

# MANIFESTAÇÕES ORAIS DAS MUCOPOLISSACARIDOSES -A PROPÓSITO DE UM CASO DE DOENÇA DE HURLER

ADÃO PEREIRA\*; MARIA PURIFICAÇÃO TAVARES\*; AMÉRICO AFONSO\*;  
JOSÉ ANTÓNIO PEREIRA\*\*

---

## RESUMO

*A doença de Hurler é uma doença genética do grupo das mucopolissacaridoses que se acompanha de importantes alterações dento-maxilo-faciais que os profissionais de Saúde Oral não podem deixar de conhecer para poderem assumir, em relação a estes doentes, uma atitude adequada na sua prática clínica, designadamente numa perspectiva da prevenção.*

**Palavras-Chave:** Mucopolissacaridoses, Doença de Hurler, Alterações Dento-Maxilo-Faciais, Prevenção.

## SUMMARY

*Hurler's disease is a genetic disease of mucopolysaccharidoses group which is accompanied by important dento-maxillo-facial alterations of wich oral health professionals cannot ignore. A conscientious attitude, in his clinical practice in relationship to these patients, namely in the perspective of prevention must be taken.*

**Key-Words:** Mucopolysaccharidoses, Hurler's Disease, Dento-Maxillo-Faciais Alterations, Prevention.

Adão Pereira et al. Manifestações Oraís das Mucopolissacaridoses. A propósito de um caso de doença de Hurler. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 1997; Vol. 38 (2): 87-91.

---

## INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) compreendem um grupo importante de doenças caracterizadas por alterações do metabolismo dos polissacarídeos, os quais são constituintes da substância fundamental do tecido conjuntivo e também das mucinas epiteliais<sup>(1)</sup>. Estas doenças foram estudadas por diversos autores<sup>(2,3)</sup> dos pontos de vista clínico, genéti-

co e bioquímico. A doença de Hurler, individualizada em 1919 por Hurler e Pfander, têm sido considerada como o protótipo dum grupo de doenças metabólicas hereditárias denominadas mucopolissacaridoses (MPS)<sup>(4)</sup> porque, em relação às mesmas, tem importantes semelhanças do ponto de vista bioquímico.

As manifestações dentárias e oro-faciais das mucopolissacaridoses (MPS) têm sido descritas<sup>(4-10)</sup> mas, a propósito de uma caso de doença de Hurler observado clinicamente por um dos autores, publica-se este artigo de revisão com o objectivo de contribuímos para uma divulgação do seu conhecimento.

---

\* - Docente da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

\*\* - Médico Dentista.

## CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

A doença de Hurler é extremamente rara, apresentando-se com uma incidência aproximada de 1 caso por 100.000 nascimentos e sem variação racial. Resulta da acumulação excessiva de mucopolissacarídeos ácidos (MPSA) em múltiplos tecidos, devido a uma deficiência na função de alfa-L-iduronidase, uma enzima que possui a função de os degradar. Por isso, o diagnóstico exige a demonstração da deficiência da enzima em leucócitos ou fibroblastos, ou anormalidades da incorporação e degradação de sulfatos por células cultivadas, anomalia que é corrigida pela edição da enzima.

Como é habitual nas doenças por deficiência enzimática, a doença de Hurler tem uma hereditariedade autossónica recessiva e é atribuída à mutação num gene, IDUA, localizado no cromossoma 22 (em princípio, no segmento 22 pter-q11). A mucopolissacaridose V (doença de Scheie) tem uma deficiência enzimática similar, pelo que é considerada resultante de uma mutação diferente do mesmo gene. A forma mista Hurler/Scheie é mais benigna que a doença de Hurler, com um aparecimento tardio e QI praticamente normal. Na realidade, além da mutação mais frequente, na posição 402 da cadeia polipeptídica<sup>(11,12)</sup>, várias mutações têm sido detectadas em diferentes exões do gene: algumas delas permitem a expressão de vestígios da enzima, outras, com a mutação no codão 409 (Gly-> Arg), dão um quadro mais benigno, porque é produzida uma quantidade

quase normal de idurinidase, até 60% do normal<sup>(13)</sup>, e outras ainda (codão de stop na posição 70, ou Pro-> Arg na posição 533) dão um quadro muito grave<sup>(12)</sup>.

A questão de risco de filhos afectados de um pai doente não se põe habitualmente (a sobrevivência dos doentes é demasiado curta por enquanto, embora a terapêutica por enxerto de medula óssea normal seja promissora nalguns casos)<sup>(14,15)</sup>. Entretanto, a genética permite detectar os portadores do gene, por efeito de dose da alfa-L-iduronidase em leucócitos e em fibroblastos em cultura, e também por definição do DNA alterado por sondas específicas. Uma vez que, o que é pouco frequente (há um portador em cada 500 indivíduos), a detecção deve ser reservada aos familiares dos doentes ou a grupos populacionais onde a doença é mais frequente.

Como se trata duma doença autossómica, o risco de recidiva a apresentar por um casal que já teve um filho afectado é de 1/4, com hipótese de recurso a diagnóstico pré-natal.

## MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DE HURLER

A doença de Hurler (MPS I) manifesta-se por diversas alterações que atingem os tecidos moles e os tecidos mineralizados e, do mesmo modo que a doença de Hunter (MPS II), acompanha-se dum facies grotesco que evoca gárgolas das catedrais<sup>(10)</sup> (Fig.1). A alteração meta-



Fig. 1 - Facies característico de um doente com síndrome de Hurler.

bólica está presente aquando do nascimento, mas apenas se evidencia por volta dos dois anos de idade<sup>(16,19)</sup>, altura em que começa a notar-se um atraso progressivo do crescimento em associação com alterações esqueléticas severas, limitação acentuada dos movimentos articulares e alargamento escafocefálico do crâneo com tendência para o hipertelorismo<sup>(4,10)</sup>. O maciço frontal alarga-se e adquire um aspecto grosseiro, tornando-se mais evidentes os seguintes sinais: olhos globosos com aparecimento de belidas por volta dos três anos, raiz do nariz baixa, lábios espessos com alongamento do lábio superior e orelhas volumosas com implantação baixa<sup>(10)</sup>. Verifica-se importante atraso mental e hepatomegalia. A morte ocorre durante a infância quase sempre por complicações respiratórias e cardíacas<sup>(4)</sup>. A morte ocorre geralmente até aos 10 anos de idade<sup>(16,19)</sup>, salvo em casos excepcionais como aquele que um dos autores teve oportunidade de observar e em que a morte ocorreu por volta dos 15 anos<sup>(20)</sup>.

As manifestações buco-dentárias da doença de Hurler foram pormenorizadamente descritas por Gardner<sup>(6)</sup> em 1971 e, em 1976, Gorlin e col.<sup>(18)</sup> referiram também a sintomatologia clínica e radiológica. As alterações mais evidentes incidem sobre os tecidos moles, a morfologia e a implantação dentária, a cronologia da erupção (atraso), e a abertura da boca (limitação)<sup>(14)</sup>, (Fig. 2). O exame radiológico revela alterações morfológicas da mandíbula, inclusões dentárias e, frequentemente, imagens sugestivas de quistos dentígeros<sup>(4)</sup> (Fig. 3).

A limitação verificada na abertura da boca torna o exame endobucal bastante difícil. A língua apresenta-se volumosa e protruída, existe hiperplasia alveolar e hiperplasia gengival, e os dentes podem apresentar anomalias de posição, de evolução e de implantação<sup>(10)</sup>. A mordida aberta é uma situação frequente e deve-se, provavelmente, à macroglossia ou à hiperplasia alveolar (Fig. 4). Anomalias da dentinogénese e da amelogenese têm sido descritas<sup>(4)</sup>.

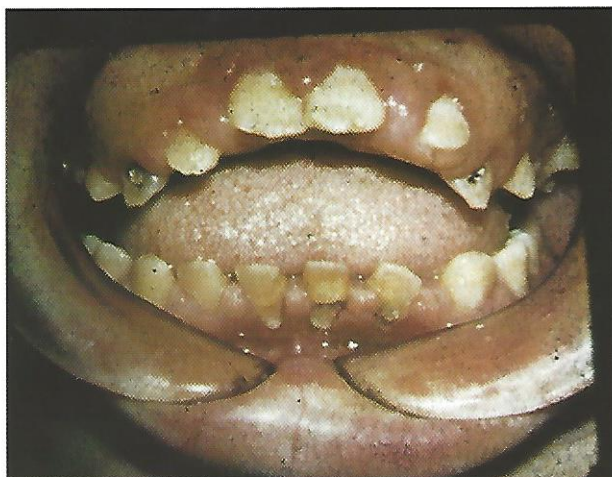


Fig. 2 - Limitação da abertura da boca de um doente com síndrome de Hurler.

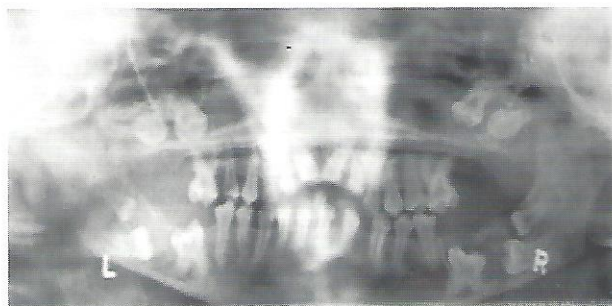


Fig. 3 - Ortopantomografia de um doente com síndrome de Hurler. Alterações morfológicas da mandíbula, inclusões dentárias e imagem sugestiva de quisto dentígero.

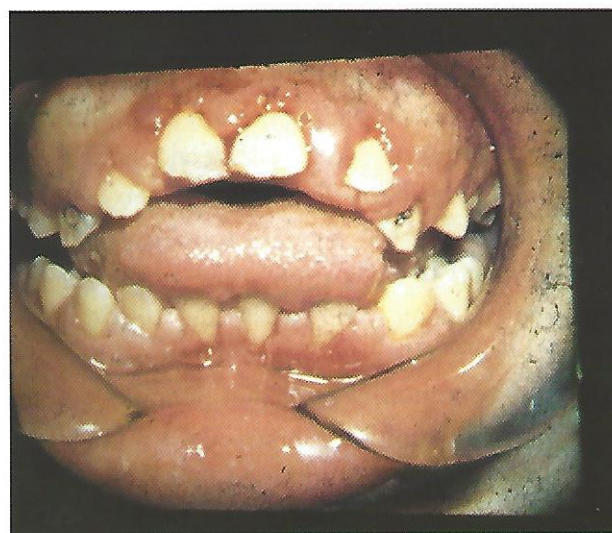


Fig. 4 - Mordida aberta de doente com doença de Hurler, provocada possivelmente por macroglossia.

## DIAGNÓSTICO E DISCUSSÃO

O caso clínico a que se referem as fotografias que ilustram este artigo foi enviado a um dos autores depois de feito o diagnóstico no Instituto de Genética Médica. O diagnóstico da doença de Hurler (MPS I) e da doença de Hunter (MPS II) baseia-se no exame radiológico sendo confirmado por exames laboratoriais.

O aspecto final é característico e altamente sugestivo do diagnóstico. As alterações buco-dentárias e maxilo-faciais, apreciáveis clínica e radiologicamente, têm sido descritas na literatura por estomatologistas, geneticistas e pediatras<sup>(6,16, 18, 19, 21-24)</sup>.

As alterações que se verificam nos tecidos moles e que têm sido mais frequentemente descritas são as seguintes:

-Espessamento dos lábios com alongamento do lábio superior<sup>(6,18)</sup>

- Macroglossia<sup>(6,18)</sup>

-Hiperplasia gengivais<sup>(6)</sup>.

O aumento do volume da língua (macroglossia) é característico da doença de Hurler (MPS I)<sup>(4)</sup> e, segundo alguns autores<sup>(22)</sup>, não só o aumento da língua como também o espessamento progressivo dos lábios são alterações que começam a evidenciar-se a partir dos 5 anos de idade. Sommermater<sup>(4)</sup>, porém, descreve um caso em que estas alterações foram encontradas antes dos 5 anos.

As alterações maxilo-faciais de desenvolvimento abrangem o crânio e a mandíbula. Verifica-se radiologicamente um espessamento e uma forte densidade da base do crânio, do pavimento orbitário e ao nível das suturas metópica, coroal e parietooccipital<sup>(10,19)</sup>, sendo a ossificação prematura e intensa das suturas a principal causa da deformação escafocefálica do crânio. Existe uma depressão do plano esfenoidal com alargamento da sela turca<sup>(10)</sup> e, segundo diversos autores<sup>(17,18,23)</sup>, esta alteração da sela turca é um dos principais sinais da doença.

As alterações de desenvolvimento da mandíbula têm sido referidas por diversos autores<sup>(6,18, 24)</sup>. A mandíbula é curta e espes-

sa, o côndilo mandibular apresenta-se hipoplásico ou ausente, o ramo montante é curto e o osso basal do ramo horizontal é côncavo<sup>(10)</sup>. A convexidade normal do côndilo pode apresentar-se substituída por uma superfície plana ou em cúpula<sup>(4)</sup>. Áreas de reabsorção óssea na mandíbula, bilaterais e em relação com os segundos molares temporários e os gérmenes dos molares permanentes têm também sido observadas<sup>(10,24)</sup>.

As anomalias dentárias do desenvolvimento caracterizam-se por inclusões patológicas que traduzem anomalias de evolução e de posição<sup>(4)</sup>, (Fig. 3) e por alterações de implantação, tendo a separação dos dentes e a mordida aberta anterior sido descritas por alguns autores<sup>(6,18,24)</sup>. Enquanto que o espessamento e a protrusão da língua seriam responsáveis pela mordida aberta, o aumento dos espaços interdentários estaria relacionado com a hiperplasia alveolar. Alterações dentárias de volume e de forma podem também ser observadas: dentes anteriores pequenos, curtos e cônicos; e ainda anomalias de estrutura (hipoplásia do esmalte, designadamente).

Em conclusão: a doença de Hurler é muito rara mas apresenta alterações dento-maxilo-faciais que o médico dentista deve conhecer embora o diagnóstico definitivo, baseado em técnicas histológicas e bioquímicas, não esteja ao seu alcance. O controlo da placa e o tratamento precoce das lesões da cárie assumem, obviamente, a maior relevância na prática da Medicina Dentária.

## BIBLIOGRAFIA

1. SHAFER WG et al - Tratado de Patologia Bucal. 4ª Ed. Ed. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1987: 582.
2. MC KUSICK VA, KAPLAN D et al - The genetic mucopolysaccharidoses. *Medecine*, 1965; 44:445.
3. NEUFELD EF, FRATANTONI JC - Inborn errors of mucopolysaccharidoses metabolism. Faulty degradative mechanisms are implicated in this group of human disease. *Science*, 1970; 169:141.
4. SOMMERTATER JI - Anomalies dentaires de structure et manifestations bucco-dentaires de la maladie de Hurler. *Act Odonto Stomatol*, 1980; 129: 111-128.

5. GARDNER DG - Metachromatic cells in the gingiva in Hurler's syndromes. *Oral Surg*, 1968; 26:782.
6. GARNER DG - The oral manifestations of Hurler's syndrome. *Oral Surg*, 1971; 32-46.
7. GARDNER DG - The dental manifestations of the Morquio Syndrome (mucopolysaccharidoses Type IV). *Am J Dis Child*, 1969; 129: 1445.
8. GALILI et al - Massive gingival hyperplasia preceding dental eruption in I-cell disease. *Oral Surg*, 1974; 37:533.
9. WEBMAN MS et al - Obliterated pulp cavities in the San Filippo syndrome (mucopolysaccharidoses IV). *Oral Surg*, 1974; 37: 533.
10. GRELLET M - Mucopolysaccharidoses. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 1980; 81:262-263.
11. SCOTT HS et al - Alpha-L-iduronidase mutations (Q70X and P533R) associated with a severe Hurler phenotype. *Hum Mut*, 1992; 1: 333-339.
12. SCOTT HS et al - A common mutation for mucopolysaccharidosis type I associated with severe Hurler Syndrome phenotype. *Hum Mut*, 1992; 1: 103-108.
13. BACH G et al - Molecular analysis of Hurler Syndrome in Druze and Muslim arab patients in Israel: multiple allelic mutations of the IDUA gene in a small geographic area. *Am J Med Genet*, 1993; 53: 330-338.
14. WHITLEY CB et al - Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet*, 1993; 46:209-218.
15. BELANI KB et al - Children with mucopolysaccharidosis: preoperative care, morbidity, mortality and new findings. *G Pediatr Surg*, 1993; 28: 403-408.
16. SMITH DW - Types reconnaissables de malformations humaines. Traduction Haegel P. Masson Ed. 1974: 250-265.
17. WARKANI J, KIRKPATRICK JA JR - The bones and joints, in Gorlin RJ and Goldman HM (Ed): *Thoma's Oral Pathology*. Mosby Ed, 1970: 538-540.
18. GORLIN RJ, PINDBORG JJ, COHEN MM JR - *Syndromes of head and neck*. McGraw Hill Book Ed, 1976: 476-496.
19. COHEN MM JR - Dysmorphic syndromes with craniofacial manifestations. In Stewart RE and Prescott GH (Ed.): *Oral Facial Genetics*, Mosby Ed, 1976: 610-615.
20. PEREIRA A, MOREIRA DB - Mucopolysaccharidoses. A propósito de um caso de doença de Hurler. Comunicação pessoal, 1981.
21. CAWSON RA - The oral changes in gargoylism. *Proc Roy Soc Med*, 1962; 55: 1066-1070.
22. LEROY JG, CROCKER AC - Clinical definition of Hurler-Hunter phenotypes. *Am J Dis Child*, 1966; 12: 518-530.
23. MC KUSICK VA - *Heritable disorders of connective tissue*. Mosby Ed, 1966.
24. WORTH HM - Hurler's syndrome: a study of radiologic appearances in the jaws. *Oral Surg*, 1966; 22: 21-35.