper on a consultation of around one hour. The anamnesis was directed to the patient or guardian. The physical exam comprised the evaluation of stomatognathic systems (lips, tongue, cheeks, mandible, hard palate, soft palate, palatine tonsils, and dental arch) and the stomatognathic functions (sucking, mastication, swallowing, breathing, and speech). The examination of the tongue, cheeks, palate, palatine tonsils, and teeth was performed with medical gloves, spatula, and the help of a flashlight. Mastication assessment was performed by means of a solid food (bread roll); swallowing assessment used a solid (bread roll) food and liquid (water) in a glass, and sucking assessment used a plastic straw and liquid (water) in a glass.

The data were grouped in a Microsoft Excel spreadsheet and were later analyzed using Windows software SPSS 14.0. Variables with data available to more than 50% of the sample were analyzed. Categorical variables were summarized by

means of frequencies and percentages. Continuous variables with normal distribution were summarized by means of mean and standard deviation values, while those with asymmetrical distribution were summarized by means of median values and interquartile intervals. MPS types that individually corresponded to over 10% of the sample were compared as to the most frequent alterations found in each of the stomatognathic structures and functions assessed. MPS I, II, and VI patients on ERT or not on ERT were also compared as to these variables; due to the sample size, the effect of ERT was not analyzed according to the exposed MPS subgroups. The statistical tests used in these comparisons were χ^2 or Fisher's Exact Test, followed by Bonferroni's correction.

Patients were not compared in relation to being or not on phonoaudiological treatment because exposure to this type of intervention was not homogenous in the sample, since it included different professionals and techniques and a variable number of weekly sessions.

RESULTS

Eighty-six patients with MPS were assessed at the SGM-HCPA during the period analyzed (MPS I = 15; MPS II = 37; MPS III-B = 2; MPS IV-A = 5; MPS VI = 27). Of these, 78 patients agreed to participate in the study; their data are summarized in Table 1. Regarding their origin, 74/78 patients were Brazilian; 29 (39.2%) came from the south of Brazil; 26 (35.1%), from the southeast; 14 (18.9%) from the northeast; 3 (4.1%) from the north, and 2 (2.7%) from the center-west region. Mental retardation was present in 17/78 (21.8%) patients (MPS I – severe form = 4/14, or 28.6%; MPS II – severe form = 11/35, or 31.4%; MPS III-B = 2/2). Significant visual deficit was present in 9/78 (11.5%) patients, all of them with MPS VI. Two patients were tracheostomized (both with MPS VI). MPS I, II and VI included each more than 10% of the total sample and were included in the subgroup analyses (Tables 1, 2, 3 and 4). At assessment, eighteen patients were receiving phonoaudiological treatment, and 40 were on ERT.

Anamnesis

In relation to breastfeeding, 62/76 (81.6%) patients were breastfed in some period of their lives (median breastfeeding period = 6 months; interquartile interval = 3 –18). The baby bottle was used by 69/76 (90.8%) patients (median baby bottle use duration = 30 months; interquartile interval = 15.7 – 58.5). A pacifier was used by 53/77 (68.8%) patients (median pacifier use duration = 24 months; interquartile interval = 24 – 72).

Information on the food consistency ingested until the age of 2 years was obtained for 74/78 patients and was considered adequate in 62/74 (83.8%) patients. The remaining patients ingested only pasty food until the age of 2 years. At the time of the study, consistency of the food ingested was normal in 66/77 (85.7%) patients (the others ingested only pasty food). As to deleterious habits, onychophagia was present in 13/77 (16.9%) patients and bruxism in 7/77 (9.1%). As to sleep, 48/73 (65.7%) patients reported the occurrence of drooling, 35/78 (44.9%) reported snoring, and 23/76 (30.3%) reported apnea. As to past surgeries, 42/76 (55.3%) patients had undergone adenoidectomy, 25/76 (32.9%) myringotomy with placement of ventilating tubes, and 18/76 (23.7%) tonsillectomy.

Physical exam (Tables 2, 3 and 4; Figure 1)

Physical exam was difficult due to the cognitive, visual, and joint abnormalities found in several of the patients; the most difficult items to be assessed were those related to stomatognathic functions. The assessment of stomatognathic structures and functions was not possible in one of the patients (MPS I, severe form); only a partial assessment of stomatognathic structures was possible in another patient (also MPS I, severe form); in the latter, these structures were all normal. All the remaining patients presented some abnormality in their physical exam; Table 2 summarizes this data. As to the stomatognathic system, the most frequently compromised structures were the dental arch and the tongue (respectively, in 98.4% and 95.9% of the patients); the remaining structures (lips, cheeks, mandible, and hard palate) were each compromised in 70-90% of patients. The most compromised functions were swallowing and mastication (respectively, in 98.5% and 95.3% of patients); the remaining functions (sucking, breathing and speech) were each

compromised in 65-80% of patients. The assessment of the soft palate and palate tonsils was not possible in over 50% of the sample; consequently, these variables are not included in Table 2.

MPS I, II and VI were compared as to the frequency of most prevalent alterations seen at the physical exam (Table 3). Only the habitual position of the tongue between the teeth showed a statistically significant difference when Bonferroni's correction was applied (and it was most frequent in MPS VI). As to the comparison between groups on ERT or not on ERT, after applying Bonferroni's correction, the group on ERT showed a higher prevalence of oral breathing (Table 4).

DISCUSSION

There is a close relation between the integrity of an individual's stomatognathic system and functions, which is also dependent on (and the consequence of) the interaction of these structures with other systems and the environment. This study suggests that alterations to lips, tongue, cheeks, mandible, hard palate and dental arch are frequent in patients with MPS as are their corresponding functions (sucking, mastication, swallowing, breathing, and speech). Although many of these alterations may be explained by the accumulation of GAGs in all tissues of the patients and by the fact that patients with MPS present generalized skeletal dysplasia, which on its turn is many times associated to neurological involvement, their development also depends on environmental aspects. This reinforces the potential benefits of a speech therapy intervention.

In relation to parameters for normality of stomatognathic structures and functions, lips are considered to show the normal musculature pattern when they are sealed at rest and swallowing, not showing signs of effort or exaggerated contraction.¹⁵⁻¹⁷ In its habitual position, the anterior portion of the tongue should touch the hard palate in the anterior region, behind the incisive teeth.¹⁷⁻¹⁹ The cheeks should be symmetrical, with no signs of internal marks, and there should be no difficulty in holding the air.^{15,18} Normal occlusion means the good relationship between the teeth and an adequate function of the upper and lower dental arches. Occlusion alterations include, among others, crossed bite (when there is an inversion of the occlusion of anterior teeth in vestibule-lingual direction) and open bite (when

there is distance between the edges of incisive teeth).^{18,21} Lischer's classification relates the position of the maxilla and the mandible. Neutroclusion occurs when the anteroposterior relationship of the maxilla and the mandible is normal; distocclusion occurs when the mandible is distal to the maxilla, and mesiocclusion occurs when the mandible is mesial to the maxilla.²² An efficient sucking is a result of coordinated movements of the tongue, lips and mandible; inadequate tongue or lip positions during sucking may alter the articulation point and manner of speech.^{15,17,18} Mastication is performed together with the mandible, facial muscles, tongue and teeth, helping prevent myofunctional disorders of orofacial structures and continuing the maturation and development of bones, and enabling precise and coordinated movements of these structures.²³ Swallowing consists of food propulsion, which goes from the oral cavity to the stomach, and occurs in successive phases: oral preparatory, oral, pharyngeal and esophageal.¹⁵ Alterations of swallowing in the oral phase, such as lingual interposition, mentalis hyperfunction, or perioral muscle hyperfunction, are called atypias. Nasal breathing favors harmonious craniofacial and corporal growth and development; the normal type is costo-diaphragmatic breathing. According to Marchesan,¹⁵ the mouth has a fundamental role in the articulation of sounds since a good mobility of lips, tongue and cheek, an adequate mandible position, teeth in correct position, and a satisfactory intra-oral space are all needed for both good phoneme articulation and proper resonance projection. The articulation of speech sounds is dependent on the full development and maturation of the oral myofunctional system and functions.

The findings of this study show alterations in all the stomatognathic system and functions in patients with MPS. The most compromised structure and function were respectively the dental arch and swallowing. In this case, we suppose that an atypical swallowing is related to poor dental occlusion.

The data on anamnesis show a shorter breastfeeding period when compared to what is recommended by the World Health Organization (24 months) but similar to that of the Brazilian population (10 months).²⁴ This shorter breastfeeding period may be considered a negative point, since breastfeeding is important to an adequate craniofacial development, making the orofacial musculature to exercise intensely and stimulating breathing, swallowing, mastication, and phonation functions. Breastfeeding movements also favor lip seal at rest, the correction of physiological

mandibular retrognathism, and tongue position in the palatine region of central incisive teeth. This muscular balance enables nasal breathing, which puts pressure onto the palate, forcing it to lower and expand and generating space for adequate tooth eruption. Therefore, the high prevalence of the habitual position of separate lips and tongue between the teeth, mentalis hyperfunction, distocclusion, ogival palate and anterior open bite found in the sample could be partially explained by the relatively short time of breastfeeding. The relatively long use of the baby bottle could also contribute to these findings. A study states that the use of the baby bottle, even among children that were breastfed, interferes negatively in the orofacial development.²⁵ The studied sample also made use of a pacifier for a long time, and there is an association between the use of a pacifier and a shorter breastfeeding period.²⁶ However, it should be noted that in Brazil patients with MPS are diagnosed at a median age of 76 months²⁷, that is, after the breastfeeding period. This age at diagnosis is higher than that found in developed countries; however, clinical manifestations start on average at the age of 18 months²⁷, in other words, also after the breastfeeding period. Thus, one would not expect the breastfeeding period of patients with MPS to be different from that of the Brazilian population in general. And this is accordance with the findings of the present study.

As to the respiratory system, it is known that MPS causes adenotonsillar compromise (hypertrophy), enlarged tongue, and mandibular abnormalities, with a risk of airway obstruction and obstructive sleep apnea.²⁸ Hence, the high number of alterations found in sleep, adenoidectomies, and tonsillectomies performed in the patients assessed.

Another interesting fact found in the studied sample is the ingestion of pasty food only until the age of 2 years, which was relatively frequent. We know that this contributes to the appearance of abnormal occlusion (open and crossed bite), low-quality mastication (separate lips, very slow mastication), as well as alterations in the development of the stomatognathic system;²⁹ these alterations were frequent among the patients assessed in the present study.

The analysis done to identify the differences between clinical manifestations and the type of MPS showed the presence a higher number of patients with MPS VI with a habitual position of the tongue between the teeth when compared to MPS I and MPS II patients. This finding may probably be explained by the fact that in the

present sample MPS VI patients were the most severely compromised, being even the only patients with tracheotomy and severe visual deficit. If Bonferroni's correction had not been applied, open bite and oral breathing would also be considered more frequent in the type of MPS. This suggests that these 3 manifestations (habitual tongue position between the teeth; open bite; oral breathing) are related.

Considering patients with MPS I, II, and IV on ERT or not on ERT, a statistically significant difference was found in relation to oral breathing, which was more frequent in the group not on TRE. This might be explained by the positive clinical effect of ERT on the upper airways, suggesting an improvement in the accumulation of GAGs as a result of this treatment. When Bonferroni's correction was not applied, sucking with lips pressed was more frequent in patients on ERT. This might be due to chance or to the relatively smaller number of patients included in this analysis.

A small number of patients were undergoing speech therapy intervention at the time of the study, and the reasons for this finding are unknown. The rationale of speech therapy treatment for orofacial motricity in patients with MPS would be that if applied correctly it would increase muscle tone, change some functional patterns, and prevent deviations in craniofacial development. Also, the sooner the diagnosis of these patients is established more the phonocardiologist will be able to help prevent certain clinical manifestations of this disease. In this manner, parents' guidance especially in issues such as breastfeeding and mastication of adequate food consistency could perhaps reduce the frequency of some of the findings of the present study. These hypotheses should be confirmed by future studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank CAPES; MPS-Brazil Network; the statistical advisory of GPPG-HCPA; the patients included in this study, and the professionals of the Medical Genetics Service at HCPA, mainly the members of the MPS team.

REFERENCES

1. Beck M. Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. In Fernandes J, Saudubray M, Van der Berghe G Eds. Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment. 3rd ed. New York: Springer; 2000. p. 415-21.
2. Solyom E. Incidence data for Mucopolysaccharidoses in Hungary. In: 4th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases program. Wollongong (Australia); 1996. p.75.
3. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet.* 1997;101:355-8.
4. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, Vellodi A. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): Long-term follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 1999;22: 50-62.
5. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, Ramaswami U, Will A. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Archives of Diseases in Childhood.* 1997; 76: 92-9.
6. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler Syndrome: II. Outcome of HLA-Genotypically Identical Sibling and HLA-Haploidentical Related Donor Bone Marrow Transplantation in Fifty-Four Children. *Blood.* 1998; 91:2601-8.
7. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* 2004 May;144(5):581-8.
8. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006 Aug;8(8):465-73.
9. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006 Apr;148(4):533-9.
10. Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet.* 2007 Mar;121(1):1-22. Epub 2006 Nov 7.
11. Bianchini, EMG. Avaliação Fonoaudiológica da Motricidade Oral – Distúrbios Miofuncionais Orofaciais ou Situações Adaptativas. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial.* 2001; v.6, n.3: 73-82.
12. Junqueira, P. Avaliação Miofuncional. In: Marchesan, IQ. Fundamentos em Fonoaudiologia: aspectos clínicos da motricidade oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.12-21.
13. Morales, RC. Terapia de Regulação Orofacial. São Paulo: Memnon; 1999.
14. Marchesan, IQ. Motricidade Oral: visão clínica do trabalho fonoaudiológico integrado com outras especialidades. São Paulo: Pancast; 1993.
15. Marchesan I.Q. Uma visão compreensiva das práticas fonoaudiológicas: a influência da alimentação no crescimento e desenvolvimento craniofacial e nas alterações miofuncionais. São Paulo: Pancast; 1998.
16. Ferraz, MCA. Manual prático de motricidade: avaliação e tratamento. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.

17. Carvalho, GD. S.O.S. Respirador Bucal: Uma visão funcional e clínica da amamentação. São Paulo: Lovise; 2003.
18. Felício, CM. Fonoaudiologia Aplicada a Casos Odontológicos: Motricidade Oral e Audiologia. São Paulo: Pancast; 1999.
19. Zemlin, WR. Princípios de Anatomia e Fisiologia em Fonoaudiologia. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2000.
20. Petrelli, E. Ortodontia para Fonoaudiologia. São Paulo: Lovise Científica; 1994.
21. Planas, P. Reabilitação neuro-oclusal. Barcelona: Médica Ciência; 1998.
22. González NZT, Lopes LD. Fonoaudiologia e Ortopedia Maxilar na Reabilitação Orofacial. São Paulo: Livraria Santos Editora; 2000.
23. Tanigute CC. Desenvolvimento das Funções Estomatognáticas. In: Marchesan IQ. Fundamentos em Fonoaudiologia: aspectos clínicos da motricidade oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 1-6.
24. Venancio SI. Dificuldades para o estabelecimento da amamentação: o papel das práticas assistenciais das maternidades. *J Pediatr (Rio J.)*. 2003;79(1):01-02.
25. Carrascoza KC, Possobon RF, Tomita LM, Moraes ABA. Conseqüências do uso da mamadeira para o desenvolvimento orofacial em crianças inicialmente amamentadas ao peito. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2006;v.82 n.5.
26. Soares MEM, Giugliani ERJ, Braun ML, Salgado CAN, Oliveira AP, Aguiar PR. Uso de chupeta e sua relação com o desmame precoce em população de crianças nascidas em Hospital Amigo da Criança. *J. Pediatr.* 2003; v.79 n.4.
27. Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A*. 2008; Jul 1;146A(13):1741-7. PMID: 18546277 PubMed – in process
28. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005; 69, 589-95. Elsevier.
29. Pena CR, Pereira MMB, Bianchini EMG. Características do tipo de alimentação e da fala de crianças com e sem apinhamento dentário. *Rev. CEFAC*. 2008; vol. 10 no. 1.

Table 1 – Characterization of patients with mucopolysaccharidosis assessed in this study (n = 78)

| Type of MPS | Patients (n) | Sex (male/female) | \bar{X} of age at assessment \pm SD (years) | Number of patients on ERT (median in months on ERT; interquartile interval) |
|-------------|--------------|-------------------|---|---|
| MPS I | 14 | 5/9 | 12.6 \pm 9.4 | 11 (10; 6-18) |
| MPS II | 35 | 35/0 | 11.9 \pm 6.5 | 19 (25; 18-30) |
| MPS III-B | 2 | 1/1 | 11.0 \pm 2.8 | 0 |
| MPS IV-A | 4 | 2/2 | 11.0 \pm 3.4 | 0 |
| MPS VI | 23 | 13/10 | 10.4 \pm 4.7 | 10 (19; 14.2-24.5) |
| Total | 78 | 56/22 | 11.5 \pm 6.4 | 40 (19.5; 14-26) |

MPS= mucopolysaccharidosis; SD = standard deviation; ERT= enzyme replacement therapy

Table 2 – Assessment of stomatognathic system (n=77/78) and functions (n=76/78) of patients with mucopolysaccharidosis*†‡

| Stomatognathic system and functions | Most frequent finding | Second most frequent finding |
|-------------------------------------|--|--|
| Lips (n = 77) | | |
| -aspect | normal (53.2%) | shortened upper lip (20.8%); everted lower lip (20.8%) |
| -habitual position | separate (66.2%) | sealed (33.8%) |
| -upper lip tonus | normal (71.4%) | hypofunctional (20%) |
| -lower lip tonus | normal (64.3%) | hypofunctional (27.1%) |
| -mobility - stretching | normal (100%) | - |
| - protrusion | normal (100%) | - |
| - vibration | normal (84.7%) | difficulty in movement execution (15.3%) |
| - lateralization | normal (81.1%) | difficulty in movement execution (18.9%) |
| -frenulum | normal (100%) | - |
| -mentalis tonus | hyperfunctional (93.2%) | normal (6.8%) |
| Tongue (n= 74) | | |
| -aspect | normal (64.3%) | enlarged (32.9%) |
| -tonus | normal (62.9%) | hypofunctional (37.1%) |
| -habitual position | between teeth (49.3%) | in inferior alveolar region (45.2%) |
| -mobility - protrusion | normal (100%) | - |
| - vibration | normal (67.3%) | difficulty in movement execution (32.7%) |
| - widening | normal (90.9%) | difficulty in movement execution (9.1%) |
| - crackling | normal (83.9%) | difficulty in movement execution (16.1%) |
| - elevation | normal (94.6%) | difficulty in movement execution (5.4%) |
| - lateralization | normal (92.9%) | difficulty in movement execution (7.1%) |
| -frenulum | normal (98.2%) | short (1.8%) |
| Cheeks (n = 69) | | |
| -aspect | asymmetrical (76.6%) | symmetrical (23.4%) |
| -internal tonus | normal (82.5%) | hypofunctional (12.3%) |
| -mobility | normal (98.3%) | difficulty in movement execution (1.7%) |
| -internal teeth marks | absent (92.6%) | present (7.4%) |
| Mandible (n = 59) | | |
| - mobility - opening | normal (81.4%) | difficulty in movement execution (18.6%) |
| - rotation | difficulty in movement execution (74.5%) | normal (25.5%) |
| - lateralization | normal (70.9%) | difficulty in movement execution (29.1%) |
| Hard palate (n = 66) | | |
| -aspect | ogival (71.2%) | normal (28.8%) |
| Dental arch (n = 66) | | |
| -anterior open bite | present (84.8%) | absent (15.2%) |
| -lateral cross bite | absent (62.1) | present (37.9%) |
| -occlusion | distocclusion (54.1%) | neutroclusion (32.8%) |
| Sucking (n = 50) | | |
| -efficiency | normal (92%) | inefficient (8%) |
| -tongue posture | normal (88.9%) | protrusion (11.1%) |
| -lip posture | pressed (71.1%) | protrusion (28.9%) |
| Mastication (n = 64) | | |
| -symmetry | symmetrical (73.7%) | asymmetry to the left (15.8%) |
| -position of lips | separate (65.6%) | sealed (34.4%) |
| -speed | slow (89.8%) | fast (10.2%) |
| -mandibular mobility | vertical (92.6%) | normal (7.4%) |
| -bite | anterior (55%) | lateral (45%) |
| Swallowing (n = 67) | | |
| -mentalis tonus | hyperfunction (96.4%) | normal (3.6%) |
| -perioral musculature | normal (53.7%) | altered (46.3%) |
| -lingual projection | absent (78.5%) | present (21.5%) |
| -compensatory movement | absent (90.9%) | present (9.1%) |
| Breathing (n = 74) | | |
| -manner | oral (71.6%) | nasal (28.4%) |
| -type | costo-diaphragmatic (47.7%) | superior (32.3%) |
| -nasal cavities | normal (70.1%) | obstructed (28.4%) |
| Speech (n= 62) | | |
| - tongue protrusion | Present (74.2%) | absent (25.8%) |
| - phoneme changes | Absent (69.4%) | present (30.6%) |
| - phoneme omission | Absent (85.5%) | present (14.5%) |

* The assessment of variables of the physical exam was not possible in one patient (see "Results"). In another patient, it was possible to assess only the stomatognathic system. Therefore, of the 78 patients included in this study, the assessment of the stomatognathic structures was possible in 78 of them, and the assessment of the stomatognathic function was possible in 76 of them.

† In terms of the stomatognathic system, the habitual position represents the position at rest of the lips, the tongue, and the dental arches.

‡ Variables that could be analyzed in more than 50% of the sample are described.

Table 3 – Distribution of the most frequent alterations found in the assessment of the stomatognathic system and functions according to the type of MPS *†‡§

| Alteration | MPS I (n = 13/14)* | MPS II (n = 35) | MPS VI (n = 23) | P |
|--|--------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Mentalis hyperfunction at rest | 12/13 (92.3%) | 29/32 (90.6%) | 22/22 (100%) | 0.398† |
| Habitual tongue position between the teeth | 3/12 (25%) | 13/33 (39.4%) | 18/23 (78.3%) | 0.003‡ § |
| Asymmetry of cheeks | 6/10 (60%) | 23/28 (82.1%) | 18/22 (81.8%) | 0.309† |
| Difficulty in rotation of the mandible | 6/9 (66.7%) | 17/21 (81%) | 15/18 (83.3%) | 0.652† |
| Ogival palate | 9/13 (69.2%) | 19/28 (67.9%) | 17/21 (81%) | 0.569‡ |
| Open bite | 10/11 (90.9%) | 20/27 (74.1%) | 23/23 (100%) | 0.017† § |
| Sucking with pressed lips | 4/6 (66.7%) | 21/26 (80.8%) | 5/11 (45.5%) | 0.083† |
| Vertical mastication | 6/7 (85.7%) | 24/24 (100%) | 20/21 (95.2%) | 0.127† |
| Mentalis hyperfunction in swallowing | 7/8 (87.5%) | 27/28 (96.4%) | 17/17 (100%) | 0.380† |
| Oral breathing | 9/12 (75%) | 19/33 (57.6%) | 21/23 (91.3%) | 0.021‡ § |
| Tongue protrusion in speech | 7/10 (70%) | 21/28 (75%) | 17/21 (81%) | 0.780† |

* One patient with MPS I did not allow the study of any items of the physical exam

† Fisher's Exact Test

‡ χ^2 Test

§ $p < 0.05$. After applying Bonferroni's correction, only the habitual position of the tongue between the teeth was significant.

Table 4 – Most frequent alterations found in the assessment of the stomatognathic system and functions compared to the presence and absence of enzyme replacement therapy in patients with MPS I, II, and VI †‡§

| Alteration | On ERT (n=39/40) | Not on ERT (n=32) | P |
|--|------------------|-------------------|----------|
| Mentalis hyperfunction at rest | 37/38 (97.4%) | 26/29 (89.7%) | 0.308† |
| Habitual tongue position between the teeth | 16/38 (42.1%) | 18/30 (60%) | 0.149‡ |
| Asymmetry of cheeks | 28/35 (80%) | 19/25 (76%) | 0.958‡ |
| Difficulty in rotation of the mandible | 27/34 (79.4%) | 11/14 (78.6%) | 1† |
| Ogival palate | 24/36 (66.7%) | 21/26 (80.8%) | 0.347‡ |
| Open bite | 30/36 (83.3%) | 23/25 (92%) | 0.453† |
| Sucking with pressed lips | 23/27 (85.2%) | 7/16 (43.8%) | 0.007† § |
| Vertical mastication | 31/33 (93.9%) | 19/19 (100%) | 0.527† |
| Mentalis hyperfunction in swallowing | 29/31 (93.5%) | 22/22 (100%) | 0.505† |
| Oral breathing | 22/39 (56.4%) | 27/29 (93.1%) | 0.002‡ § |
| Tongue protrusion in speech | 24/35 (68.6%) | 21/24 (87.5%) | 0.172‡ |

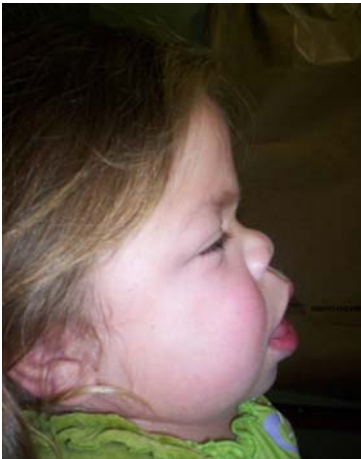
* Enzyme Replacement Therapy (ERT) is available only for MPS I (medication: laronidase), MPS II (medication: idursulfase), and MPS VI (medication: galsulfase). One of the patients on ERT did not allow the assessment of any of the items of the physical exam.

† Fisher's Exact Test

‡ χ^2 Test

§ $p < 0.05$. After applying Bonferroni's correction, oral breathing was significant.

Figure 1: An eight-year-old female patient with MPS I – intermediate form (Hurler-Scheie syndrome). The following alterations can be seen: shortened upper lip, half-open lips at rest, inadequate habitual tongue position, asymmetrical cheeks, and obstructed nasal cavities.



**CONSIDERAÇÕES GERAIS
E PERSPECTIVAS**

Este projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG-HCPA 05-273).

Nesta pesquisa foi utilizada uma amostra de conveniência, uma vez que as MPS são doenças raras (ver dados epidemiológicos na revisão de literatura). Acreditamos, portanto, que tivemos um número bastante satisfatório de pacientes avaliados, ainda mais por ser este um estudo inédito. O número menor de pacientes incluídos com MPS III, MPS IV e MPS VII justifica-se por serem estes os tipos de MPS menos diagnosticados no Brasil. A MPS III, por exemplo, corresponde a 16% dos casos registrados pela Rede MPS Brasil, achado que poder ser explicado pela maior dificuldade de diagnóstico desse tipo de MPS em relação às MPS I, II e VI, ou por uma menor incidência real deste grupo em nosso meio. Acredita-se que muitos casos de MPS III, mesmo em países desenvolvidos, não estejam sendo diagnosticados devido à ampla variabilidade clínica e ao menor comprometimento somático deste tipo em relação aos demais.²⁸ Estudos adicionais deverão confirmar se os nossos achados, por terem sido gerados a partir de uma amostra composta principalmente por pacientes com MPS I, II e VI, também podem ser generalizados para as MPS III, IV e VII.

A terapia fonoaudiológica, ao contrário da TRE, não foi uma variável analisada mais detalhadamente nesse estudo, uma vez que o número de pacientes submetidos a essa intervenção (n= 18) foi bastante reduzido. Além disso, ela estava sendo conduzida por diferentes profissionais, com número diverso de atendimentos semanais e de técnicas aplicadas. Acredita-se que o pequeno número de pacientes em atendimento fonoaudiológico seja explicado pela ausência de estudos sobre os benefícios da terapia fonoaudiológica em MPS.

A análise estatística empregada utilizou o teste exato de Fisher, o χ^2 e a correção de Bonferroni. A correção de Bonferroni foi utilizada quando da comparação da prevalência das alterações mais freqüentes em cada uma das estruturas e das funções estomatognáticas entre os tipos de MPS, e entre os pacientes submetidos ou não a TRE; essa estratégia foi adotada para diminuir a chance de um resultado significativo ter sido obtido ao acaso (ou seja, ter sido secundário ao fato de estarem sendo feitas múltiplas comparações). Os resultados significativos após a aplicação da correção de Bonferroni foram a posição habitual

da língua entre os dentes, mais freqüente em pacientes com MPS VI, e o modo oral de respiração, mais freqüente em pacientes que não realizavam TRE. Estes achados sugerem que talvez sejam necessários maiores cuidados fonoaudiológicos na MPS VI e maiores estudos quanto ao efeito da TRE no modo respiratório. Entretanto, sugerimos, pela sua plausibilidade, que as variáveis onde o P foi significativo no teste exato de Fisher ou no χ^2 , mas não após a correção de Bonferroni (mordida aberta e respiração oral, mais freqüentes na MPS VI), também sejam pesquisadas em estudos adicionais, a fim de serem confirmados (ou não) os nossos achados. Em relação à sucção com postura dos lábios em pressão, mais freqüente em pacientes em TRE (sem a correção de Bonferroni), acreditamos que essa sua maior freqüência, como não apresenta plausibilidade biológica, seja devida ao acaso.

Os resultados encontrados nesta pesquisa sugerem um quadro típico de respiração oral em pacientes com MPS; pôde-se constatar uma posição habitual de lábios separados, tônus mental hiperfuncional, posição habitual de língua entre os dentes, bochechas assimétricas, dificuldade na rotação mandibular, palato duro ogival, mordida aberta anterior, postura de lábios em pressão na sucção, mobilidade mandibular vertical na mastigação, hiperfunção de mental na deglutição e protrusão de língua durante a fala. Com isso, pode-se pensar que o depósito de GAGs nas vias aéreas superiores prejudica a respiração normal, tendo o paciente que respirar de uma outra maneira – via oral ao invés de nasal. Configurado este quadro, alteram-se todas as estruturas e funções estomatognáticas, tomando isto como um hábito. Por este motivo seria necessária uma intervenção fonoaudiológica para modificar a musculatura alterada e assim reabilitar as funções. Lembra-se também que seria essencial o trabalho em conjunto com a Odontologia, visto que a estrutura mais comprometida foi a arcada dentária junto com as funções de deglutição e mastigação.

Pela literatura existente e prática clínica, sabe-se que há alterações de ordem motora orofacial em pacientes com MPS, mas até o momento isto não tinha sido pesquisado e quantificado por especialista dessa área. Nossas perspectivas são de que este seja o primeiro de vários estudos que beneficiarão os pacientes com MPS no que diz respeito ao tratamento Fonoaudiológico.

CONCLUSÕES

Objetivo Geral: “Caracterizar o sistema e as funções estomatognáticas de pacientes com MPS por meio de avaliação Fonoaudiológica”

Os dados obtidos no presente estudo sugerem que:

- alterações no sistema e funções estomatognáticas são bastante prevalentes em pacientes com MPS I, MPS II e MPS VI;
- a estrutura estomatognática mais afetada em pacientes com MPS I, II e VI é a arcada dentária;
- a função estomatognática mais afetada em pacientes com MPS I, II e VI é a deglutição;
- a terapia fonoaudiológica orofacial pode ter um papel importante no tratamento de pacientes com MPS.

Objetivo Específico 1: “Estabelecer associação entre as manifestações clínicas Fonoaudiológicas encontradas no sistema e nas funções estomatognáticas e o tipo de MPS apresentado pelo paciente”

Os dados obtidos no presente estudo sugerem que:

- o envolvimento do sistema e funções estomatognáticas não costuma diferir entre as MPS I, II e VI;
- a única diferença encontrada entre os pacientes com MPS I, II e VI em relação às alterações de sistema e funções estomatognáticas foi a posição habitual da língua entre os dentes, a qual foi mais freqüente em pacientes com MPS VI. Este achado sugere que os pacientes com MPS VI, da nossa amostra, apresentam quadro clínico mais grave que os pacientes com MPS I e II;
- devido a sua plausibilidade, estudos adicionais devem ser feitos em relação às variáveis que tiveram significância, na amostra estudada, com o Teste de Fisher ou χ^2 , mas que não mostraram diferença significativa entre os tipos de MPS após a aplicação da correção de Bonferroni (mordida aberta e respiração oral).

Objetivo Específico 2: “Identificar se há diferença nas manifestações clínicas Fonoaudiológicas encontradas no sistema e nas funções estomatognáticas de pacientes que receberam terapia de reposição enzimática em relação àqueles que não foram submetidos a tais procedimentos”

Os dados obtidos no presente estudo sugerem que:

- a terapia de reposição enzimática para MPS I, II e VI talvez esteja associada a um efeito clínico positivo no que diz respeito ao modo respiratório.

ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você (seu filho) está sendo convidado a participar da pesquisa denominada “Avaliação Fonoaudiológica das Estruturas e Funções Estomatognáticas de Pacientes com Mucopolissacaridose”. Esta pesquisa tem por objetivo identificar as características fonoaudiológicas presentes nos pacientes com Mucopolissacaridose (MPS).

Serão convidados a participar da pesquisa todos os pacientes acompanhados no ambulatório de MPS do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA).

Você será entrevistado sobre a sua (ou de seu filho) história, hábitos, saúde e características que estão relacionados à Fonoaudiologia. As informações dadas por você serão complementadas por um exame clínico fonoaudiológico.

Os dados coletados serão utilizados somente para essa pesquisa e a identificação dos participantes será mantida confidencial. Este projeto não oferece nenhum tipo de benefício aos participantes.

A sua participação é voluntária. Se você não participar dessa pesquisa, não haverá nenhum prejuízo em seu atendimento no ambulatório de MPS do SGM-HCPA ou em qualquer outro serviço deste hospital.

Os pesquisadores responsáveis são a Fonoaudióloga Giovana Sasso Turra e a Dr^a Ida Vanessa Schwartz. Eles estão à disposição pelo telefone (51) 2101-8011. Após a assinatura, você receberá uma cópia deste documento.

Declaro que fui informado de forma clara e detalhada sobre o projeto e que tive minhas dúvidas esclarecidas.

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Nome do representante legal: _____

Assinatura do representante legal: _____ Data: _____

Nome da pessoa que aplicou o termo: _____

Assinatura: _____ Data: _____

ANEXO 2

Autorização para Uso de Imagem

Concordo com a utilização de imagens filmadas e/ou fotografadas de _____, incluindo rosto, sem divulgação simultânea de nome, ou qualquer forma de identificação, para fins de documentação de investigação diagnóstica bem como uso em publicação científica. As imagens ficarão sob tutela do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, estando a Dr^a Ida Vanessa Schwartz disponível para eventuais esclarecimentos pelo telefone (51) 21018011.

Porto Alegre, _____.

Paciente

Responsável

Médico

ANEXO 3

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____

Data de Nascimento: _____

Naturalidade: _____

Tipo de MPS: _____

Envolvimento SNC: () presente () ausente () dados não disponíveis no prontuário

Data da entrevista: _____

Entrevistado e grau de parentesco, caso não seja o probando:

ANAMNESE

Mamou no peito: () sim, até () não () não sabe

Uso de mamadeira: () sim, de até..... () não () não sabe

Consistência alimentar até 2 anos de idade: () normal () líquida () pastosa () não sabe

Consistência alimentar na idade atual: () normal () líquida () pastosa

Uso de chupeta: () sim, do até () não () não sabe

Hábitos deletérios: () bruxismo () onicofagia () dedos na boca () morde lábios

Cirurgia adenóide: () sim () não

Cirurgia tonsilas palatinas: () sim () não

Cirurgia de inserção do tubo de ventilação: () sim () não

Está em atendimento Fonoaudiológico: () sim () não () não sabe Local:

Área envolvida: () voz () motricidade orofacial () linguagem () audiologia N° sessões:

Terapia de Reposição Enzimática: () sim () não Idade de início: Local:

Transplante de Células Hematopoiéticas: () sim () não Idade de início:

Baba no travesseiro: () sim () não

Ronco noturno: () sim () não

Apnéia obstrutiva do sono: () sim () não

AVALIAÇÃO DO SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO

Lábios

aspecto: () normal () fissurado () lábio superior encurtado () lábio inferior evertido

posição habitual: () separados () vedados

tônus lábio superior: () normal () hiperfuncional () hipofuncional

tônus lábio inferior: () normal () hiperfuncional () hipofuncional

freio labial: () normal () curto

mobilidade: () protrui () estira () vibra () lateraliza

tônus mental: () normal () hiperfuncional () hipofuncional

Língua

aspecto: () normal () volumosa () geográfica () marcas nas laterais

tonicidade: () normal () hipofuncional () hiperfuncional

posição habitual: () entre os dentes () papila palatina () região alveolar inferior

freio lingual: () normal () curto

mobilidade: () protrui () retrai () vibra () alarga () afina () estala () eleva

() abaixa () lateraliza () passa em volta dos lábios

Bochechas

aparência: () simétrica () assimétrica

tonicidade (internamente): () normal () hipofuncional () hiperfuncional

mobilidade: () inflar as duas () inflar direita () inflar esquerda

marcas internas de dentes: () sim () não

Mandíbula

mobilidade: (N A) abrir (N A) fechar (N A) lateralizar (N A) projetar (N A) retrair (N A) rodar

* N=normal * A=alterado

Palato Duro

aspecto: () normal () ogival () fissurado

Palato Mole

aspecto: () normal () curto () longo () bífido () não visualizado

mobilidade: () suficiente () insuficiente () ausente

Tonsilas Palatinas

tamanho: () normal () aumentado () não visualizado

Arcada Dentária

mordida: () normal () aberta anterior () cruzada lateral

oclusão: () neutroclusão () distoclusão () mesiocclusão

AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES ESTOMATOGNÁTICAS

Sucção

() eficiente () ineficiente () dificuldade para manter e sugar

postura de língua: () protrusão () normal

postura de lábios: () protrusão () pressão

sucção testada: () sim () não

Mastigação

() simétrica (D E) assimétrica () boca entreaberta *D=direita *E=esquerda

velocidade: () rápida () lenta

mobilidade mandibular: () vertical () normal

mordida: () lateral () anterior

mastigação testada: () sim () não

Deglutição (sólido e líquido)

tônus mental: () normal () hiperfunção

participação da musculatura perioral: () sim () não

projeção lingual (interposição de língua): () presente () ausente

tipo de projeção lingual: () anterior () lateral () interposição do lábio inferior

movimento compensatório: () movimento de cabeça () mímica facial () ausente

deglutição testada: () sim () não

Respiração

modo respiratório: () oral () nasal

tipo respiratório: () superior () costo-diafragmático () abdominal

fossas nasais: () normais () obstruídas () desvio de septo

respiração testada: () sim () não

Fala

() normal () omissões () trocas () protrusão de língua

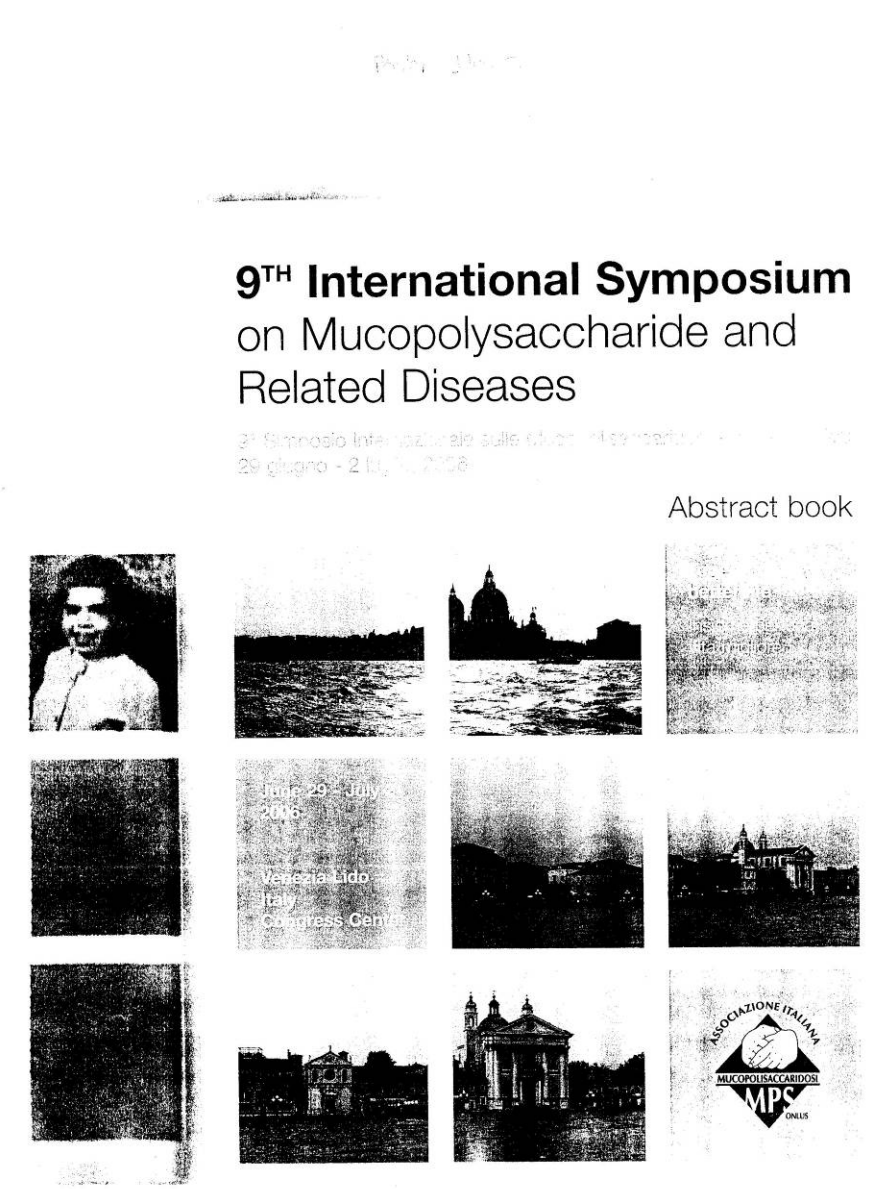
fala testada: () sim () não

ANEXO 4

RESUMO DE TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSO

Pôster apresentado:

- ⇒ Congresso Brasileiro de Genética Clínica 2006, Guarujá-SP
- ⇒ Semana Científica do Hospital de Clínicas 2006, POA-RS
- ⇒ 9th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases 2006, Veneza - Itália



Apresentação Oral:

P118

Speech therapist assessment of patients with Mucopolysaccharidosis

G.S. Turra, I.V.D. Schwartz, R. Giugliani

Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

Department of Genetics, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

Postgraduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, UFRGS, Brazil

KEY WORDS: MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, SPEECH THERAPIST, STOMATOGNATHIC

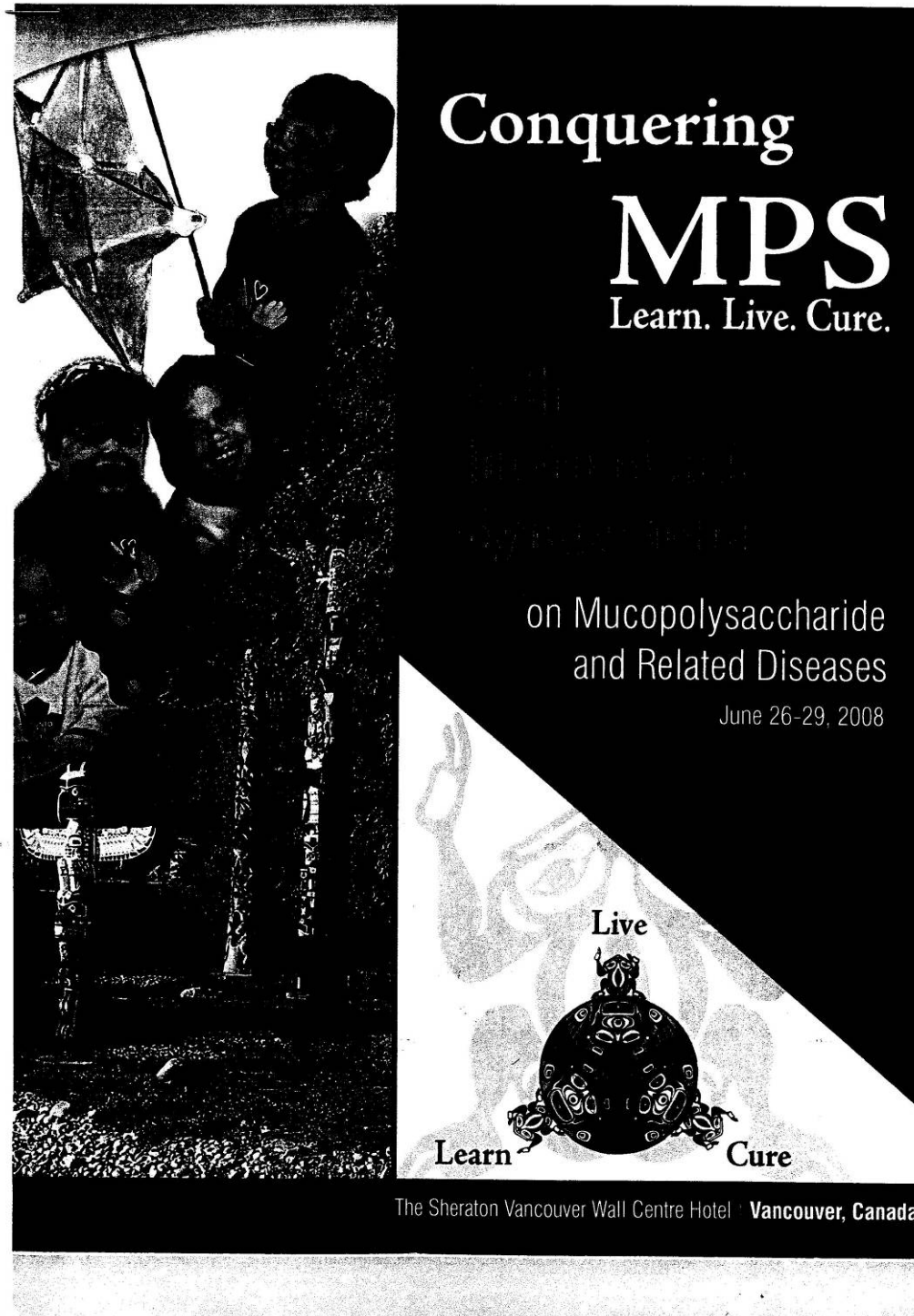
Introduction: Speech therapy can relieve some clinical manifestations of Mucopolysaccharidosis (MPS). Nevertheless, in the technical literature, there are no studies of speech assessment of MPS patients. **Objective:** To characterize the stomatognathic system and functions of MPS patients. **Methods:** 29 MPS patients (5 MPS I, 10 MPS II, 4 MPS IV, and 10 MPS VI) were assessed through speech and physical examination at the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil. **Results:** Of the 29 patients, 72.4% were male. Mean age at evaluation was 11.8 years (4-38). In labial assessment, 20 patients (68.9%) showed an abnormal posture, and 9 patients (31.0%), an abnormal mobility. As to tongue appearance, 13 patients (44.8%) presented macroglossy. As to usual tongue posture, 10 patients (34.5%) presented the tongue against the inferior incisive; in 18 patients (62.1%) the tongue was between the teeth, and 2 patients (6.9%) presented normal tongue posture. Concerning tongue mobility, 15 patients (51.7%) were abnormal. As to the mandible, 7 patients (24.1%) presented retrognathia; 1 patient (3.4%) presented prognathia, and 21 patients (72.4%) were normal. Twenty-three patients (79.3%) presented an anterior open bite; 2 patients (6.9%) presented a crossed bite, and 1 patient (3.4%), an open and crossed bite. Concerning functions, 1 patient (3.4%) presented inefficient sucking; 22 patients (75.9%) had changed chewing; 21 patients (72.4%) had changed swallowing; 21 patients (72.4%) had oral breathing, and 24 patients (82.8%) had changed speaking. **Discussion/Conclusion:** Both the stomatognathic structures and functions are significantly abnormal in MPS patients; this confirms that speech therapy is one of the potential follow-up strategies for these patients. Support: MPS Brazil Network and UFRGS.

⇒ Semana Científica do Hospital de Clínicas 2008, POA-RS

Pôster apresentado:

⇒ Semana Científica do Hospital de Clínicas 2008, POA-RS

⇒ 10th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases 2008, Vancouver – Canadá



P51 - MPS-Brazil Network: Improving diagnosis and management of mucopolysaccharidosis in Brazil

Schwartz I.V.D.¹, Giugliani R.¹, Federhen A.¹, da Silva R.F.¹, Garcia D.T.¹, Pinto L.L.d.C.¹, Rafaelli C.L.¹, Burin M.G.¹, Segal S.L.¹, Coelho J.¹, Matte U.¹, Acosta A.X.², Toralles M.B.P.², Llerena Jr J.³, Horovitz D.D.G.³, Ribeiro M.G.⁴, Silva R.T.B.d.⁵, Kim C.A.⁶, Pina Neto J.M.d.⁷, Steiner C.E.⁸, Martins A.M.⁹, Ribeiro E.M.¹⁰, Silva L.C.S.d.¹¹, Valadares E.¹², Duarte A.d.R.¹³, Lacerda E.d.P.S.¹⁴

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Medical Genetics Service, Porto Alegre, Brazil, ²Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Serviço de Genética Médica, Salvador, Brazil, ³Instituto Fernandes Figueira, Centro de Genética, Rio de Janeiro, Brazil, ⁴Universidade Federal do Rio de Janeiro, Serviço de Genética Clínica, Rio de Janeiro, Brazil, ⁵Hospital Universitário Pedro Ernesto, Departamento Materno Infantil, Rio de Janeiro, Brazil, ⁶Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, Instituto da Criança, São Paulo, Brazil, ⁷Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Genética, Ribeirão Preto, Brazil, ⁸Universidade de Campinas, Departamento de Genética Médica, Campinas, Brazil, ⁹Universidade Federal de São Paulo, Centro de Genética Médica, São Paulo, Brazil, ¹⁰Universidade Federal do Ceará, Departamento de Biologia, Fortaleza, Brazil, ¹¹Universidade Federal do Pará, Departamento de Fisiologia, Belém, Brazil, ¹²Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, Brazil, ¹³Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, Serviço de Genética Médica, Recife, Brazil, ¹⁴Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás, Departamento de Biologia Geral, Goiânia, Brazil

Aim: To present the epidemiological data generated by MPS-BRAZIL NETWORK, a collaborative partnership among centers from different Brazilian regions aiming to improve the diagnosis and management of MPS diseases in the country.

Methods: The Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MGS/HCPA) is the coordinating center, providing the information on the management of patients and making available the laboratorial tests necessary for their diagnosis.

Results:

- 1) Since the MPS-BRAZIL NETWORK started operations in 2004 the rate of diagnosis of MPS performed by the coordinating center increased from 1.97 patients/mo to 6.2 patients/mo;
- 2) MPS II appears to be the most frequent type of MPS in Brazil;
- 3) MPS I is more common in the South and Southeast regions, while MPS VI seems to be less frequent in the South region;
- 4) MPS III seems to be underdiagnosed in Brazil;
- 5) The higher prevalence of MPS VI in Northeast is probably explained by the combination of founder effect and endogamy;
- 6) Mean age at diagnosis was found to be high in all the types of MPS, especially in Northeast;
- 7) The rate of recurrence of MPS in the same family was found to be higher in Northeast.

Conclusions: The MPS BRAZIL NETWORK is improving the diagnosis of MPS in Brazil. Economic and cultural aspects are still important contributors to the epidemiology of MPS in Brazil, since it was found differences among Brazilian regions in relation to age at diagnosis, rate of consanguinity and rate of recurrence of MPS.

Support: CNPq, BioMarin, Shire, Genzyme, L'OREAL, Brazilian Academy of Sciences, UNESCO.

P52 - Relation between the duration of use of the baby bottle and the pacifier in speech changes in patients with MPS

Turra G.S.¹, Refosco L.F.¹, Schwartz I.V.D.¹

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Medical Genetics Service, Porto Alegre, Brazil

Introduction: The mucopolysaccharidoses (MPS) are a heterogeneous group of lysosomal diseases caused by the systemic accumulation of glycosaminoglycans (GAGs). There are few data in the literature on the

use of the baby bottle and the pacifier and its influence on the speech of MPS patients.

Objective: To estimate changes in speech and to relate duration of use of the baby bottle and the pacifier in patients with MPS.

Methods: Between 2005 and 2007, 78 MPS patients (14 MPS I, 35 MPS II, 2 MPS III-B, 4 MPS IV-A, and 23 MPS VI) were evaluated through anamnesis conducted with either the patient or their caretaker in the MPS Clinics at the Medical Genetics Service at HCPA on the use of the baby bottle and the pacifier. Of these 78 patients, 62 were evaluated on speech; speech with omission and/or exchanges in phonemes and tongue protrusion (according to age) was considered altered.

Results: Fifty-six patients (71.8%) were male. Mean age at anamnesis and speech evaluation was 11.5 years (2-38), and median was 10. Speech changes occurred in 42 patients (67.7%), as follows: 60% MPS I, 71.4% MPS II, 33.3% MPS IV-A, and 71.4% MPS VI. Mean time of baby bottle use in patients with changes in speech (37/56 or 66.1%) was 37.7 months, and in patients without changes in speech (19/59 or 33.9%) was 40.6 months. Mean time of pacifier use in patients with changes in speech (40/59 or 67.7%) was 2.8 years, and in patients without changes in speech (19/59 or 32.2%) was 1.8 years.

Conclusion: Most patients with MPS present changes in speech. Moreover, their use of the baby bottle and the pacifier is long. This use may cause an inadequate posture of the tongue (protrusion in speech) as well as childish speech (exchange or omission of phonemes).

Support: MPS-Brazil Network.

P53 - Prevalence of breastfeeding in Brazilian patients with mucopolysaccharidosis

Turra G.S.¹, Refosco L.F.¹, Schwartz I.V.D.¹

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Medical Genetics Service, Porto Alegre, Brazil

Introduction: Mucopolysaccharidoses (MPS) are heterogeneous lysosomal diseases caused by intracellular accumulation of glycosaminoglycans (GAGs). There is little data in the literature regarding breastfeeding in MPS patients.

Objective: To characterize the breastfeeding period in patients with MPS.

Methods: From 2005 to 2007, 65 patients (11 MPS I, 28 MPS II, 2 MPS III-B, 4 MPS IV-A, and 20 MPS VI) regularly seen at the MPS Clinics of the Medical Genetics Service at HCPA were interviewed. Patients and their caretakers answered specific questions regarding the breastfeeding period.

Results: Forty-seven patients (72.3%) were male. Mean age at interview was 11.03 years (2-30) and the median age was 10. Twenty-nine patients (44.6%) were born through vaginal delivery. Fifty-two patients (80%) were breastfed (8 MPS I, 24 MPS II, and 16 MPS VI) (mean time: 12.7 months); of these, 25 patients (47.2%) were exclusively breastfed (mean time: 4.5 months). A baby bottle was used in 58 patients (89.2%) (mean time: 42.4 months); 27/58 patients (41.5%) initiated the use of the baby bottle in the first month of life. There were no differences between the types of MPS and the variables analyzed.

Conclusions: The duration of exclusive breastfeeding in Brazilian MPS patients is less than the recommended by the World Health Organization; the duration of use of the baby bottle was much longer than the duration of breastfeeding. The reasons for these findings should be clarified.

Support: MPS-Brazil Network.

P54 - Glucosamine has a placebo effect when used for the management of behaviour in mucopolysaccharidosis type III (MPS-III)

Poplawski N.K.¹, Kerr E.N.², Edward L.², Baghurst P.A.³, Nicky D.², Clarke J.T.R.²

¹Genetic Medicine, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, Australia, ²The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada, ³Public Health Research Unit, Child, Youth and Women's Health Service, North Adelaide, Australia

Background: An open-label pilot study of oral D-glucosamine



