

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE  
MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM  
MUCOPOLISSACARIDOSE I QUE REALIZARAM  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO  
HEMATOPOIÉTICAS NO BRASIL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ANA PAULA KURZ DE BOER

Porto Alegre, Brasil

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE  
MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM  
MUCOPOLISSACARIDOSE I QUE REALIZARAM  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO  
HEMATOPOIÉTICAS NO BRASIL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

ANA PAULA KURZ DE BOER

**Orientador: Prof. Dr. Roberto Giugliani**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Kurz de Boer, Ana Paula  
AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE  
TIPO 1 QUE REALIZARAM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO  
HEMATOPOIÉTICAS NO BRASIL / Ana Paula Kurz de Boer. --  
2018.

80 f.

Orientador: Roberto Giugliani.

Coorientador: Carolina Fischinger Moura de Souza.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,  
Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Mucopolissacaridose Tipo 1. 2. Transplante de  
Células Tronco Hematopoiéticas. 3. Brasil. I.  
Giugliani, Roberto, orient. II. Fischinger Moura de  
Souza, Carolina, coorient. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**  
**SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA**

ESTA DISSERTAÇÃO / TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

12/03/2018

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. André Anjos da Silva

Universidade do Vale do Taquari

Dra. Maria Teresa Vieira Sanseverino

Hospital De Clínicas De Porto Alegre

Prof<sup>a</sup> Dra. Liane Esteves Daudt

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Dedico essa dissertação:**

Aos pacientes com MPS I que possam se beneficiar das informações contidas nesse trabalho.

A todos os médicos que estejam envolvidos com o tratamento e o cuidado dos pacientes com Mucopolissacaridose e a todos pacientes com doenças raras.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Roberto, muito obrigada, por ser um exemplo de que somente com muito estudo, muita perseverança e trabalho em equipe é que se pode adquirir conhecimento para beneficiar os pacientes.

À Dra. Carolina, muito obrigada pela confiança e pelos ensinamentos.

Ao Dr. Fabiano, agradeço o respeito, o apoio e os ensinamentos.

À Dra. Dafne, Dra. Chong, Dra. Carmen Bonfim, Dra. Louise e Dr. Charles, meu agradecimento pela pronta e solícita participação nesse trabalho.

A todos os membros do Serviço de Genética Médica do HCPA, que muitas vezes ajudaram e contribuíram para a realização desse trabalho.

Aos meus colegas de residência médica, Bibiana e Felipe, agradeço a compreensão e apoio, fundamentais.

À Dra. Heydy, pela amizade e exemplo de força e perseverança.

À minha amorosa família, o agradecimento emocionado pela compreensão e apoio incondicionais sempre.

“Bem é aquilo a que todas as coisas visam. (...) (O bem é) o fim visado em cada ação e propósito, pois é por causa dele que os homens fazem tudo o mais. Se há, portanto, um fim visado em tudo que fazemos, este fim é o bem atingível pela atividade, e se há mais de um, estes são os bens atingíveis pela atividade.”

## RESUMO

**Introdução:** A mucopolissacaridose Tipo I (MPS I) é uma doença lisossomal, causada pela atividade nula ou reduzida da enzima alfa-L-iduronidase. Clinicamente classifica-se em forma grave, intermediária e leve. O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento disponível para a forma grave, se realizado antes de dois anos de idade. No Brasil, ainda são poucos os pacientes que realizam o transplante, e não há dados brasileiros publicados até o momento sobre os pacientes que realizaram o TCTH.

**Objetivo:** Revisar, descrever, analisar as etapas envolvidas na indicação, realização e seguimento dos pacientes com MPS I submetidos a TCTH no Brasil, e avaliar seus resultados.

**Métodos:** Estudo transversal retrospectivo, realizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com a participação de centros colaboradores, durante o período de março de 2015 a janeiro de 2018. Foram incluídos neste estudo oito pacientes brasileiros conhecidos com diagnóstico de MPS I submetidos ao TCTH (no período de estudo de 1990-2018). Todos os pacientes incluídos tiveram diagnóstico confirmado por análises bioquímicas e moleculares. As variáveis principais avaliadas foram: sexo, local de realização do transplante, idade ao diagnóstico, mutação encontrada, tipo de doador obtido, realização de terapia de reposição enzimática, idade ao transplante, desfecho pós TCTH. Os dados foram comparados com aqueles disponíveis na literatura internacional.

**Resultados:** Todos os pacientes realizaram o TCTH em centros de referência nas regiões sul e sudeste do Brasil. A média de idade no transplante para sete pacientes (todos que fizeram TCTH a partir de 2010) foi de um ano e oito meses. A média da idade do diagnóstico, para os sete pacientes transplantados após 2010, foi de nove meses; e o tempo entre o diagnóstico e o primeiro transplante, variou de cinco a dezoito meses, para os mesmos sete pacientes. Três dos



oito pacientes evoluíram a óbito, dois dos oito pacientes tiveram desfecho desfavorável sem óbito, e três pacientes dos oito tiveram desfecho favorável.

**Conclusão:** A média da idade ao diagnóstico foi abaixo da média descrita na América Latina. O tempo entre o diagnóstico e a realização do primeiro TCTH chegou a quase dois anos, apresentando grande variação, mesmo nos casos em que o diagnóstico precoce foi realizado. Apesar de os pacientes dessa amostra terem sido diagnosticados abaixo da idade descrita para a América Latina e Brasil, a maioria não obteve desfecho favorável com o TCTH. Assim, mostra-se necessária uma avaliação das etapas envolvidas entre o diagnóstico desses pacientes até a realização do TCTH e o seguimento durante e após a realização do transplante, a fim de melhorar o sucesso do tratamento de pacientes com MPS I no Brasil.

**Palavras-Chave:** Mucopolissacaridose, MPS I grave, transplante de células tronco hematopoiéticas, terapia de reposição enzimática, Brasil.

## ABSTRACT

**Introduction:** Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a lysosomal disorder caused by reduced or no activity of the alfa-L-iduronidase enzyme. It is clinically classified into severe, intermediate and mild forms. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the treatment available for the severe forms, if performed in children under two years of age. In Brazil, the number of transplants is still small and there is no published data about the patients that have undergone HSCT.

**Objectives:** Review, describe and analyze the steps involved in the recommendation, performance and follow up of MPS I patients that underwent HSCT in Brazil and evaluate the results.

**Methods:** Retrospective cross-sectional study conducted at the Serviço de Genética Médica from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), together with other collaborating centers, from March 2015 to January 2018. Eight Brazilian patients diagnosed with MPS I and that underwent HSCT (during the studied period 1990-2018) were included in the study. All patients had the diagnosis confirmed by biochemical and molecular assays. The main variables assessed were: gender, place of transplantation, age at diagnosis, mutation detected, type of donor, enzyme replacement therapy, age at transplantation and outcome after HSCT. Data was compared to those available in international literature.

**Results:** All patients underwent HSCT in reference centers (hospitals) in Southwest and South regions of Brazil. Mean age at transplantation for seven patients (patients that underwent HSCT from 2010 on) was one year and eight months and mean age at diagnosis was nine months old. Time between diagnosis and first transplantation ranged from five to 18 months for this group. Three out of eight patients deceased, two out of eight had a non-favorable outcome other than death, and three out of eight had a favorable outcome.

**Conclusion:** Mean age at diagnosis was lower than the mean age reported in Latin America. Mean time between diagnosis and first HSCT was nearly two years, presenting a broad range, even in cases with an early diagnosis. Despite of the fact that patients in this study were diagnosed at an age younger than that reported for Latin America and Brazil, the majority did not have a favorable outcome after HSCT. Thus, it is necessary to evaluate the steps involved between patient's diagnosis and HSCT performance, patient follow up during and after transplant, in order to improve MPS I patient's treatment success rate in Brazil.

**Keywords:** Mucopolysaccharidosis, severe MPS I, hematopoietic stem cell transplantation, enzyme replacement therapy, Brazil.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1. Esquema do gene <i>IDUA</i>.....</b>	<b>26</b>
---	-----------

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 - Classificação das Mucopolissacaridoses (MPS).....</b>	<b>21</b>
<b>Tabela 2 - Distribuição de fenótipos MPS I por região geográfica.....</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 3 - Frequências das mutações recorrentes em pacientes brasileiros com MPS I.....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 4 - Variantes patogênicas comuns em indivíduos com MPS I .....</b>	<b>28</b>
<b>Tabela 5 - Idade Média nos Primeiros Sintomas Relatados (Anos) em período de História Natural por Sistema do Corpo e Fenótipo.....</b>	<b>31</b>
<b>Tabela 6 - Sintomas já registrados em Estudo de História Natural por Sistema do Corpo e Fenótipo.....</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 7 - Características dos paciente e perfis dos médicos .....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 8 - Caracterização Clínica da amostra .....</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 9 - Principais resultados da população estudada .....</b>	<b>55</b>

## ABREVIATURAS E SIGLAS

DECH	Doença do enxerto contra hospedeiro
DLD	Doenças lisossomais de depósito
DR	Doença Rara
DS	Dermatan sulfato
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
GAGs	Glicosaminoglicanos
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HLA	Antígeno leucocitário humano
HS	Heparan sulfato
IDUA	Alfa-L-iduronidase (a-L-iduronidase)
MPS	Mucopolissacaridose
MPS I	Mucopolissacaridose tipo I
MPS IH	Mucopolissacaridose do tipo I forma Hurler, Síndrome de Hurler, MPS I forma grave
MPS HS	Mucopolissacaridose do tipo I forma Hurler-Scheie, Síndrome de Hurler-Scheie, MPS I forma intermediária
MPS S	Mucopolissacaridose do tipo I forma Scheie, Síndrome de Scheie, MPS I forma atenuada
PCR	Reação em cadeia da polimerase
SARA	Síndrome da angustia respiratória aguda
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TER	Terapia de reposição enzimática

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1. ASPECTOS HISTÓRICOS.....	18
2.2. EPIDEMIOLOGIA .....	23
2.3. FISIOPATOLOGIA E ASPECTOS GENÉTICOS.....	25
2.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	28
2.5. DIAGNÓSTICO.....	36
2.6. TRATAMENTO .....	38
3. JUSTIFICATIVA.....	45
4. OBJETIVOS .....	46
4.1. OBJETIVO GERAL.....	46
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	46
5. METODOLOGIA .....	47
5.1. DELINEAMENTO .....	47
5.2. AMOSTRA .....	47
5.3. COLETA DE DADOS .....	47
5.4. ASPECTOS ESTATÍSTICOS .....	47
5.5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	48
5.6. QUESTÕES ÉTICAS.....	48
6. RESULTADOS.....	49
6.1. DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS .....	51
7. DISCUSSÃO.....	56
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	62

## 1. INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) correspondem cerca de 10% de todas as doenças genéticas (MENÉNDEZ SAÍNZ; ZALDÍVAR MUÑOZ; GONZÁLEZ-QUEVEDO MONTEAGUDO, 2002) e, embora individualmente raros, este grupo tem incidência em conjunto estimada de 1:800 – 1:25.000 recém nascidos vivos (SANDERSON *et al.*, 2006). Dentre os grupos de doenças de EIM, destacam-se as doenças lisossomais, como as Mucopolissacaridoses (MPS) (NEUFELD; MUENZER, 2001). As MPS, embora sejam doenças raras, são relativamente frequentes ao apresentarem incidência conjunta estimada de 1:22.000 (GIUGLIANI, 2012).

As MPS são doenças genéticas autossômicas recessivas, com exceção da MPS tipo II (Síndrome de Hunter), com padrão de herança ligada ao X (NEUFELD; MUENZER, 2001). As MPS caracterizam-se por serem doenças crônicas, progressivas, multissistêmicas, que se manifestam em geral na infância. O fenótipo e as manifestações clínicas geralmente não estão presentes ao nascimento, e há ampla heterogeneidade clínica (desde alterações dismórficas como displasias ósseas até a deficiência intelectual grave) (SAUDUBRAY; OGIER DE BAULNY; CHARPENTIER, 2012).

Existem 11 tipos de MPS de acordo com a deficiência enzimática envolvida (D'ACO *et al.*, 2012). A MPS I é causada pela deficiência de alfa-L-iduronidase (IDUA) e classifica-se em 3 formas clínicas (Hurler, Hurler-Scheie e Scheie), praticamente indistinguíveis do ponto de vista bioquímico. A classificação clínica pode também ser feita entre a forma grave (Hurler) e a forma atenuada (Hurler-Scheie e Scheie), e essa distinção tem grande influência na opção terapêutica (CLARKE *et al.*, 2016).



O acúmulo progressivo dos glicosaminoglicanos (GAG) leva à deterioração multissistêmica, podendo resultar em morte ainda na infância (POE; CHAGNON; ESCOLAR, 2014). Na busca de evitar a rápida e grave progressão da doença, os tratamentos disponíveis para MPS I vem sendo continuamente discutidos e avaliados, em todo o mundo. As alternativas terapêuticas presentes para MPS I são a Terapia de Reposição Enzimática e o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) (CLARKE *et al.*, 2016). Em 2011 um Consenso Europeu foi organizado para definir condutas sobre essas duas abordagens (TRE e TCTH). As conclusões foram de que o TCTH é o tratamento de escolha para MPS I forma grave se diagnosticado antes de 2 anos e 6 meses de idade; e que pacientes com fenótipo intermediário de MPS I podem ser considerados elegíveis ao TCTH se houver doador compatível. A eficácia de TCTH nos pacientes com a forma intermediária não foi comprovada. Todos os pacientes com MPS I (transplantados, não transplantados ou nos quais o transplante não foi bem-sucedido) se beneficiam da TRE. Concluiu-se que o tratamento com TRE deve ser iniciado tão logo o diagnóstico seja realizado, o que pode beneficiar muito os pacientes com MPS I submetidos a TCTH (DE RU *et al.*, 2011).

A TRE, um dos tratamentos específicos para MPS I, reduz os GAGs urinários, a visceromegalia, melhora mobilidade articular e a função respiratória, aumenta a velocidade de crescimento, dentre outros benefícios. Contudo, não reduz a opacidade corneana, praticamente não altera doença óssea, e tem pouco benefício nas válvulas cardíacas. A TRE, administrada por via intravenosa, não cruza a barreira hematoencefálica, não evitando a compressão medular nem o declínio cognitivo, presentes principalmente nas formas graves de MPS I (WRAITH *et al.*, 2004). Em 2008 a TRE foi administrada pela primeira vez por via intratecal, e mostrou indícios de eficácia na redução da compressão medular (WRAITH, 2005), o que levou à realização de outros ensaios clínicos também com TRE intratecal, com objetivo de tratar a deficiência cognitiva na MPS I e também de outras MPS (GIUGLIANI, 2012).

O TCTH, tratamento específico para MPS I, quando realizado em doadores não relacionados, demonstra melhora no desenvolvimento neurológico de crianças menores de 2 anos de idade com a forma grave de MPS I, no crescimento, no déficit auditivo, atenua as dismorfias, evita ou reduz a hepatoesplenomegalia, altera a história natural dos sintomas cardíacos e respiratórios e prolonga a expectativa de vida dessas crianças (CLARKE *et al.*, 2016; POE; CHAGNON; ESCOLAR, 2014). É sabido que o desfecho do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) está significativamente relacionado com o tempo decorrente entre a realização do diagnóstico da MPS I e o aparecimento dos primeiros sintomas da doença (e conseqüentemente com a idade do paciente) (CLARKE *et al.*, 2016). Contudo, devido às elevadas frequências de morbidade e mortalidade associadas ao TCTH ainda descritas, ele é recomendado para pacientes com a forma grave de MPS I (Hurler) (CLARKE *et al.*, 2016).

Conforme dados da literatura mundial, a forma grave de MPS I tem sido diagnosticada ainda no primeiro ano de vida. No entanto, no Brasil, a idade ao diagnóstico tem sido mais tardia, ocorrendo após os 2 anos de idade, apesar de não haver dados publicados até o momento. Até a presente data, conseguimos identificar 08 pacientes com MPS I que realizaram TCTH no Brasil. No presente trabalho será apresentado o levantamento de dados sobre pacientes com MPS I submetidos a TCTH, e seus respectivos desfechos.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. ASPECTOS HISTÓRICOS

O metabolismo é a soma de todas as reações químicas envolvidas no processo contínuo de quebra e de renovação dos tecidos do corpo. As enzimas têm um papel indispensável na facilitação desse processo, pois servem como catalizadoras na conversão de um metabólito a outro (MENKES, 1984). Os EIM são defeitos enzimáticos do metabolismo de amino ácidos, dos carboidratos, dos ácidos graxos e do metabolismo mitocondrial (HOFFMANN; ZSCHOCKE; NYHAN, 2017). O defeito enzimático leva à falha na síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo, levando à ausência de um produto esperado ou ao acúmulo de determinado substrato (RAO *et al.*, 2009).

Os EIM são classificados em Doenças do Grupo I (ou do metabolismo intermediário – aminoacidopatias, acidemias orgânicas, defeitos do ciclo da ureia, intolerância aos açúcares); do Grupo II (ou do metabolismo energético – glicogenoses, hiperlactemias congênitas, doenças mitocondriais da cadeia respiratória, defeitos de beta oxidação de ácidos graxos); e do Grupo III (doenças lisossomais, peroxissomais, defeitos de glicosilação, deficiência de alfa-1-antitripsina, defeitos na síntese do colesterol). No grupo III destacam-se as MPS, que são doenças lisossomais de depósito (NEUFELD; MUENZER, 2001).

Os estudos sobre os EIM iniciaram-se na primeira década do século XX quando Archibald Garrod descreveu a alcaptonúria. Em seu clássico artigo eram destacados os aspectos genéticos dessa doença, uma das primeiras alterações metabólicas para a qual a herança mendeliana recessiva foi proposta. Ao tratar da “individualidade química, estava dando início à genética bioquímica” (GARROD, 1996; SOUZA *et al.*, 2007). A Garrod deve-se o termo consagrado “Erros Inatos do Metabolismo” – Título de seu livro, publicado em 1909, que descrevia doenças metabólicas como albinismo, porfiria e pentosúria (SOUZA *et*

*al.*, 2007). Entretanto, em 1941, Beadle *et al.* evoluíram na parte genética ao propor a hipótese “um gene uma enzima”, favorecendo pela primeira vez a compreensão de que mutações gênicas levam a rotas bioquímicas deficientes (SOUZA *et al.*, 2007).

Ainda na primeira metade do século XX, em 1923 foi lançada a segunda edição do livro *Erros Inatos do Metabolismo*, com apenas 6 doenças metabólicas hereditárias incluídas. Somente após a descoberta de novas técnicas como a cromatografia (em 1937 por Arne Tiselius), a eletroforese de proteínas (1903 por Martin e Synge) e os métodos para detecção de alterações moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (*Polimerase Chain Reaction*, PCR, em 1985 por Kery Mullis) é que se evoluiu para as 500 doenças metabólicas hereditárias descritas atualmente (EL HUSNY; CALDATO, 2006; ETTRE, 2003; VESTERBERG, 1993).

Já as Mucopolissacaridoses (MPS) foram identificadas inicialmente em 1908 por John Thompson, em Edinburgo (ELLIS, 1940). Os primeiros casos de MPS foram publicados em seguida, em 1917, por Charles Hunter, ao descrever dois gemelares canadenses, ambos meninos, com face tosca, abdômen proeminente, displasia óssea (HUNTER, 1917). E apenas dois anos depois, em 1919, a pediatra alemã Gertrud Hurley descreveu de maneira bem detalhada dois meninos não aparentados com características fenotípicas em comum: visceromegalia e anormalidades ósseas muito semelhantes (BAY, 2008; GIUGLIANI, 2012). Na América Latina, em 1929, o pediatra uruguaio Luis Morquio descreveu os primeiros casos de que se tem conhecimento da MPS IV, na mesma forma que hoje a conhecemos (CHUDLEY; CHAKRAVORTY, 2002; GIUGLIANI, 2012). Ellis, Sheldon e Caponindican, em 1936, usaram a expressão gárgolismo ao comparar características crânio-faciais e torácicas com as figuras chamadas gárgolas, da catedral de Notre Dame em Paris (CUNNINGHAM, 1954), mas cabe ressaltar que esse termo já não é mais utilizado.

Assim, após a descoberta de novas tecnologias, em meados de 1960, foram descritos os mucopolissacarídeos (atualmente chamados de glicosaminoglicanos, GAGs) nos tecidos e na urina de pacientes com MPS. A descoberta dos mucopolissacarídeos conferiu identidade a essa doença, chamada então de Mucopolissacaridose (GIUGLIANI, 2012). Brante já havia isolado, em 1952, as primeiras amostras de dois pacientes com Síndrome de Hunter. Mas, somente em 1970 seu grupo conseguiu isolar os, hoje tão conhecidos, dermatan e heparan sulfato desses mesmos pacientes (SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016). As enzimas envolvidas na degradação dos GAGs foram descobertas em seguida e, pela constatação de terem baixa ou nenhuma atividade, foram descritas como as responsáveis pelo acúmulo dos GAGs. Somente após o entendimento do mecanismo bioquímico envolvido nas MPS é que foi possível classifica-las em 11 formas distintas, de acordo com o tipo de enzima deficiente e a localização do gene, conforme descrito na **Tabela 1** (GIUGLIANI, 2012).

**Tabela 1 – Classificação das Mucopolissacaridoses (MPS)**

Tipo de MPS	Epônimo	Deficiência Enzimática	GAGs acumulado	Gene	Locus gênico	Herança Genética
IH	Síndrome de Hurler	a-L-iduronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato	<i>IDUA</i>	4p 16.3	Autossômica recessiva
IHS	Síndrome de Hurler-Scheie	a-L-iduronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato	<i>IDUA</i>	4p16.3	Autossômica recessiva
IS	Síndrome de Scheie	a-L-iduronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato	<i>IDUA</i>	4p16.3	Autossômica recessiva
IIA*	Síndrome de Hunter (grave)	Iduronato-2-sulfatase	Dermatan sulfato, heparan sulfato	<i>IDS</i>	Xq28	Ligada ao X recessiva
IIB*	Síndrome de Hunter (leve)	Iduronate-2-sulfatase	Dermatan sulfato, heparan sulfato	<i>IDS</i>	Xq28	Ligada ao X recessiva
IIIA	Síndrome de Sanfilippo A	Heparan N-Sulfatase	Heparan sulfato	<i>SGSH</i>	17q25.3	Autossômica recessiva
IIIB	Síndrome de Sanfilippo B	a-N-acetilglucosaminidase	Heparan sulfato	<i>NAGLU</i>	17q21.2	Autossômica recessiva
IIIC	Síndrome de Sanfilippo C	Heparan-a-glucosamina N-acetil-transferase	Heparan sulfato	<i>HGSNAT</i>	8p11.2-p11.1	Autossômica recessiva
IIID	Síndrome de Sanfilippo D	N-acetilglucosamina-6 sulfatase	Heparan sulfato	<i>GNS</i>	12q14.3	Autossômica recessiva
IVA	Síndrome de Morquio A	Galactose 6-sulfatase	Queratan sulfato, Condroitina sulfato	<i>GALNS</i>	16q24.3	Autossômica recessiva
IVB	Síndrome de Morquio B	b-Galactosidase	Queratan sulfato	<i>GLBI</i>	3p22.3	Autossômica recessiva
VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy	Arilsulfatase B	Dermatan sulfato, Condroitina sulfato	<i>ARSB</i>	5q14.1	Autossômica recessiva
VII	Síndrome de Sly	b-Glicuronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato, Condroitina sulfato	<i>GUSB</i>	7q11.21	Autossômica recessiva
IX	Síndrome de Natowicz	Hialuronidase	Hialuronan	<i>HYALI</i>	3p21.31	Autossômica recessiva

\*Forma Grave (IIA) e leve (IIB) de MPS II também podem ser referidas como forma neuronopata e não neuronopata, respectivamente. Adaptado de: REICHERT *et al.*, 2016.

A classificação das MPS foi proposta pela primeira vez por Victor McKusick, médico geneticista estadunidense, ao unir suas observações feitas sobre doenças hereditárias que envolviam tecido conjuntivo com o conceito de erros inatos do metabolismo proposto por Garrod. Victor McKusick fez a primeira tentativa de classificar as MPS, considerando os aspectos clínicos, genéticos e bioquímicos disponíveis na época (GIUGLIANI, 2012; MCKUSICK, 1969). Nessa classificação, seis diferentes tipos de MPS foram incluídos: Síndrome de Hurler, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Scheie, Maroteaux-Lamy, baseados principalmente nas características clínicas e na composição química dos GAGs urinários. Apesar de a Síndrome de Hunter e de Hurler terem características clínicas e bioquímicas

sobrepostas, foram consideradas entidades diferentes já naquela época, devido ao padrão de herança da síndrome de Hunter ser ligado ao X recessivo, enquanto Hurler e todas as demais eram de padrão de herança autossômica recessiva (GIUGLIANI, 2012). Em 1962 um grupo de oftalmologistas americanos descreveu uma forma atenuada de MPS, baseada na opacidade corneana vista em pacientes adultos, que inicialmente foi descrita como Síndrome de Scheie (GIUGLIANI, 2012).

Somente na década de 70, com a evolução da compreensão do mecanismo de acúmulo dos GAGs, as MPS foram classificadas como Doenças Lisossomais de Depósito (DLD). Os estudos enzimáticos confirmaram que MPS I e MPS V são as formas grave e atenuada da mesma síndrome, MPS I, por terem deficiência da mesma enzima, a alfa-L-iduronidase (BACH *et al.*, 1973). Ainda através dos estudos enzimáticos, o fenótipo da MPS III foi explicado como causado por quatro defeitos enzimáticos diferentes, e a MPS IV por dois diferentes defeitos enzimáticos. Nova classificação então foi gerada, baseada na identificação das deficiências enzimáticas específicas (GIUGLIANI, 2012). Até hoje, então, as MPS são classificadas em MPS I, MPS II, MPS III A, MPS III B, MPS III C, MPS III D, MPS IV A, MPS IV B, MPS VI, MPS VII, MPS IX.

Em paralelo com a descoberta da fisiopatogenia das MPS, o tratamento também seguia em pesquisa. Há apenas 37 anos, em 1980, foi realizado o primeiro bem-sucedido transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH) como tratamento para MPS I. Um menino de 1 ano de idade com Síndrome de Hurler realizou TCTH e após o transplante apresentou atividade plasmática da enzima alfa-L-iduronidase similar aos níveis apresentados por heterozigotos. A hepatoesplenomegalia e a opacidade corneana haviam revertido, e sua deterioração neurológica não progrediu (HOBBS, *et al.*, 1981). Aos 20 anos de idade esse menino seguiu com pega completa do enxerto, e desenvolveu-se a ponto de ser autossuficiente para tarefas cotidianas e saber usar computador (KRIVIT; PETERS; SHAPIRO, 1999). Desde

então, até 2011, já somavam mais de 500 pacientes transplantados com MPS I no mundo (BOELENS *et al.*, 2010; PETERS; STEWARD, 2003; STABA *et al.*, 2004).

## 2.2. EPIDEMIOLOGIA

As MPS são doenças raras, e para enfatizar sua importância, cabe salientar que a Organização Mundial de Saúde (OMS) define uma Doença Rara (DR) como aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada dois mil indivíduos (BRASIL, 2014). Na União Europeia estima-se que de vinte e quatro a trinta e seis milhões de pessoas têm doenças raras. No Brasil estima-se que treze milhões de pessoas tenham doenças raras, segundo pesquisa realizada pela Interfarma (INTERFARMA, 2016).

As DR são caracterizadas por uma ampla diversidade de sinais e sintomas e variam não só de doença para doença, mas também de pessoa para pessoa acometida pela mesma condição. Manifestações relativamente frequentes podem simular doenças comuns, dificultando o seu diagnóstico, causando elevado sofrimento clínico e psicossocial aos afetados, bem como para suas famílias (BRASIL, 2014). O número exato de doenças raras não é conhecido. Atualmente são conhecidas entre seis a sete mil DR e regularmente são descritas novas doenças na literatura médica. Cerca de oitenta por cento delas tem causas genéticas, as demais, decorrem de causas ambientais, infecciosas, imunológicas, dentre outras (CLARKE *et al.*, 2012). Muito embora algumas sejam individualmente raras, outras em conjunto acometem um percentual significativo da população, o que resulta em um problema de saúde relevante.

Ao se falar em DR, imediatamente lembra-se dos EIM, que correspondem a dez por cento de todas as doenças genéticas (MENÉNDEZ SAÍNZ; ZALDÍVAR MUÑOZ; GONZÁLEZ-QUEVEDO MONTEAGUDO, 2002). São cerca de quinhentos EIM



conhecidos, e a incidência estimada do conjunto de todos é de 1:1000 - 1:5000 recém-nascidos vivos (GIUGLIANI, 2012; MARTINS, 1999; SOUZA *et al.*, 2007).

As MPS são DR, e seus dados de incidência para cada subtipo encontram-se disponíveis apenas em alguns países e regiões. A incidência global estimada é de 1:22.000 (MEIKLE *et al.*, 1999; POORTHUIS *et al.*, 1999). Mas como a MPS é clinicamente muito heterogênea, se estima que sua frequência seja maior, porque os casos atenuados podem ser sub diagnosticados (GIUGLIANI, 2012) – ver distribuição de fenótipos na **Tabela 2**. Resultado de programas de *screening* pilotos para outras doenças lisossomais, como a Doença de Fabry, parecem confirmar essa predição (SPADA *et al.*, 2006; LIN *et al.*, 2009). Já para a MPS I se estima que a incidência mundial esteja entre 0,99 a 1,99 para cada 100.000 nascidos vivos (LEROUX *et al.*, 2014). A prevalência da MPS IH (Síndrome de Hurler) é estimada mundialmente entre 0,69 a 3,8 por 100.000 nascidos vivos (LEROUX *et al.*, 2014) e a MPS IH é a forma mais prevalente de todos subtipos de MPS I. No Brasil, a frequência relativa para cada tipo de MPS, indica que a MPS II é a mais frequente, seguida da MPS I (com 60,9% dos casos de MPS IH, 23% de MPS IH-S, 12,9% de MPS I-S (BECK *et al.*, 2014) e MPS VI (dados não publicados da Rede MPS Brasil).

**Tabela 2 - Distribuição de fenótipos MPS I por região geográfica**

<b>Região Geográfica</b>	<b>Hurler<sup>a</sup> n (%)</b>	<b>Hurler-Scheie<sup>a</sup> n (%)</b>	<b>Scheie<sup>a</sup> n (%)</b>	<b>Indeterminado<sup>a</sup> n (%)</b>	<b>Total<sup>b</sup> n (%)</b>
Todas as regiões	601 (60,9)	227 (23,0)	127 (12,9)	32 (3,2)	987
Ásia-Pacífico	7 (29,2)	5 (20,8)	12 (50,0)	0	24 (2,4)
Europa	276 (61,5)	102 (22,7)	63 (14,0)	8 (1,8)	449 (45,5)
América Latina	73 (42,7)	57 (33,3)	22 (12,9)	19 (11,1)	171 (17,3)
América do Norte	245 (71,4)	63 (18,4)	30 (8,7)	5 (1,5)	343 (34,8)

<sup>a</sup>Percentagens são baseadas no número de pacientes de cada região envolvida no Registro que preencheram os critérios para inclusão na análise até dois de agosto de 2013.

<sup>b</sup>Percentagens são baseadas no número de pacientes de todas as regiões envolvidas no Registro que preencheram os critérios para inclusão na análise até dois de agosto de 2013.

Adaptado de: BECK *et al.*, 2014.

### 2.3. FISIOPATOLOGIA E ASPECTOS GENÉTICOS

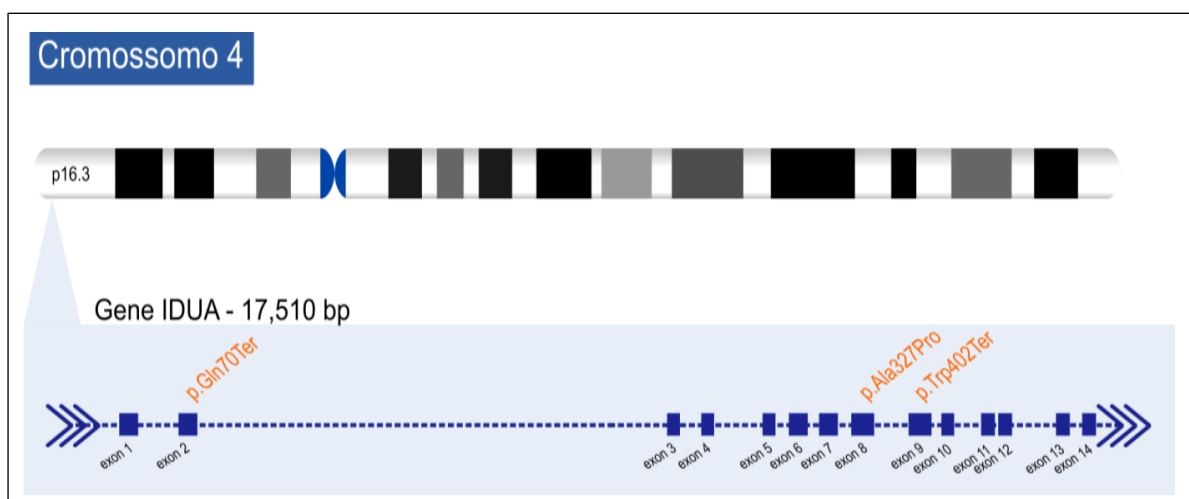
As doenças lisossomais de depósito (DLD) pertencem a um grupo de mais de 50 distúrbios metabólicos hereditários raros. As DLDs são causadas por defeitos genéticos em determinadas enzimas, proteínas transportadoras, proteínas ativadoras ou outras proteínas lisossomais, que por sua vez são responsáveis pela manutenção do funcionamento do sistema lisossômico. A deficiência dessas proteínas é capaz de interromper vias metabólicas, por falha na síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo (EL HUSNY; CALDATO, 2006). As DLDs são consideradas desordens monogênicas, e geralmente os defeitos se restringem a uma única enzima necessária ao metabolismo de glicoproteínas, lipídios ou glicosaminoglicanos (BALLABIO; GIESELMANN, 2009; SCHULTZ *et al.*, 2011).

A perda de função de determinada proteína leva ao acúmulo de macromoléculas específicas do sistema endossomal-lisossômico, e as consequências são alterações importantes em diversos dos processos biológicos existentes nas células, como a regulação do pH lisossômico, a liberação sináptica, a endocitose, a maturação vesicular, a autofagia, a exocitose

e a homeostase do  $\text{Ca}^{2+}$  (BEZPROZVANNY, 2009; VITNER; PLATT; FUTERMAN, 2010). A caracterização da DLD com base na proteína ou enzima defeituosa é a abordagem mais atual para a classificação destas desordens (FUTERMAN; VAN MEER, 2004). E, além do tipo de proteína envolvida, o local onde essa proteína atua, leva a alteração nos diferentes mecanismos de depósito lisossomal descritos nas DLDs (PLATT; BOLAND; VAN DER SPOEL, 2012).

As MPLs são um grupo de doenças dentre as DLDs, composto por 11 diferentes tipos. Na MPS I, a deficiência se restringe a uma única enzima lisossômica. A MPS I é causada pela baixa atividade da enzima alfa-L-iduronidase (IDUA) e classifica-se em 3 formas clínicas (Hurler, Hurler-Scheie e Scheie), praticamente indistinguíveis do ponto de vista bioquímico. Mutações no gene *IDUA* leva à diminuição da atividade da enzima alfa-L-iduronidase. A heterogeneidade fenotípica pode ser explicada em parte pela variedade alélica das mutações encontradas no gene *IDUA*. O gene *IDUA* [OMIM,252800] localizado na banda 16.3 no braço curto do cromossomo 4, tem aproximadamente 14.5 Mb de tamanho, abrangendo 14 exons (Figura 1).

**Figura 1. Esquema do gene *IDUA***



Fonte: <https://genome.ucsc.edu/>

Em estudo realizado na América Latina em 2014, foram investigados 14 indivíduos com MPS I provenientes da Colômbia, Equador e Peru. As frequências de variantes patogênicas encontradas foram de 42.8% dentre os indivíduos com a variante p.Trp402Ter, 7.1% com a variante p.Ala327Pro, e uma taxa de 32% de novas mutações no gene *IDUA* (PINEDA *et al.*, 2014).

Matte *et al.*, (2003) avaliou 29 pacientes brasileiros com MPS I, e na genotipagem desses indivíduos demonstrou: 37% com a variante p.Trp402Ter, 1,6% com a variante p.Gln70Ter, 3,3% com a variante p.Arg89Gln. As frequências alélicas encontradas foram de 11,6% para p.Pro533Arg e 3,3% para p.Ala327Pro (Tabela 3) (MATTE *et al.*, 2003).

**Tabela 3 - Frequências das mutações recorrentes em pacientes brasileiros com MPS I**

Mutação	Frequência (%)
p.Trp402Ter	37,0
p.Pro533Arg	11,6
p.Arg628Pro	3,3
p.Asp445del	3,3
p.Arg383His	3,3
p.Ala327Pro	3,3
p.Arg89Gln	3,3
p.Gln380Arg	1,6
p.Gln70Ter	1,6
134del12	1,6

Fonte: MATTE *et al.*, 2003.

O cálculo das frequências genótípicas de mutações no gene *IDUA* contribui na caracterização destas populações e conseqüentemente no diagnóstico, permitindo a realização de correlações genótipo-fenótipo nos pacientes com MPS I. O *Human Gene Mutation database* já listou mais de 110 variantes patogênicas, incluindo *missense*, *nonsense*, sítio de *splicing*,

pequenas deleções e inserções no gene *IDUA*. A mutação G>A na posição 1205 na região codificante do gene *IDUA* é a mais frequente entre populações do Reino Unido, da Itália, da Espanha e da América Latina (**Tabela 4**). Esta mutação p.Trp402Ter ocasiona a troca do códon triptofano para um de término de transcrição, prejudicando a formação correta desta proteína (BEESLEY *et al.*, 2001; BUNGE *et al.*, 1994; GATTI *et al.*, 1997; GORT *et al.*, 1998; LI *et al.*, 2002; MATTE *et al.*, 2003; PINEDA *et al.*, 2014).

**Tabela 4 - Variantes patogênicas comuns em indivíduos com MPS I**

Etnia/Localização geográfica	% de indivíduos com MPS I em quem a variante patogênica comum foi identificada					Número de indivíduos/famílias estudados	Referência
	p.Trp402Ter	p.Gln70Ter	p.Arg89Gln	p.Pro533Arg	p.Ala327Pro		
	<b>Europeus</b>	37%	35%	----	----		
<b>Reino Unido</b>	45,3%	15,9%	1,2%	1,2%	3,5%	85	BEESLEY <i>et al.</i> , 2001
<b>Espanha</b>	60%	10%	----	10%	----	20	GORT <i>et al.</i> , 1998
<b>Italianos</b>	11%	13%	1,9 %	11%	5,6%	27	GATTI <i>et al.</i> , 1997
<b>Estados Unidos</b>	39%	30%	----	0,9%	----	22	LI; WOOD; THOMPSON <i>et al.</i> , 2002
<b>Colômbia; Equador e Peru</b>	42,8%	----	----	----	7,1%	14	PINEDA <i>et al.</i> , 2014
<b>Brasil</b>	37%	1,6%	3,3%	11,6%	3,3%	29	MATTE <i>et al.</i> , 2003

\*Forma Grave (IIA) e leve (IIB) de MPS II também podem ser referidas como forma neuronopata e não neuronopata, respectivamente. Adaptado de: REICHERT *et al.*, 2016.

## 2.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As MPS são doenças crônicas, progressivas, multissistêmicas, que se manifestam em geral na infância. O fenótipo e as manifestações clínicas geralmente não estão presentes ao nascimento, e há ampla heterogeneidade clínica, desde alterações esqueléticas, como as

displasias ósseas, até a deficiência intelectual grave (SAUDUBRAY; OGIER DE BAULNY; CHARPENTIER, 2012).

A MPS I engloba um espectro de manifestações clínicas e é geralmente dividido em três fenótipos de acordo com a gravidade clínica: Síndrome de Hurler (MPS IH), Hurler Scheie (MPS IH-S) e Scheie (MPS IS). Na Síndrome de Hurler os sintomas são precoces, e o comprometimento cognitivo é muito grave (NEUFELD; MUENZER, 2001; STABA *et al.*, 2004; WRAITH, 2005). Sem tratamento, a expectativa de vida é geralmente limitada à primeira década de vida (MUENZER; WRAITH; CLARKE, 2009; NEUFELD; MUENZER, 2001; PASTORES *et al.*, 2007).

A forma grave de MPS I (MPS IH) caracteriza-se por deformidades esqueléticas e atraso no desenvolvimento motor e intelectual, que iniciam por volta dos 6-8 meses de idade. Outras manifestações incluem opacidade corneana, visceromegalia, doença cardíaca, baixa estatura, hérnias, dismorfias faciais, e hirsutismo. Radiografias ósseas revelam disostoses múltiplas. Hidrocefalia pode ocorrer, geralmente após os 2 anos de idade (BECK *et al.*, 2014).

As manifestações típicas precoces não são específicas (como hérnia umbilical ou inguinal, infecções de repetição deformidade torácica geralmente são percebidas até 1 ano de idade (WRAITH *et al.*, 2004). Em recente estudo de evolução da história natural da MPS I, a média de idade do aparecimento dos primeiros sintomas em todo o mundo foi de menos de dois anos de idade. Interessante observar que ao dividir por regiões, as médias de idade de aparecimento dos primeiros sintomas variam: na Europa a média foi de 6 meses de idade; na América do Norte 7,2 meses; Pacífico Asiático 1,2 meses, e na América Latina 8,4 meses (BECK *et al.*, 2014). Já a média de idade ao diagnóstico nesse mesmo estudo foi de 12 meses para todas as regiões em conjunto, mas em separado as variações entre as idades de diagnóstico foram bem discrepantes: na Europa 10,8 meses; na América do Norte 12 meses; no Pacífico Asiático 14 meses, e na América Latina 20,4 meses (a maior idade ao diagnóstico de todas as

regiões estudadas) (BECK *et al.*, 2014). Quanto às características fenotípicas, nesse mesmo estudo as mais prevalentes foram face grosseira, seguida de opacidade corneana, hepatomegalia, hérnia, esplenomegalia, anormalidades de válvulas cardíacas e deficiência intelectual, nessa ordem (BECK *et al.*, 2014).

Os pacientes com forma grave da MPS I foram diagnosticados e tratados mais cedo do que os demais, como esperado. A média de idade dos primeiros sintomas foi de 6 meses, de diagnóstico foi de 12 meses e de tratamento de 18 meses. Já os pacientes com forma intermediária e leve tiveram os primeiros sintomas algum tempo após a infância, e apresentaram um maior intervalo entre o diagnóstico e os primeiros sintomas de dois a quatro anos, e de quatro a oito anos entre o diagnóstico e tratamento (BECK *et al.*, 2014).

As dificuldades de diagnóstico precoce da MPS I são maiores ainda quando é necessário definir o fenótipo com base em critérios clínicos. Há pouco mais de um ano, o grupo de BRUNI; LAVERY e BROOMFIELD (2016) publicou uma pesquisa em que o título traduz essa dificuldade: “A jornada diagnóstica de pacientes com mucopolissacaridose I: Uma pesquisa do mundo real sobre experiências do paciente e do médico”. Esse estudo reforça que o diagnóstico ainda ocorre tardiamente, particularmente em pacientes com fenótipo atenuado (BRUNI; LAVERY; BROOMFIELD, 2016). A média de atraso entre a apresentação dos primeiros sintomas até o diagnóstico foi de 2,7 anos nos pacientes com a forma atenuada, e em média foram 5 médicos consultados antes de chegar ao diagnóstico correto. A MPS I foi mais comumente diagnosticada erroneamente como artrite reumatoide (48-72%), com uma ampla variedade de suspeitas diagnósticas como o Lúpus, por exemplo.

O diagnóstico precoce é fundamental para a definição e tratamento na MPS I, e em 2017 foi publicado estudo descrevendo a importância do diagnóstico precoce na Síndrome de Hurler (KIELY *et al.*, 2017). Este mesmo grupo observou que muitos pacientes desenvolveram os primeiros sinais da doença já no primeiro mês de vida. A proporção de crianças com pelo menos

um dos demais sintomas com um mês de vida foi de 83,6% (n= 46), e com 6 meses de 98,2% (n=54), e os sintomas foram: dificuldades respiratórias, otite média, perda auditiva, opacidade corneana, hérnias, visceromegalia, hipotonia, disfagia, restrições articulares, aumento do perímetro cefálico, doença cardíaca, cifose. No entanto, apesar de relato dos primeiros sintomas até mesmo com 1 mês de vida, observou-se atraso no diagnóstico, com média de idade ao diagnóstico de 9,3 meses. O sintoma mais comum que levou ao diagnóstico foi cifose (34,5%, n=19), atraso na aquisição dos marcos motores e de linguagem (27,3%, n=15), opacidade corneana (18,2%, n=10), e características dismórficas faciais (16,4%, n=9) (KIELY *et al.*, 2017).

O estudo de história natural da doença feito por BECK *et al.*, 2014 avaliou 1046 pacientes com MPS I. Dentre os pacientes tratados, os dados foram coletados somente do período prévio ao tratamento. A idade de início dos primeiros sintomas, do diagnóstico, e tratamento foram examinados por região geográfica e por fenótipo. Para cada um dos sintomas, frequência e idade de início foram avaliados (BECK *et al.*, 2014). Na **Tabela 5** pode-se ter conhecimento de todos os sintomas já registrados em todos os pacientes com MPS I que já participaram de estudo de história natural da doença até 2014.

**Tabela 5 - Idade Média nos Primeiros Sintomas Relatados (Anos) em período de História Natural por Sistema do Corpo e Fenótipo**

Parâmetro	Estatística	Hurler	Hurler-Scheie	Scheie	Indeterminado /Ausente	Total
Número de pacientes recrutados	N	601	227	127	32	987
Idade mínima dos sintomas	n	583	214	121	28	946
	Mediana	0,5	1,5	4,0	0,7	0,6
<b>Aparência geral</b>						
Características faciais grosseiras	n	519	165	61	28	773
	Mediana	0,9	3,4	8,7	1,3	1,1
Língua aumentada	n	248	87	27	17	379
	Mediana	1,2	4,0	8,6	1,5	1,7
<b>Neurológico (SNC)</b>						
Comprometimento cognitivo	n	279	71	12	6	368
	Mediana	1,2	3,8	9,2	1,1	1,4
Mielopatia	n	51	25	15	2	93
	Mediana	1,8	13,4	22,2	10,6	5,3
Síndrome do túnel do carpo	n	47	63	65	1	176
	Mediana	2,3	7,4	12,5	14,2	7,4



**Continuação da Tabela 5.**

<b>Oftalmológico</b>						
Opacidade corneana	n	426	155	89	18	688
	Mediana	1,1	4,4	10,5	1,4	1,7
Glaucoma	n	29	12	16	2	59
	Mediana	1,7	8,1	24,9	5,2	5,6
<b>Cardiovascular</b>						
Cardiomiopatia	n	90	32	13	4	139
	Mediana	1,5	7,1	12,5	1,3	2,6
Insuficiência cardíaca congestiva	n	19	10	10	1	40
	Mediana	1,1	15,1	18,4	1,6	6,3
<b>Parâmetro</b>	<b>Estatística</b>	<b>Hurler</b>	<b>Hurler-Scheie</b>	<b>Scheie</b>	<b>Indeterminado /Ausente</b>	<b>Total</b>
Cor pulmonale	n	2	5	1	0	8
	Mediana	3,0	15,5	7,2		10,9
Anormalidades de válvulas cardíacas	n	294	134	86	12	526
	Mediana	1,3	5,7	11,7	4,2	3,1
<b>Respiratório</b>						
Tonsilas aumentadas	n	172	75	28	15	290
	Mediana	1,5	4,1	6,7	2,0	2,5
Doença de via aérea reativa	n	89	29	17	1	136
	Mediana	0,9	4,7	6,8	1,3	1,2
Roncos/distúrbios do sono	n	310	111	34	15	470
	Mediana	1,2	4,0	8,7	1,2	1,5
<b>Gastrointestinal</b>						
Hepatomegalia	n	421	151	61	17	650
	Mediana	1,1	4,4	9,4	1,4	1,5
Esplenomegalia	n	306	107	35	13	461
	Mediana	1,2	4,6	11,0	1,4	1,7
Hérnia	n	354	136	68	19	577
	Mediana	0,8	3,2	4,6	1,9	1,1
<b>Músculo Esquelético</b>						
Disostose múltipla	n	262	85	45	11	403
	Mediana	1,1	4,2	8,0	1,2	1,6
Escoliose	n	146	55	22	6	229
	Mediana	1,4	6,7	12,3	1,2	2,1
Giba/cifose	n	421	76	27	15	539
	Mediana	1,0	4,6	7,9	1,1	1,1
Displasia de quadril	n	143	58	32	6	239
	Mediana	1,2	6,2	8,4	1,4	2,1
Geno valgo	n	76	51	29	3	159
	Mediana	1,8	5,2	9,3	9,9	3,7
Pés cavos	n	46	18	19	2	85
	Mediana	1,0	5,6	7,7	9,0	2,6
Contraturas articulares	n	228	130	88	19	465
	Mediana	1,6	4,2	7,6	1,6	2,8
Caminhada nos dedos dos pés	n	44	43	26	4	117
	Mediana	2,0	6,0	5,9	6,2	4,8

Adaptado de: BECK *et al.*, 2014. Tabela suplementar S1 representa o número e a percentagem de pacientes avaliáveis no Registro de MPS I até agosto de 2013, com sinais e sintomas específicos de MPS I por fenótipo. Somente foram incluídos os sintomas obtidos durante o período de estudo da história natural.

A **Tabela 6** descreve os sintomas já registrados em Estudo de História Natural por Sistema do Corpo e Fenótipo.

**Tabela 6 - Sintomas já registrados em Estudo de História Natural por Sistema do Corpo e Fenótipo**

Parâmetro	Estatística	Hurler	Hurler-Scheie	Scheie	Indeterminado/Ausente	Total
<b>Número de pacientes recrutados</b>	n	601	227	127	32	987
<b>Aparência geral</b>						
<b>Características faciais grosseiras</b>	n (%)	519 (86,4)	165 (72,7)	61 (48,0)	28 (87,5)	773 (78,3)
<b>Língua aumentada</b>	n (%)	248 (41,3)	87 (38,3)	27 (21,3)	17 (53,1)	379 (38,4)
<b>Neurológico - Sistema nervoso central (SNC)</b>						
<b>Comprometimento cognitivo</b>	n (%)	279 (46,4)	71 (31,3)	12 (9,4)	6 (18,8)	368 (37,3)
<b>Mielopatia</b>	n (%)	51 (8,5)	25 (11,0)	15 (11,8)	2 (6,3)	93 (9,4)
<b>Síndrome do túnel do carpo</b>	n (%)	47(7,8)	63 (27,8)	65 (51,2)	1 (3,1)	176 (17,8)
<b>Gastrointestinal</b>						
<b>Hepatomegalia</b>	n (%)	421 (70,0)	151 (66,5)	61 (48,0)	17 (53,1)	650 (65,9)
<b>Esplenomegalia</b>	n (%)	306 (50,9)	107 (47,1)	35 (27,6)	13(40,6)	461 (46,7)
<b>Hérnia</b>	n (%)	354 (58,9)	136 (59,9)	68 (53,5)	19 (59,4)	577 (58,5)
<b>Musculo esquelético</b>						
<b>Disostose Múltipla</b>	n (%)	262 (43,6)	85 (37,4)	45(35,4)	11 (34,4)	403 (40,8)
<b>Esvolose</b>	n (%)	146 (24,3)	55 (24,2)	22 (17,3)	6 (18,8)	229 (23,2)
<b>Giba/cifose</b>	n (%)	421 (70,0)	76 (33,5)	27 (21,3)	15 (46,9)	539 (54,6)
<b>Displasia de quadril</b>	n (%)	143 (23,8)	58 (25,6)	32 (25,2)	6 (18,8)	239 (24,2)
<b>Geno valgo</b>	n (%)	76 (12,6)	51 (22,5)	29 (22,8)	3 (9,4)	159 (16,1)
<b>Pés cavus</b>	n (%)	46 (7,7)	18 (7,9)	19 (15,0)	2 (6,3)	85 (8,6)
<b>Contraturas articulares</b>	n (%)	228 (37,9)	130 (57,3)	88 (69,3)	19 (59,4)	465 (47,1)
<b>Caminhada na ponta dos dedos dos pés</b>	n (%)	44 (7,3)	43 (18,9)	26 (20,5)	4 (12,5)	117 (11,9)
<b>Oftalmológico</b>						
<b>Opacidade corneana</b>	n (%)	426 (70,9)	155 (68,3)	89 (70,1)	18 (56,3)	688 (69,7)
<b>Glaucoma</b>	n (%)	29 (4,8)	12 (5,3)	16 (12,6)	2 (6,3)	59 (6,0)
<b>Cardiovascular</b>						
<b>Cardiomiopatia</b>	n (%)	90 (15,0)	32 (14,1)	13 (10,2)	4 (12,5)	139 (14,1)
<b>Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)</b>	n (%)	19 (3,2)	10 (4,4)	10 (7,9)	1 (3,1)	40 (4,1)
<b>Cor pulmonale</b>	n (%)	2 (0,3)	5 (2,2)	1 (0,8)	0	8 (0,8)
<b>Anormalidades de válvulas cardíacas</b>	n (%)	294 (48,9)	134 (59,0)	86 (67,7)	12 (37,5)	526 (53,3)
<b>Respiratório</b>						
<b>Tonsilas aumentadas</b>	n (%)	172 (28,6)	75 (33,0)	28 (22,0)	15 (46,9)	290 (29,4)
<b>Doença de via aérea reativa/Asma</b>	n (%)	89 (14,8)	29 (12,8)	17 (13,4)	1 (3,1)	136 (13,8)
<b>Roncos/distúrbios do sono</b>	n (%)	310 (51,6)	111 (48,9)	34 (26,8)	15 (46,9)	470 (47,6)

A tabela representa a prevalência e idade média do início dos sinais e sintomas de MPS I em pacientes avaliáveis no Registro de MPS I até agosto de 2013, por fenótipo. Somente foram incluídos os sintomas registrados durante o período de história natural.

Adaptado de: BECK *et al.*, 2014.

Importante salientar que a classificação da MPS I em grave, intermediária e leve não é baseada em critérios estritamente precisos e bem definidos, e não é interpretada como modelo consistente por todos os médicos (PASTORES *et al.*, 2007). A Síndrome de Hurler-Scheie, forma intermediária de MPS I, caracteriza-se por apresentar discreta ou nenhuma deficiência cognitiva, mas alterações ao exame físico são comuns, muito parecidas com as descritas na Síndrome de Scheie (BECK *et al.*, 2014; NEUFELD; MUENZER, 2001; PASTORES *et al.*, 2007). Obstrução de vias aéreas, infecções de ouvido, de nariz e de garganta predominam como sintomas iniciais. Posteriormente, a baixa estatura, hepatoesplenomegalia, agravamento das dismorfias faciais, doença cardíaca, dificuldade de aprendizagem e opacidade corneana, ocorrem nos segundos e terceiros anos de vida (SAUDUBRAY; OGIER DE BAULNY; CHARPENTIER, 2012).

A Síndrome de Scheie, forma atenuada da MPS I, se manifesta mais tardiamente na infância ou na adolescência e evolui lentamente. As alterações típicas são a rigidez articular, opacidade corneana, síndrome do túnel do carpo e alterações ósseas leves. Doença valvar aórtica pode estar presente. Compressão da coluna cervical espinal, causada pela infiltração da dura-máter, pode levar à paresia espástica se não corrigida com neurocirurgia em tempo hábil (Beck, *et al.* 2014). Na Síndrome de Scheie não há deficiência cognitiva e esses pacientes chegam à idade adulta, apesar de haver bastante morbidade relacionada à doença (BRAULKE; BONIFACINO, 2009; NEUFELD; MUENZER, 2001; PASTORES *et al.*, 2007; WRAITH, 2005).

No estudo de Beck *et al.* (2014), um número um pouco maior do que o esperado de pacientes com MPS I-HS e MPS I-S apresentaram deficiência cognitiva (31,3% para Hurler-Scheie, 9,4% para Scheie). Isso demonstra que a MPS I está em constante evolução, tornando a classificação fenotípica desses subtipos ainda mais subjetiva. Também é possível, por exemplo, que alguns pacientes Hurler e Hurler-Scheie tenham sido mal classificados entre

formas Hurler-Scheie e Scheie, respectivamente (Beck *et al.*, 2014). Nesse estudo, a idade de apresentação média da Síndrome de Hurler foi de 1,2 anos, e do diagnóstico foi de 1,7 anos (BRUNI; LAVERY; BROOMFIELD, 2016) (Tabela 7).

**Tabela 7 - Características dos paciente e perfis dos médicos**

Características dos Pacientes	Todos		Fenótipo			Região		
	N = 168	Atenuado N= 60	Grave N= 93	Outros N= 15	EUA N =24	AL N =58	EU N=86	
Gênero (% pts)	n= 142	n= 53	n= 89			n= 56	n= 86	
Masculino, feminino	49, 51	47, 53	53, 47			52, 48	48,52	
Idade (% pts)	n= 165				n= 24	n= 57	n= 84	
0-2 anos	2				0	2	4	
N2-11 anos	44				0	67	40	
N11-18 anos	19				0	16	26	
Idade na apresentação, a	n= 157	n= 54	n= 88	n= 15				
Média	2,9	5,5	1,2	3,9				
Idade no diagnóstico, a		n= 56	n= 91	n= 15				
Média	4,4	8,2	1,7	6,2				
História de Tratamento, %	n= 110	n= 51	n= 59	3,9	n= 24		n= 86	
TRE	64	82	47	b1m – 20a	71		62	
TCTH							56	
Ambos TRE e TCTH							22	
Perfil do médico	América do Norte		América Latina		Europa			
	Reum. N= 60	Ped. N=90	Reum. N= 60	Ped. N=81	Reum. N= 90	Ped. N=201		
Anos de prática	17,1	18,5	12,5	15,4	15,8	16,6		
% do tempo no cuidado direto com o paciente	94	94	91	92	91	89		
% do tempo em ambiente hospitalar	23	28	45	48	60	64		
<b>% dos médicos</b>								
N70% tempo baseado no hospital	8	16	18	26	56	62		
30-70% tempo baseado no hospital	23	22	55	43	11	9		
b30% tempo baseado no hospital	68	62	27	31	33	29		
% médicos que viram um paciente com MPS confirmado nos últimos 5 anos	18	14	15	26	19	25		
<b>% médicos</b>								
De alguma forma familiarizados com MPS I	30	31	30	30	47	46		
Ouviram falar sobre, mas não são familiarizados com MPS I	52	63	65	63	42	46		
Nunca ouviram sobre MPS I	15	6	5	4	8	3		
Muito familiarizados com MPSI	3	0	0	4	3	5		
De alguma forma familiarizado com MPS I, % médicos muito confortáveis em diagnosticar MPS I	15	0	6	15	7	7		

Reum.: reumatologista; Ped.: pediatra; a: anos; m: meses; TRE: Terapia de reposição enzimática; EU: Europa; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas; AL: América Latina; EUA: Estados Unidos da América.  
Adaptado de: BRUNI; LAVERY; BROOMFIELD., 2016.

## 2.5. DIAGNÓSTICO

A suspeita diagnóstica de MPS I é clínica conforme descrito na caracterização clínica. Os achados fenotípicos clínicos: face tosca, infecções de repetição de vias aéreas respiratórias superiores, hérnia inguinal ou umbilical, hepatoesplenomegalia, características esqueléticas e deformidades articulares (giba, limitação da articulação e redução mobilidade), e opacidade corneana direcionam o diagnóstico (SAUDUBRAY; OGIER DE BAULNY; CHARPENTIER, 2012). A investigação clínica inicial inclui avaliação de todo esqueleto para determinar envolvimento de coluna espinhal, possíveis deformidades e extensão de comprometimento articular; avaliação oftalmológica (acuidade visual e pressão intraocular, exame da córnea com lâmpada de fenda, eletrorretinografia, avaliação de campo visual); avaliação cardíaca (ecocardiograma para detecção de tamanho e função ventricular), avaliação auditiva, avaliação respiratória, estudo do sono (polissonografia), imagens cerebrais (ressonância magnética cerebral preferencialmente), envolvimento de nervos periféricos e avaliação do desenvolvimento neurológico, desenvolvimento cognitivo e desenvolvimento motor (CLARKE, 2016). Como os primeiros sinais clínicos são inespecíficos, como hérnias, infecções de vias aéreas superiores, a detecção precoce é difícil quando feito somente com critérios clínicos (BECK, 2011).

A partir da suspeita clínica, ou eventualmente em locais onde existam testes de triagem para a MPS I, prossegue-se para o diagnóstico bioquímico, através da identificação do aumento da excreção urinária dos GAGs dermatan sulfato (DS) e heparan sulfato (HS); e então segue-se com a medida da atividade da enzima alfa-L-iduronidase (SAUDUBRAY; OGIER DE BAULNY; CHARPENTIER, 2012). A maioria dos indivíduos com MPS I não tem qualquer atividade enzimática detectada, o que em muitos casos torna o diagnóstico por análise enzimática suficiente (CLARKE, 2016).

No entanto, a confirmação diagnóstica é feita pela análise da atividade da alfa-L-iduronidase em leucócitos em conjunto com o sequenciamento do gene *IDUA*, (OUSSOREN *et al.*, 2013) com a identificação das variantes patogênicas bialélicas no gene *IDUA*. A análise por sequenciamento detecta 95-97% das variantes patogênicas do gene *IDUA* (CLARKE, 2016).

Aproximadamente 100 mutações foram identificadas no gene *IDUA*. Dentre essas, as chamadas de mutações nulas, Trp402Ter e Gln70Ter são associados à forma grave de MPS I (Hurler). Ambos os alelos são associados à proteína *IDUA* indetectável. Outras duas mutações comuns (Arg89Gln e Arg89Trp) têm sido encontradas em pacientes com fenótipo atenuado. (GIUGLIANI *et al.*, 2010). A frequência relativa das mutações consideradas mais prevalentes tem comportamento diferente nos pacientes brasileiros, possivelmente devido a grandes miscigenações na população brasileira, o que gera implicações nos protocolos de análises moleculares a serem usados no Brasil (GIUGLIANI *et al.*, 2010).

Apesar de testes moleculares determinarem o genótipo, os testes clínicos e laboratoriais não detectam as pequenas variações nas atividades enzimáticas residuais, tornando impossível prever a gravidade da doença (GIUGLIANI *et al.*, 2010). Também ocorre que, se a análise de mutação do gene *IDUA* revela mutações novas sem efeitos na função da proteína do gene *IDUA*, o fenótipo não pode ser previsto e a seleção do tratamento mais indicado é prejudicada.

Assim, novas ferramentas para o diagnóstico ainda são necessárias. Baseado na suposição de que diferenças na severidade do fenótipo de MPS I resulta na diferença da atividade residual da alfa-L-iduronidase (BUNGE *et al.*, 1998; YOGALINGAM *et al.*, 2004), a determinação acurada da atividade residual da alfa-L-iduronidase (OUSSOREN *et al.*, 2013) auxilia como ferramenta na determinação do subtipo clínico da MPS I. Portanto, a avaliação clínica precisa, com a determinação de fatores como idade de início dos sintomas, as características clínicas específicas e a presença de duas mutações nulas são importantes para

classificação mais precisa da MPS I (GIUGLIANI *et al.*, 2010). Cabe ressaltar que a análise molecular não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), e que a análise enzimática está disponível para todo o Brasil através da Rede MPS Brasil, cujo centro coordenador está localizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

## 2.6. TRATAMENTO

O primeiro tratamento a mostrar benefício para as mucopolissacaridose foi o TCTH (HOBBS *et al.*, 1981). A substituição das células do paciente pelas células do doador, com elevada atividade enzimática é geralmente seguida pela diminuição no valor dos GAGs urinários, redução do volume de fígado e baço, e melhora na capacidade respiratória e nos parâmetros cardíacos para alguns tipos de MPS (principalmente MPS I e MPS VI).(GIUGLIANI, 2012). Atualmente estudos demonstram que o uso de TCTH para MPS II também traz benefícios, como no relato de caso de paciente com MPS II transplantado no Brasil (BARTH *et al.*, 2017), e como no recente estudo avaliando a implementação de um protocolo internacional para TCTH em pacientes com MPS (ALDENHOVEN *et al.*, 2015a), somado à revisão sistemática que incluiu resultados sobre TCTH em pacientes com MPS II (BRADLEY; HADDOW; PALOMAKI, 2017). Também há relatos de caso de TCTH bem-sucedido em pacientes com MPS IV (TOMATSU *et al.*, 2015; YABE *et al.*, 2016) e com MPS VII.

No caso da MPS I, os tratamentos disponíveis são a Terapia de Reposição Enzimática e o TCTH (CLARKE, 2016; GIUGLIANI *et al.*, 2010). O TCTH é utilizado em pacientes com MPS I forma grave (ou Síndrome de Hurler) com o objetivo de corrigir a deficiência da atividade enzimática (GIUGLIANI *et al.*, 2010). O TCTH foi proposto como tratamento para

leucoencefalopatas na década de 80, baseado na suposição de que os macrófagos transplantados migram através da barreira hematoencefálica e se diferenciam em micróglia que irá substituir ou manter a micróglia nativa com a enzima funcional através da correção cruzada (KRALL *et al.*, 1994). Desde então o TCTH é o tratamento de escolha para doenças lisossomais de depósito com comprometimento neurológico que afete o sistema nervoso central, como a Síndrome de Hurler (PETERS; SHAPIRO; KRIVIT, 1998; DE RU *et al.*, 2011).

A indicação principal do TCTH em MPS I é que, quando realizado antes de 2 anos de idade, as células doadas podem migrar para o sistema nervoso central e produzir alguma enzima localmente, prevenindo o déficit cognitivo (PRASAD; KURTZBERG, 2010). Assim, é consenso em toda literatura que o TCTH deve ser realizado o mais precoce possível, antes que a regressão neurológica comece (GRIGULL *et al.*, 2005; GUFFON *et al.*, 1998; PETERS; SHAPIRO; KRIVIT, 1998; PETERS; STEWARD, 2003; SOUILLET *et al.*, 2003; VELLODI *et al.*, 1999; WHITLEY *et al.*, 1993). O TCTH para MPS IH está indicado para pacientes com a idade menor de dois anos e com QI (quociente de inteligência) maior que 70 (MUENZER; WRAITH; CLARKE, 2009), ou antes de dois anos e seis meses (ALDENHOVEN; BOELEN; DE KONING, 2008; GIUGLIANI, 2012; MUENZER; WRAITH; CLARKE, 2009; POE; CHAGNON; ESCOLAR, 2014; DE RU *et al.*, 2011), pois foi demonstrado que o TCTH evita o deterioramento cognitivo quando realizado precocemente (ALDENHOVEN *et al.*, 2015a; MUENZER, 2014). No entanto, o estado neurocognitivo antes da realização do TCTH pode ser de difícil avaliação, especialmente em pacientes jovens ou quando há perda auditiva associada.

Mas, ainda assim, o TCTH deve ser indicado antes dos dois anos de idade nesses pacientes que apresentam fenótipo levemente intermediário. Portanto, é importante tomar a decisão de fazer o transplante com base na avaliação de cada paciente individualmente



(ALDENHOVEN *et al.*, 2008). No entanto, a aplicabilidade de tais testes cognitivos e o acesso a esses testes é muito baixo em países como o Brasil. Assim, são raros os pacientes que contam com esse teste em sua avaliação pré TCTH no Brasil. Em estudo recente foi demonstrado que o resultado do TCTH é melhor se for realizado antes dos nove meses de idade nos pacientes MPS IH (POE; CHAGNON; ESCOLAR, 2014).

Já a hepatoesplenomegalia e a obstrução de vias aéreas superiores incluindo a apnéia obstrutiva do sono podem se resolver em alguns meses após o TCTH (MALONE *et al.*, 1988). Observam-se melhora nas dismorfias faciais com a redução do aspecto grosseiro, melhora do crescimento, dos níveis de GAGs na urina (podem chegar a níveis normais ou quase normais). As anormalidades retinianas com frequência persistem, mas a opacidade corneana estabiliza e até regride, e a pressão intraocular normaliza (PETERS; STEWARD, 2003). A insuficiência cardíaca e a taquiarritmia, podem ser corrigidas após 1 ano do TCTH bem-sucedido; e as melhoras na função da contratilidade miocárdica e na patência da artéria coronária têm sido documentadas em até mais de 14 anos após o TCTH. As deformidades das válvulas cardíacas, entretanto, parecem ser resistentes ao TCTH e frequentemente progridem. (BRAUNLIN *et al.*, 2001, 2003; PETERS; SHAPIRO; KRIVIT, 1998; PETERS; STEWARD, 2003).

As anormalidades esqueléticas não respondem ao TCTH, e muitos pacientes com a Síndrome de Hurler com boa “pega” necessitam múltiplas intervenções ortopédicas (PETERS; STEWARD, 2003; WEISSTEIN *et al.*, 2004). Contudo, os pacientes com Síndrome de Hurler com boa pega podem apresentar melhora progressiva do grau de displasia do odontóide (HITE; PETERS; KRIVIT, 2000). Apesar do TCTH ser o tratamento de escolha para MPS IH e ter alterado drasticamente a história da evolução natural da doença evitando o declínio cognitivo, as manifestações esqueléticas seguem progressivas (ALDENHOVEN *et al.*, 2015a; FIELD *et al.*, 1994; SOUILLET *et al.*, 2003; TANDON *et al.*, 1996). Em estudo muito recente, no entanto, o TCTH bem-sucedido resultou em estabilização e até melhora da mobilidade

articular de cotovelos, quadris e joelhos nos pacientes MPS IH transplantado. Correção parcial da hipoplasia do odontóide e prevenção da estenose crânio-cervical progressiva também foi observada. Mas a cifose toraco-lombar, a escoliose, a displasia de quadril e o geno valgo seguiram com progressiva piora (SCHMIDT *et al.*, 2016).

Ao observar melhoras na audição, mobilidade articular, função respiratória, função cardíaca, e a resolução da hidrocefalia comunicante após um TCTH bem-sucedido, percebe-se que o progresso da função intelectual possa ser beneficiado indiretamente, mesmo que não ocorra recuperação das lesões já instalados no sistema nervoso central (NEUFELD; MUENZER, 2001). O TCTH melhora a audição em 30-40% nessas crianças, mas não reverte as alterações neurossensoriais nem de condução profundas já instaladas (KRIVIT *et al.*, 1995). Em resumo, o TCTH feito em menores de 2 anos de idade com Síndrome de Hurler, se realizado em doadores não relacionados, demonstra melhora no desenvolvimento neurológico, no crescimento, no déficit auditivo, atenua as dismorfias, evita ou reduz a hepatoesplenomegalia, altera a história natural dos sintomas cardíacos e respiratórios e prolonga a expectativa de vida (POE *et al.*, 2014; WRAITH *et al.*, 2004).

Quanto as características dos transplantes de células tronco hematopoiéticas, tanto nos de doadores relacionados quanto de não relacionados a dificuldade de atingir a pega completado enxerto tem sido um fator contribuinte significativo para a morbidade e mortalidade. A preparação pré transplante deve ser suficientemente imunossupressiva e micolablativa para otimizar o sucesso da pega do enxerto (PETERS; SHAPIRO; KRIVIT, 1998). O sucesso do TCTH nos últimos anos tem aumentado, mas os riscos ainda são significativos; a mortalidade reportada em estudo recente, grande de análise retrospectiva foi de 15%, com uma taxa de sobrevida com pega do enxerto de 56% (BOELENS *et al.*, 2007).

Apesar de o TCTH já ter sido associado a elevada morbidade e mortalidade, atualmente muitos estudos mostram que o TCTH pode, de fato, mudar a história natural da doença,

umentando expectativa de vida e melhorando muitas das manifestações sistêmicas, com aumento da taxa de sobrevida acima de 90% (GIUGLIANI *et al.*, 2010). Considerando que a mortalidade relacionada ao transplante reduziu em 10% e a taxa de resposta tem aumentado substancialmente nos últimos anos, (BOELENS *et al.*, 2010) o risco do transplante deve ser considerado frente a certeza de que a história natural da doença vai levar ao comprometimento neurológico grave e até à morte após alguns anos do início da doença (SAUTE *et al.*, 2016). Melhores técnicas de compatibilidade entre os tecidos, melhoras na profilaxia da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), e regimes de condicionamento mais direcionados tem melhorado a sobrevida e a diminuição da morbidade relacionada ao transplante (PRASAD; KURTZBERG, 2010). A compatibilidade de um doador para a realização do TCTH também é fundamental, contribuindo para reduzir os efeitos potencialmente graves do transplante. No entanto, o tempo elevado na busca por doador compatível pode contribuir negativamente no desfecho do TCTH, retardando a idade de realização do transplante (SUAREZ-GUERRERO *et al.*, 2016).

A mortalidade associada ao TCTH de células de cordão umbilical ainda é considerável; recente análise de fator de risco de transplante de sangue de cordão entre 93 pacientes com Síndrome de Hurler reportou taxa de sobrevida de 3 anos de 77% desses pacientes. O risco é similar para pacientes com outras MPS que são submetidos TCTH (PRASAD; KURTZBERG, 2010). O uso das células tronco de cordão umbilical, já se mostrou comprovadamente seguro e efetivo e está mais prontamente disponível do que a medula óssea, requer uma compatibilidade de HLA menos restrita do que para as de medula óssea. (STABA *et al.*, 2004). É sabido que o desfecho do TCTH está significativamente relacionado com o tempo decorrente entre a realização do diagnóstico da MPS I e o aparecimento dos primeiros sintomas da doença, e conseqüentemente com a idade do paciente no momento do TCTH (WRAITH *et al.*, 2004).

Nesse sentido, o uso de células tronco de cordão, por estar mais prontamente disponível (STABA *et al.*, 2004), pode auxiliar na redução do tempo entre diagnóstico e TCTH.

O maior avanço no tratamento para as mucopolissacaridoses foi a terapia de reposição enzimática, para MPS I (WRAITH *et al.*, 2004), para MPS VI (HARMATZ *et al.*, 2008), para MPS II (MUENZER *et al.*, 2006) e para MPS IV-A (HENDRIKSZ *et al.*, 2014). A TRE foi aprovada para uso clínico para MPS I em 2003. Os ensaios clínicos com a reposição da enzima alfa-L-iduronidase mostraram melhora em parâmetros pulmonares funcionais e viscerais (GIUGLIANI *et al.*, 2010), e se comprovaram seguros e efetivos nesses pacientes, abrangendo diferentes idades e as diferentes formas de gravidade da doença (MUENZER, 2014). A TRE reduz os GAGs urinários, a visceromegalia, melhora a mobilidade articular e a função respiratória e aumenta a velocidade de crescimento (WRAITH *et al.*, 2004). A TRE, no entanto, não reduz a opacidade corneana, praticamente não altera a doença óssea, e tem pouco benefício na melhora da lesão nas válvulas cardíacas. Mesmo administrada por via intravenosa, não cruza a barreira hematoencefálica, não evitando a compressão medular nem o declínio cognitivo, presentes principalmente nas formas graves de MPS I (WRAITH *et al.*, 2004), não prevenindo a grave deterioração neurológica cognitiva dos pacientes com Síndrome de Hurler (MUENZER, 2014).

Estudos recentes com altas doses de reposição da enzima alfa-L-iduronidase mostraram redução no acúmulo de GAGs nos lisossomos em cérebro de cachorros com MPS I. Contudo, esses estudos ainda não foram realizados em seres humanos (MUENZER, 2014).

Em 2011, um Consenso Europeu foi organizado para definir condutas sobre os dois tratamentos disponíveis: TRE e TCTH. As conclusões foram de que o TCTH é o tratamento de escolha para MPS I forma grave se diagnosticado antes de 2 anos e 6 meses de idade; e que pacientes com fenótipo intermediário de MPS I podem ser considerados elegíveis ao TCTH se houver doador compatível. A eficácia do TCTH nos pacientes com a forma intermediária

não foi comprovada. Todos os pacientes com MPS I (transplantados, não transplantados ou nos quais o transplante não foi bem-sucedido) se beneficiam da TRE. Concluiu-se que o tratamento com TRE deve ser iniciado tão logo o diagnóstico seja realizado, o que pode beneficiar muito os pacientes com MPS I submetidos à TCTH (DE RU *et al.*, 2011). É necessário enfatizar que tanto a terapia de reposição enzimática quanto o TCTH não levam à cura completa, mas trazem benefícios mensuráveis e substanciais na vida desses pacientes (CLARKE *et al.*, 2009; HARMATZ *et al.*, 2008; MUENZER *et al.*, 2011).

### 3. JUSTIFICATIVA

A MPS I é uma doença com fisiopatologia bem conhecida e para a qual existe tratamento específico, desde que realizado precocemente. Contudo, a definição dos pacientes com fenótipo compatível com a indicação do TCTH, o tempo decorrente entre o diagnóstico e o transplante, a idade do paciente no momento do TCTH, e o acesso ao acompanhamento e tratamento clínico durante e após o TCTH são fatores que ainda necessitam ser melhor entendidos e esclarecidos (GIUGLIANI *et al.*, 2010). A avaliação de risco-benefício para TCTH é dificultada, pois no início da doença é difícil identificar quais pacientes vão desenvolver a forma grave. Assim, apesar de a experiência internacional demonstrar que os benefícios potenciais para TCTH são superiores àqueles oferecidos pela TRE, caso realizado antes dos dois anos de idade, no Brasil o TCTH ainda é oferecido e realizado em condições muito limitadas, o que nos leva a buscar uma mudança nessa realidade (GIUGLIANI *et al.* 2010). No Brasil há uma escassez de dados epidemiológicos. Um dos poucos estudos existentes sobre MPS I envolvendo nossa realidade é um estudo de história natural da MPS I (BECK *et al.*, 2014). De acordo com esse estudo, sabe-se que há maior proporção de MPS I H na Europa do que na América Latina, e além das variações geográficas, há diferenças nas frequências para as mutações descritas no Brasil. Com base na avaliação das similaridades na idade de início dos sintomas, do diagnóstico, início do tratamento, esse mesmo estudo sugere que os fenótipos que foram classificados como indeterminados poderiam ser a forma grave de MPS I (Hurler) (BECK *et al.*, 2014). Portanto, a caracterização dos principais fatores relacionados aos transplantes realizados em pacientes com MPS I no Brasil pode identificar e apontar quais são os aspectos a serem aprimorados relacionados ao TCTH para atingir melhor resultado no transplante para os pacientes com MPS I.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO GERAL**

Revisar e descrever as etapas envolvidas na indicação, realização e seguimento dos pacientes com MPS I submetidos a TCTH no Brasil, e avaliar seus resultados.

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

4.2.1. Caracterização clínica e laboratorial dos pacientes com MPS I submetidos a TCTH;

4.2.2. Caracterização do TCTH quanto à fonte e doador, condicionamento, enxertia e complicações.

4.2.3. Verificar o desfecho do TCTH nos pacientes com MPS I submetidos a esse tratamento.

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1. DELINEAMENTO**

Estudo transversal retrospectivo, realizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com a participação dos centros colaboradores, abrangendo período de 1990-2018. Os centros colaboradores incluídos são aqueles que tiveram pacientes com MPS I submetidos a TCTH no Brasil.

### **5.2. AMOSTRA**

Foram incluídos neste estudo 8 pacientes brasileiros com diagnóstico de MPS I submetidos a TCTH, totalizando os pacientes que são do nosso conhecimento. Todos os pacientes incluídos tiveram diagnóstico confirmado por análises bioquímicas e moleculares.

### **5.3. COLETA DE DADOS**

Os dados dos pacientes com MPS I transplantados no Brasil foram obtidos com os pesquisadores dos centros dos transplantes. As variáveis principais avaliadas foram: sexo, local de realização do transplante, idade ao diagnóstico, mutação encontrada, tipo de doador obtido, realização de TRE, idade ao transplante, desfecho pós TCTH. Os dados foram comparados com os disponíveis na literatura internacional.

### **5.4. ASPECTOS ESTATÍSTICOS**

Análise estatística descritiva incluindo média, mediana, desvio padrão.



## **5.5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

O tamanho reduzido da população em estudo, por se tratar de uma doença rara, e a dificuldade de acesso aos dados completos dos pacientes, pois os transplantes foram realizados em centros diferentes de onde pacientes eram acompanhados. Também foi um fator importante a ser considerado a presença de um paciente muito mais antigo do que todos os demais, pois na época em que foi diagnosticado não havia as mesmas terapias e recursos disponíveis para os demais pacientes da amostra.

## **5.6. QUESTÕES ÉTICAS**

O estudo foi submetido ao CEP-HCPA e está em apreciação. Serão cumpridos os preceitos determinados pela resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## 6. RESULTADOS

**Tabela 8 - Caracterização Clínica da amostra**

	MPS IH-1	MPS IH-2	MPS IH-3	MPS IH-4	MPS IH-5	MPS IH-6	MPS IH-7	MPS IH-8
<b>Data de nascimento</b>	15/11/1980	01/09/2008	14/06/2010	16/01/2011	29/03/2012	17/04/2013	13/07/2013	15/01/2015
<b>Sexo</b>	F	F	M	M	F	M	F	M
<b>Genótipo</b>	p.Ala327Pro/ p.Arg383His	p.Trp402Ter*	p.Trp402Ter*	p.Trp402Ter*	p.Trp402Ter*	p.Trp402Ter*	p.Trp402Ter*	p.Trp402Ter*
<b>GAGs no diagnóstico<sup>a</sup></b>	ND	156	1008	640	1291	357	ND	834
<b>Atividade alfa-iduronidase no diagnóstico<sup>**</sup></b>	0,2	0,2	0,03***	1,1	ND	2,4	0,11	1,4
<b>Idade do diagnóstico</b>	10 anos	8 meses	1 mês	11 meses	1 ano	1 ano 10 meses	3 meses	11 meses
<b>Idade no(s) TCTH(s)</b>	17 anos	2 anos 9 meses	1° 2 anos 3 meses 2° 2 anos 4 meses	1° 1 ano 10 meses 2° 2 anos 9 meses	2 anos	2 anos 4 meses	1° 8 meses 2° 11 meses 3° 13 meses	1 ano 4 meses
<b>Ano do(s) TCTH(s)</b>	1997	2011	1° 2012 2° 2012	1°: 2013 2°: 2013	2014	2015	2014	2016
<b>Tempo entre diagnóstico e primeiro TCTH</b>	7 anos	1 e 1 mês	2 anos 2 meses	11 meses	1 ano	6 meses	5 meses	5 meses
<b>Características do doador (HLA)</b>	NA	Idêntico	1° 5/6 <sup>4</sup> 2° idêntico	Idêntico	Idêntico	Idêntico	1° 5/6 <sup>4</sup> 2° 5/6 <sup>4</sup> 3° idêntico	Idêntico
<b>Tipo do doador</b>	Relacionado <sup>1</sup>	Não relacionado	1° Não relacionado 2° Relacionado <sup>2</sup>	Não relacionado	Não relacionado	Não relacionado	1° Não relacionado 2° Não relacionado 3° Não relacionado	Não relacionado
<b>Regime de condicionamento</b>	ND	Bu, Cy	1° Bu, Cy, ATG 2° Cy, Flu, TBI	1° Bu, Cy 2° Bu, CSA, Flu	ND	Bu, Flu, ATG	1° ATG, Bu, Flu 2° ATG, Bu, Cy 3° Cy, Flu, TB	Bu, Flu
<b>TRE pré-TCTH</b>	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

ND: não disponível; \*: genótipo homocigoto para a mutação; <sup>a</sup>: mcg/mg creatinina; \*\*: nmoles/h/mg proteína (valores de referência: <6m:133-460, <1a:133-274, <2a:79-256, <3a:68-186, <5a:67-124, <7a:53-115, <9a:44-106, <14a:26-97, <18a:13-59, >18a:13-45 nmoles/h/mg proteína/ leucócitos);\*\*\*: nmol/h/ml (plasma, 6,8-13,7); TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; HLA: antígeno leucocitário humano; <sup>1</sup>: irmã; <sup>2</sup>: mãe; NA: não se aplica; <sup>4</sup>:cordão.

Continuação da Tabela 8 - Caracterização Clínica da amostra

	MPS IH-1	MPS IH-2	MPS IH-3	MPS IH-4	MPS IH-5	MPS IH-6	MPS IH-7	MPS IH-8
<b>Tempo de TRE pré-TCTH</b>	NA	1 ano e 7 meses	1° 2 anos 2° ND	1° 4 meses 2° 3 meses	8 meses	2 meses	1° 3 meses 2° 1 mês 3° 1 mês	ND
<b>Profilaxia para DECH<sup>4</sup></b>	ND	ATG, MTX, CSA	1° CSA, SOL 2° Cy, CSA, MM	1° CSA, ATG, MTX 2° CSA, ATG, MTX	ND	CSA, MTX	1° CSA, MPA 2° CSA, MPA 3° Cy, CSA, MM, G-CSG	ATG, MTX, CSA
<b>Fonte do enxerto</b>	Medula	Medula	1° Cordão <sup>3</sup> 2° Medula	Medula	Medula	Medula	1° Cordão 2° Cordão 3° Medula	Medula
<b>Último quimerismo/tempo do TCTH em dias</b>	ND	42%/ ND	1° 0%/30 dias 2° 100%/20 dias	1° 7%/10 meses	ND/ND	0%/48 dias	1° 0%/28 dias 2° 0%/34 dias 3° 100%/28 dias	100%/ 12 meses
<b>N° de dias até pega neutrofilica</b>	ND	21	1° 10 2° 16	1° 19 2° ND	ND	24	1° sem pega 2° 15 3° 16	18
<b>Desfecho agudo</b>	óbito	Favorável	Óbito	Óbito	ND	Perda enxertia	Favorável	Favorável
<b>Desfecho crônico</b>	óbito	Cognitivo com boa evolução. Doença esquelética e limitações físicas progredindo com piora.	óbito	óbito	Queda dos níveis enzimáticos em leucócitos, considerado abaixo do normal. A paciente está em programação de novo TMO.	Em projeto de pesquisa clínica.  Sem ganhos no desenvolvimento.	Cognitivo com boa evolução.  Doença esquelética progredindo.	Face menos grosseira;  ganho de marcos no desenvolvimento.
<b>Idade no óbito</b>	17 anos e 11 meses	NA	2 anos e 6 meses	2 anos e 11 meses	NA	NA	NA	NA
<b>Procedência (estado)</b>	RS	RS	SP	RS	SP	AC	RJ	SC
<b>Local do transplante</b>	HCPA	HCPA	Paraná (UFPR)	HCPA	ITACI <sup>5</sup> - SP	HCPA	Paraná (UFPR)	HCPA

ND: não disponível; TCTH: transplante de células-tronco hematopoieticas; HLA: antígeno leucocitário humano; <sup>3</sup>: Banco de sangue do cordão umbilical – Nova York; Bu: Bussulfan; Cy: Ciclofosfamida; ATG: Globulina anti-timocito; Flu: Fludarabina; TBI: Irradiação total corpo; CSA: Ciclosporina; MTX: Metotrexato; <sup>4</sup>: doença do enxerto versus hospedeiro; MM: Micofenolato de mofetila; SOL: Solumedrol; MPA: Metilprednisolona; NA: não se aplica; TMO: Transplante de medula óssea;<sup>5</sup>: Instituto de Tratamento do Câncer Infantil.

## 6.1. DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS

No Brasil, no período de dezenove anos (1997-2016), oito pacientes com MPS I foram tratados com TCTH no Brasil. Desses, quatro eram meninas e quatro, meninos. A maioria dos pacientes era procedente das regiões sul e sudeste do Brasil, e apenas um procedente da região norte. Todos os TCTHs foram realizados nas regiões sul e sudeste do Brasil.

Dos oito pacientes, sete eram homozigotos para a mutação p.Trp402Ter no gene *IDUA*, e somente no paciente MPS IH-1 foi identificada variante diferente dos demais pacientes (p.Ala327Pro/p.Arg383His). Esse paciente foi a óbito após o TCTH, porém, além da idade ao diagnóstico, idade ao TCTH ser bem maior do que todos os outros pacientes, é o paciente transplantado mais antigo encontrado, em 1997, catorze anos antes do primeiro transplantado dos demais sete pacientes.

A idade ao diagnóstico foi abaixo de dois anos para sete dos oito pacientes, com exceção do paciente que nasceu na década de 80 (MPS IH-1). A idade de diagnóstico mais precoce foi com um mês de vida (paciente MPS IH-3, que foi avaliado por médico geneticista logo ao nascer, pois seu irmão havia falecido com um ano e dez meses com a mesma doença). Considerando os sete pacientes diagnosticados antes dos dois anos de idade, a média de idade ao diagnóstico foi de dez meses. No entanto, se acrescentado paciente MPS IH-1, a idade média de diagnóstico se eleva para 1,95 anos. Três foram diagnosticados antes de um ano de idade (MPS IH-4, MPS IH-7, MPS IH-8), e desses apenas um faleceu (MPS IH-4), enquanto os outros dois (MPS IH-7, MPS IH-8) apresentaram desfecho favorável com pega do enxerto, e atualmente seguem sem deterioração neurológica.

A média de idade no primeiro TCTH foi de 3,8 anos analisando os oito pacientes do estudo. Contudo, quando se exclui a paciente que foi transplantada muito tardiamente (com 17 anos de idade em 1997), a média de idade no primeiro TCTH cai para 2 anos e 1 mês. O tempo

entre o diagnóstico e o primeiro transplante variou de 5 meses até 7 anos, mas excluindo o paciente MPS IH-1, a média variou de 5 meses a 2 anos e 2 meses (média de 11,1 meses/ sete dos oito pacientes; e média de 20 meses para os oito pacientes). MPS IH-1, MPS IH-3 e MPS IH-4 tiveram o tempo entre o diagnóstico e o primeiro transplante respectivamente de sete anos, dois anos e dois meses e de onze meses, e ambos evoluíram a óbito. Já os pacientes MPS IH-2, MPS IH-5, MPS IH-6 tiveram respectivamente o tempo de um ano e dez meses, um ano e seis meses entre diagnóstico e primeiro transplante, e todos esses pacientes tiveram desfecho desfavorável quanto à pega do transplante, mas não evoluíram a óbito. Somente três dos oito pacientes fizeram o primeiro TCTH antes de dois anos de idade. Sete dos oito pacientes foram transplantados entre 2011-2016, e somente um paciente foi transplantado na década de 90 (MPS IH-1), antes de haver terapia de reposição enzimática disponível no Brasil. Desses sete pacientes que fizeram o TCTH nos últimos dez anos, somente dois foram a óbito.

Já a idade no segundo TCTH variou de onze meses a dois anos e nove meses. A média de idade no segundo TCTH foi de 2 anos nos três pacientes submetidos a mais de um TCTH (MPS IH-3, MPS IH-4, MPS IH-7). Quanto ao número de TCTHs realizados, três dos oito pacientes fizeram dois ou mais TCTHs (MPS IH-3, MPS IH-4, MPS IH-7), dois dos oito pacientes fizeram dois TCTHs (MPS IH-3 e MPS IH-4), e somente um fez três TCTHs (MPS IH-7), com 13 meses da idade no terceiro TCTH.

Analisando a mortalidade associada ao TCTH, observa-se que três dos oito pacientes foram a óbito (MPS IH-1, MPS IH-3, MPS IH-4), e que dois desses três que faleceram fizeram dois ou mais TCTHs (MPS IH-3, MPS IH-4). O paciente MPS IH-1 foi o diagnosticado tardiamente, e transplantado muito tardiamente (MPS IH-1). O paciente (MPS IH-4) foi a óbito mesmo tendo realizado o 1º TCTH antes de dois anos de idade. Dois dos três pacientes que faleceram fizeram algum TCTH depois de dois anos e seis meses de idade: MPS IH-1 fez um TCTH após dois anos e seis meses; MPS IH-4 fez o 2º TCTH após os dois anos e seis meses de

idade. Dois dos três falecidos tiveram causas de morte relacionadas a complicações semelhantes após o TCTH: MPS IH-3 desenvolveu DECH 14 dias após o 2º TCTH e faleceu 57 dias após o 2º TCTH; e MPS IH-4 evoluiu para disfunção respiratória grave dois dias após o segundo TCTH, agravando o quadro com choque séptico e síndrome da angústia respiratória aguda, falecendo 38 dias após o 2º TCTH. Somente um paciente faleceu por DECH (MPS IH-3).

O único paciente com o dado disponível de ter evoluído para Doença do Enxerto Versus Hospedeiro, MPS IH-3, foi diagnosticado precocemente com um mês de vida, fez o primeiro TCTH com dois anos e três meses de idade, e o segundo TCTH com dois anos e quatro meses de idade (o segundo TCTH foi com doador relacionado, mãe do paciente). MPS IH-3 atingiu 100% de quimerismo e pega neutrofílica no 20º dia pós o segundo TCTH, mas evoluiu com DECH e faleceu no 27º dia após o segundo TCTH. O paciente MPS IH-4 desenvolveu insuficiência respiratória dois dias após o segundo TCTH, choque e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), o que traz a possibilidade de seu óbito poder estar relacionado à DECH, mas esse dado não foi encontrado nos registros de prontuários analisados.

Apenas seis dos oito pacientes receberam células tronco de doador relacionado (MPS IH-1, MPS IH-3). A fonte do enxerto é semelhante a todos oito pacientes, pois todos receberam células tronco de medula em algum TCTH. O primeiro TCTH realizado na maioria dos pacientes (seis dos oito) foi de células tronco de medula óssea. Apenas dois (MPS IH-3, MPs IH-7) receberam células tronco de cordão em algum TCTH, e ambos os que receberam células tronco de cordão fizeram mais de um TCTH. Os dois pacientes que receberam células tronco de cordão (MPS IH-3, MPs IH-7) necessitaram fazer pelo menos mais um TCTH com células tronco de medula. Um (MPS IH-3) desses dois pacientes que receberam células tronco de cordão em pelo menos um TCTH teve desfecho desfavorável (foi a óbito).

Quanto ao regime de condicionamento, dos seis pacientes dos quais se tem os dados do regime de condicionamento, todos receberam Bussulfan (MPs IH-2, MPS IH-3, MPs IH-4, MPs

IH-7, MPS IH-8). A metade deles receberam Bussulfam com Ciclofosfamida no regime de condicionamento do 1º ou do único TCTH. Três deles Bussulfam + Fludarabina ou Bussulfam + Fludarabina + Globulina anti timocito ou Bussulfam + Fludarabina + ciclosporina. Apenas dois dos seis pacientes receberam Fludarabina + ciclofosfamida + irradiação total do corpo (MPS IH-3 recebeu no 2º TCTH; MPS IH-7 recebeu no 3º TCTH). Os regimes de condicionamento tiveram pouca uniformidade entre si, mesmo dentre os mesmos centros de transplante. Quanto à profilaxia para DECH, todos os seis pacientes dos que se obtiveram os dados receberam ciclosporina em todos os regimes de profilaxia do enxerto versus hospedeiro. Quanto às demais medicações, foram variadas entre os diferentes centros, e entre diferentes TCTHs no mesmo centro.

O uso de TRE foi de 100% dentre os sete pacientes transplantados nos últimos oito anos. O único paciente que não fez TRE foi MPS IH-1, pois foi transplantado no ano em que não havia TRE ainda disponível no Brasil. Dois dos sete pacientes que fizeram TRE pré TCTH (MPS IH-3, MPS IH-4) foram a óbito. O tempo de TRE pré TCTH variou de dois meses a dois anos. Todos fizeram o TRE conforme tratamento recomendado, infusões semanais. Somente um paciente fez TRE até bem próximo do TCTH (11 dias antes do 2º TCTH, MPS IH-4).

Quanto ao quimerismo, três (MPS IH-3, MPS IH-7, MPS IH-8) dos sete pacientes com os dados de quimerismo disponíveis atingiram 100% de quimerismo. Dois (MPS IH-7, MPS IH-8) desses três que atingiram 100% de quimerismo seguem estáveis quanto ao desenvolvimento cognitivo. E percebe-se que um dos três pacientes que atingiu 100% de quimerismo foi a óbito (MPS IH-3). O paciente MPS IH-2 (único dos sete) que apresenta quimerismo misto, também não piorou do ponto de vista cognitivo. A variação no número de dias até a pega neutrofílica dos TCTHs que foram bem-sucedidos foi de 16-18 (MPs IH-3, MPs IH-8), mas desses, um deles foi a óbito 41 dias após a pega neutrofílica.

**Tabela 9 - Principais resultados da população estudada**

<b>Variável</b>	<b>Variação (n)</b>	<b>Média/Desvio padrão</b>	<b>Variação (n)</b>	<b>Média/Desvio padrão</b>
Pacientes avaliados	Todos da amostra	Todos da amostra	Todos, exceto: MPS IH-I	Todos, exceto: MPS IH-I
Idade do diagnóstico	0,08 - 10 (anos)	1,95 ± 3,29	1 - 22 (meses)	9,71 ± 6,87
GAGs no diagnóstico	156 - 1291	714,33 ± 419,05	156 - 1291	714,33 ± 419,05
Atividade alfa-iduronidase no diagnóstico	0,11 - 2,4	0,90 ± 0,91	0,11 - 2,4	1,04 ± 0,94
Idade no TCTH (anos)*	0,66 - 17	3,76 ± 5,38	0,66 - 2,75	1,87 ± 0,69
Tempo entre diagnóstico e primeiro transplante (meses)	5 - 84	20,25 ± 26,64	5 - 26	11,14 ± 7,38
Tempo de TRE pré-TCTH (meses)*	2 - 24	10 ± 9,27	2 - 24	10 ± 9,27
Nº de dias até pega neutrofílica*	10 - 24	17,83 ± 4,87	10 - 24	17,83 ± 4,87

\*: período do primeiro transplante



## 7. DISCUSSÃO

Nesse trabalho, foram revisados e descritos oito pacientes brasileiros com MPS I forma grave tratados com TCTH no Brasil. Desses oito pacientes, sete foram corretamente indicados ao TCTH, de acordo com seu diagnóstico clínico, bioquímico e molecular. Sete destes eram homocigotos para a mutação nula p.Trp402Ter, conforme dados da literatura da associação dessa variante com fenótipos graves de MPS (MATTE *et al.*, 2003). A frequência dessa variante na população brasileira está descrita com 37% de prevalência, e no mundo em até 70% (MATTE *et al.*, 2003).

Somente um paciente da amostra apresentou-se como heterocigoto composto com a mutação missense p.Ala327Pro/ p.Arg383His, ambas variantes com frequência alélica de 3,3% (MATTE *et al.*, 2003). No entanto, uma das variantes desse paciente, p.Arg383His, estava expressa em conjunto com p.Trp402Ter e mais nove variantes nas células de rato CHO-K1, resultando em baixos níveis de atividade da enzima  $\alpha$ -L-iduronidase em comparação a controles selvagens, o que confere consistência de que essas são variantes patogênicas no gene IDUA (MATTE *et al.*, 2003). Assim, pode-se concluir que o desfecho desfavorável desse paciente não foi relacionado à variante do gene IDUA encontrada, mas aos demais fatores como idade do diagnóstico, idade no transplante, que foram excessivamente tardios, e o fato de não ter realizado TRE. É necessário salientar que na década de 90, a terapia de reposição enzimática não era utilizada, e o único tratamento disponível era o TCTH.

Os oito pacientes dessa amostra tiveram grande variação de idade ao diagnóstico (de 1 a 10 anos); no entanto, excluindo dessa análise o paciente MPS IH, a média de idade ao diagnóstico foi de 10 meses, o que indica uma média abaixo da média mundial, conforme descrito em Beck *et al.*, 2014, que relata a média de idade ao diagnóstico de 12 meses no mundo, e de 20,4 meses para América Latina. Esse dado pode refletir a ampla diversidade entre

obtenção de diagnósticos para MPS I entre o Brasil e os diversos países da América Latina, sugerindo uma abordagem de busca das causas dessa divergência a fim de reduzir essa desigualdade e reduzir a idade ao diagnóstico em toda América Latina.

Quanto à idade ao TCTH, somente três pacientes fizeram o primeiro TCTH antes de dois anos de idade (GIUGLIANI *et al.*, 2010), três fizeram o primeiro TCTH antes de dois anos e meio de idade (MUENZER; WRAITH; CLARKE, 2009), e dois fizeram TCTH depois de 2 anos e 6 meses de idade. Portanto, relacionando a idade ao primeiro TCTH com os desfechos desfavoráveis obtidos nesses pacientes (óbito ou falha da pega do enxerto), pode-se inferir que devemos buscar a realização mais precoce do TCTH após obtido o diagnóstico nos pacientes brasileiros com MPS I forma grave. De maneira geral, a idade ao diagnóstico, a genotipagem e a indicação do TCTH para pacientes MPS I forma grave estão de acordo com o descrito na literatura (DE RU *et al.*, 2011), mas a idade de realização do TCTH ainda está acima do recomendado (GIUGLIANI, 2012; DE RU *et al.*, 2011).

Dois dos pacientes brasileiros que faleceram tiveram doença respiratória antes do retransplante. Conforme WANG *et al.*, 2016, a taxa de sobrevida foi menor nos pacientes com pneumonia pré TCTH para pacientes com MPS em geral (não houve diferença entre idades, doador, pega e regime de condicionamento entre os diferentes tipos de MPS) (WANG *et al.*, 2016).

Sobre a paciente transplantada tardiamente e que evoluiu a óbito após o TCTH já com dezessete anos de idade, cabe salientar que a taxa de sobrevida após TCTH aumentou muito quando se compara os pacientes transplantados antes de 2004 e após. Até 2004 a taxa de sobrevida com um ano e com oito anos era de 65% e 57% respectivamente (RODGERS *et al.*, 2017). Assim, quando MPS IH-I foi transplantado, além de ter sido um transplante tardio, na época em que foi realizado, a taxa de sobrevida era próxima de 50% a média e curto prazo (RODGERS *et al.*, 2017). Ao se observar as taxas de sobrevida após 2004, estas sobem para

84% e 81%, o que reforça que se pode buscar a melhora para pelo menos 80% na taxa de sobrevida dos pacientes brasileiros com MPS I submetidos a TCTH. Pode se observar que três dos sete pacientes transplantados após 2004 já apresentam sobrevida de sete anos e quatro meses (MPS IH-2, idade atual dez anos), três anos e oito meses (MPS IH-7, idade atual de quatro anos e nove meses) e de um ano e seis meses (MPS IH-8, idade atual de três anos).

Nos últimos 30 anos, mais de 500 TCTHs foram realizados para crianças com MPS IH no mundo todo (BOELENS *et al.*, 2010). E o primeiro consenso que uniu pediatras especialistas em doenças metabólicas e médicos especialistas em transplante de células tronco com experiência no tratamento de MPS I ocorreu recentemente, em 2011. (DE RU *et al.*, 2011). Em 2012, o regime de condicionamento com Bussulfan foi modificado, com a substituição da ciclofosfamida pela Fludarabina, por que estudos mostraram a eficácia similar com menor toxicidade usando a fludarabina (ALDENHOVEN *et al.*, 2015b). O grupo europeu de transplante de sangue e medula desenvolveu *guidelines* em 2015 para TCTH em pacientes com MPS, baseados em estudo de análise preditor europeu (ALDENHOVEN *et al.*, 2015b; BOELENS *et al.*, 2007). Sabe-se que a mortalidade relacionada ao transplante caiu consideravelmente, com taxas de sobrevivência excedendo 90%. A pega do enxerto melhorou na mesma proporção. *Guidelines* internacionais, que incluem o uso de células tronco de cordão como fonte celular, monitoramento da droga terapêutica com Bussulfan e intervalo curto entre o diagnóstico e o transplante, são as principais causas para a melhora nessas taxas (BOELENS *et al.*, 2009, 2010).

Nesse estudo no que se refere aos centros de realização dos transplantes, todos foram centros universitários de referência para esse procedimento. De acordo com as recomendações internacionais para TCTH, pode-se observar que células tronco de cordão, regime de condicionamento com Bussulfan já estão presentes nos pacientes brasileiros com MPS IH transplantados. Os seis pacientes dos quais se tem dados receberam Bussulfan como regime de

condicionamento em pelo menos algum transplante. Em comparação com o regime de condicionamento dos pacientes brasileiros, não houve uniformidade entre os regimes (somente um paciente recebeu Bussulfan com Fludarazina somente, MPS IH-8). Esse foi o paciente que apresentou melhor desfecho em menor tempo de pega neutrofílica, sem desenvolver complicações relacionadas ao transplante. Contudo, percebe-se que os regimes de condicionamento variaram muito nos mesmos centros, o que difere da recomendação da literatura disponível sobre TCTH e MPS I (BOELENS *et al.*, 2009, 2010). Essa diferença entre os protocolos de condicionamento sugere que a integração entre esses centros seja continuamente estimulada para talvez desenvolver um protocolo brasileiro de condicionamento para esses pacientes.

Quanto o tempo de pega neutrofílica, os pacientes brasileiros transplantados demonstraram tempo dentro do esperado na literatura de pega neutrofílica, que foi de 17 dias em média. Aldehoven *et al.*, 2015, estudo que avaliou a sobrevida e a pega do enxerto de dois centros europeus de excelência em MPS, registrou que o tempo médio de pega neutrofílica foi de 16,5 dias, muito semelhante ao tempo de pega dos pacientes brasileiros. Esse dado pode indicar que a técnica de preparo para o TCTH esteja semelhante entre os centros que realizaram os transplantes.

Sobre o tratamento disponível para MPS I, tanto o TCTH quanto a TRE, ainda estão associados a riscos à saúde, elevados custos financeiros e incertezas quanto à escolha de manejo ótimo adequado a cada subtipo fenotípico da MPS I (DE RU *et al.*, 2011). Essas dificuldades associadas ao TCTH motivam pesquisadores e profissionais envolvidos nessa área a usar recursos como trabalhos como esse para buscar maneiras de minimizar e sanar esses problemas, como buscar a inclusão dessa doença no teste de triagem neonatal, o que contribuirá para melhorar a segurança do TCTH e os desfechos uma vez que o transplante será realizado mais precocemente.

As melhoras descritas nos pacientes submetidos a TCTH são muitas, mas cabe ressaltar que os dados clínicos no efeito do tratamento tanto com TRE quanto com TCTH são aproximações vindas de ensaios clínicos, registros clínicos, registros de doenças raras, séries de casos e relatos de casos. Quando se avalia dados de ensaios clínicos em doenças raras, é importante reconhecer que um pequeno número de pacientes está disponível, que a heterogeneidade da expressão da doença e a curta duração da maioria dos ensaios limitam o tipo de análise que pode ser realizada (BUCKLEY, 2008).

Quanto à atividade da  $\alpha$ -L-iduronidase dos pacientes analisados, a média foi de baixíssima atividade para todos os pacientes, o que reforça que a indicação a pacientes com forma grave da MPS I foi bem conduzida. Em estudo que buscou a correlação entre genótipo e fenótipo para MPS I, a atividade residual da alfa-L-iduronidase foi medida em linhagens celulares de fibroblastos de cinco pacientes com Síndrome de Hurler, três com Hurler-Scheie e sete com Scheie. O máximo de atividade de 0,2 nmol/mg proteína/h a 37°C foi encontrado em três dos cinco pacientes com Síndrome de Hurler, que eram homozigotos para as mutações Gln70Ter, Trp402Ter e 134del12. A atividade muito baixa da enzima estava em concordância com o fato de essas mutações serem essencialmente alelos nulos (OUSSOREN *et al.*, 2013).

A correlação genótipo fenótipo para MPS tem sido usada clinicamente, bioquimicamente, e com marcadores moleculares (SCOTT, 1995; BUNGE *et al.*, 1998), mas esses estudos nem sempre são informativos o suficiente. A presença de variações polimórficas e as diferenças no background genético de cada paciente pode potencialmente complicar a predição do fenótipo clínico do paciente com MPS I (MATTE *et al.*, 2003).

Um dos desafios em diagnosticar e definir as formas graves e intermediárias na MPS I pode não ter sido evidenciado nesse trabalho, uma vez que os pacientes aqui descritos já estavam classificados em forma grave com base em bioquímica, fenótipo clínico e molecular. Mas o alerta para atenção à importância da correta classificação entre as formas intermediárias

e leve da MPS I segue para todos profissionais envolvidos com o cuidado desses pacientes, como citado no trabalho de BECK *et al.*, 2014, que descreveu um número elevado de pacientes previamente descritos com as formas intermediárias e leves, mas que ao serem avaliados para deficiência cognitiva apresentaram a prevalência de 31,3% de déficit cognitivo em formas intermediárias e de 9,4% em formas leves. Esse achado demonstra que a MPS I está em evolução, o que reitera essa classificação clínica fenotípica como mais subjetiva ainda. Também infere que esses pacientes possam ter sido classificados erroneamente como intermediários e leves enquanto eram na verdade graves e intermediários (BECK *et al.*, 2014).

Felizmente, em 24 de janeiro de 2018, foi liberada a portaria de nº8 que pela primeira vez autoriza o TCTH em pacientes com MPs I pelo sistema único de saúde (SUS). Muitos questionamentos ainda devem ser feitos para a avaliação dos TCTHs nos pacientes brasileiros a fim de melhorar o conhecimento, principalmente quanto as causas do atraso da idade da realização do transplante destes pacientes.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDENHOVEN, M. *et al.* Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. **Biol Blood Marrow Transplant**, New York, v. 21, n. 6, p. 1106-1109, June 2015a. Disponível em: <[https://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(15\)00118-4/pdf](https://www.bbmt.org/article/S1083-8791(15)00118-4/pdf)>. Acesso em: 04 Mar. 2017.
- \_\_\_\_\_. *et al.* Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. **Blood**, Washington, v. 125, n. 13, p. 2164-2173, March 2015b. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/125/13/2164.full.pdf>>. Acesso em: 11 Out. 2016.
- \_\_\_\_\_.; BOELENS, J.J.; DE KONING, T.J. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**, New York, v. 14, n. 5, p. 485-498 May 2008. Disponível em: <[https://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(08\)00052-9/pdf](https://www.bbmt.org/article/S1083-8791(08)00052-9/pdf)>. Acesso em: 25 Abr. 2016.
- BACH, G. *et al.* The defect in the Hurler and Scheie syndromes: deficiency of -L-iduronidase. **Proc Natl Acad Sci USA**, Washington, v. 69, n. 8, p. 2048-2051, July 1973. Disponível em: <<https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC433682&blobtype=pdf>>. Acesso em: 28 Fev. 2016.
- BALLABIO, A.; GIESELMANN, V. Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. **Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res**, Amsterdam, v. 1793, n. 4, p. 684-696 April 2009. Disponível em: <[https://ac.els-cdn.com/S0167488908004175/1-s2.0-S0167488908004175-main.pdf?\\_tid=a218ca68-f690-47c7-b855-cd8970f458c5&acdnat=1529797256\\_a7d88ea8a226cf3991ae0ed3ecad28d9](https://ac.els-cdn.com/S0167488908004175/1-s2.0-S0167488908004175-main.pdf?_tid=a218ca68-f690-47c7-b855-cd8970f458c5&acdnat=1529797256_a7d88ea8a226cf3991ae0ed3ecad28d9)>. Acesso em: 28 Fev. 2016.
- BARTH, A.L. *et al.* Early hematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe mucopolysaccharidosis II: A 7 years follow-up. **Mol. Genet Metab Rep**, New York, v. 12, p. 62-68, September 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470531/pdf/main.pdf>>. Acesso em: 09 Jan. 2018.
- BAY, L. (Coord.) Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. **Acrh Argent Pediatr**, Buenos Aires, v. 106, n. 4, p. 361-368, 2008. Disponível em: <<http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2008/v106n4a14.pdf>>. Acesso em: 24 Mar. 2016.
- BECK *et al.* The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I registry. **Genet Med**, New York, v. 16, n. 10, p. 759-765, October 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189384/pdf/gim201425a.pdf>>. Acesso em: 13 Jul. 2016.
- \_\_\_\_\_. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): clinical picture and treatment. **Curr Pharm Biotechnol**, Hilversum, v. 12, n. 6, p. 861-866, June 2011. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/73986/article>>. Acesso em: 07 Nov. 2016.

BEESLEY, C.E. *et al.* Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. **Hum Genet**, Berlin, v. 109, n. 5, p. 503-511, November 2001.

Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs004390100606>>. Acesso em: 13 Jul. 2016.

BEZPROZVANNY, I. Calcium signaling and neurodegenerative diseases. **Trends Mol Med**, Oxford, v. 15, n. 3, p. 89-100, March 2009. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226745/pdf/nihms334105.pdf>>. Acesso em: 13 Jul. 2017.

BOELENS, J.J. *et al.* Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, v. 57, n. 1, p. 123-145, February 2010. Disponível em:

<[https://www.pediatric.theclinics.com/article/S0031-3955\(09\)00167-9/pdf](https://www.pediatric.theclinics.com/article/S0031-3955(09)00167-9/pdf)>. Acesso em: 21 May. 2015.

\_\_\_\_\_. *et al.* Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. **Biol Blood Marrow Transplant**, Charlottesville, v. 15, n. 5, p. 618-625, May 2009. Disponível em: <[https://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(09\)00072-X/pdf](https://www.bbmt.org/article/S1083-8791(09)00072-X/pdf)>. Acesso em: 13 Dez. 2015.

\_\_\_\_\_. *et al.* Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. **Bone Marrow Transplant**, London, v. 40, n. 3, p. 225-233 August 2007. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1705718.pdf>>. Acesso em: 21 May. 2015.

BRADLEY, L.A.; HADDOW, H.R.M.; PALOMAKI, G.E., Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. **Genet Med**, Philadelphia, v. 19, n. 5, p. 1-15, May 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/gim201730>>. Acesso em: 19 Jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 109. **Procedimentos Laboratoriais para diagnóstico de Doenças Raras Associadas a Anomalias Congênitas na Tabela SUS**. Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 22, Brasília, Janeiro 2014. 44 p. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/DoencasRaras-EixosI-II-III-FINAL.pdf>>. Acesso em: 7 Ago, 2017.

BRAULKE, T.; BONIFACINO, J.S. Sorting of lysosomal proteins. **Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res**, Amsterdam, v. 1793, n. 4, p. 605-614, April 2009. Disponível em: <[https://ac.els-cdn.com/S0167488908003716/1-s2.0-S0167488908003716-main.pdf?\\_tid=f384f69f-63b3-4946-bc07-0b91a3883567&acdnat=1529799001\\_e116a6c5ac382ce14ee5229ccdbe97cd](https://ac.els-cdn.com/S0167488908003716/1-s2.0-S0167488908003716-main.pdf?_tid=f384f69f-63b3-4946-bc07-0b91a3883567&acdnat=1529799001_e116a6c5ac382ce14ee5229ccdbe97cd)>. Acesso em: 07 Out. 2015.



BRAUNLIN, E.A. *et al.* Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. **Am J Cardiol**, New York, v. 92, n. 7, p. 882-886, October 2003. Disponível em: <[https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(03\)00909-3/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(03)00909-3/fulltext)>. Acesso em: 22 Jan. 2015.

\_\_\_\_\_. *et al.* Coronary artery patency following long-term successful engraftment 14 years after bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. **Am J Cardiol**, New York, v. 88, n. 9, p. 1075–1077, November 2001. Disponível em: <[https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(01\)01999-3/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(01)01999-3/fulltext)>. Acesso em: 22 Jan. 2015.

BRUNI, S.; LAVERY, C.; BROOMFIELD, A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. **Mol Genet Metab Rep**, New York, v. 8, p. 67-73, September 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975775/pdf/main.pdf>>. Acesso em: 25 Mar. 2017.

BUCKLEY, B.M. Clinical trials of orphan medicines. **The Lancet**, London, v. 371, n. 9629, p. 2051-2055, June 2008. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(08\)60876-4.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(08)60876-4.pdf)>. Acesso em: 17 Jul. 2017.

BUNGE, S. *et al.* Genotype-phenotype correlations in mucopolysaccharidosis type I using enzyme kinetics, immunoquantification and in vitro turnover studies. **Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res**, Amsterdam, v. 1407, n. 3, p. 249-256, September 1998. Disponível em: <[https://ac.els-cdn.com/S0925443998000465/1-s2.0-S0925443998000465-main.pdf?\\_tid=5c6de6d7-450b-42dd-9f22-6640f66573bb&acdnat=1529806296\\_c2de456fcf2e240742ca0d7dcef71f29](https://ac.els-cdn.com/S0925443998000465/1-s2.0-S0925443998000465-main.pdf?_tid=5c6de6d7-450b-42dd-9f22-6640f66573bb&acdnat=1529806296_c2de456fcf2e240742ca0d7dcef71f29)>. Acesso em: 13 Ago. 2015.

\_\_\_\_\_. *et al.* Mucopolysaccharidosis type I: Identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common  $\alpha$ -L-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among european patients. **Hum Mol Genet**; Oxford, v. 3, n. 6, p. 861-866, June 1994. 0964-6906 (Print).

CHUDLEY, A.E.; CHAKRAVORTY, C. Genetic landmarks through philately: Luís Morquio 1867-1935. **Clin Genet**; Copenhagen, v. 62, n. 6, p. 438–439, December 2002. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1034/j.1399-0004.2002.620603.x>>. Acesso em: 25 Mar. 2017.

CLARKE, L.A. *et al.* Biomarkers for the mucopolysaccharidoses: discovery and clinical utility. **Mol Genet Metab**, Orlando, v. 106, n. 4, p. 395-402, August 2012. Disponível em: <[https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(12\)00192-8/fulltext](https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(12)00192-8/fulltext)>. Acesso em: 23 Ago. 2017.

\_\_\_\_\_. *et al.* Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of Mucopolysaccharidosis I. **Pediatrics**, Springfield, v. 123, n. 1, p. 229-240 January 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117887>>. Acesso em: 23 Ago. 2017.

\_\_\_\_\_. Mucopolysaccharidosis Type I. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., (ed). **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; p. 1993-2018. 2002 October 31 [updated 2016 February 11]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>>. Acesso em: 23 Ago. 2017.

CUNNINGHAM, R.C. A contribution to the genetics of gargoylism. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, London, v. 17, n. 3, p. 191-195, August 1954. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC503182/pdf/jnnpsyc00299-0029.pdf>>. Acesso em: 02 Dez. 2016.

D'ACO, K. *et al.* Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I registry. **Eur J Pediatr**, Berlin, v. 171, n. 6, p. 911-919, June 2012. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357468/pdf/431\\_2011\\_Article\\_1644.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357468/pdf/431_2011_Article_1644.pdf)>. Acesso em: 16 Jul. 2015.

DE RU, M.H. *et al.* Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. **Orphanet J Rare Dis**, London, v. 55, n. 6, August 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170181/pdf/1750-1172-6-55.pdf>>. Acesso em: 10 Jun, 2017.

EL HUSNY, A.S.; CALDATO, M.C.F. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. **Rev Para Med**, Belém, v. 20, n. 2, p. 41-45, June 2006. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpm/v20n2/v20n2a08.pdf>>. Acesso em: 26 Jan. 2016.

ETTRE, L.S.M.S. Tswett and the invention of chromatography. **LC GC Europe**, Chester, p. 223-231, September 2003. Disponível em: <[http://files.pharmtech.com/alfresco\\_images/pharma/2014/08/22/4c389281-51ae-48c6-94e5-c533cbbbd574/article-69718.pdf](http://files.pharmtech.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/4c389281-51ae-48c6-94e5-c533cbbbd574/article-69718.pdf)>. Acesso em: 27 Ago. 2016.

FIELD, R.E. *et al.* Bone-marrow transplantation in Hurler's syndrome. Effect on skeletal development. **J Bone Joint Surg Br**, London, v. 76, n. 6, p. 975-981, November 1994. Disponível em: <<https://online.boneandjoint.org.uk/doi/pdf/10.1302/0301-620x.76b6.7983131>>. Acesso em: 10 Jun. 2016.

FUTERMAN, A.H.; VAN MEER, G. The cell biology of lysosomal storage disorders. **Nat Rev Mol Cell Biol**, London, v. 5, n. 7, p. 554-565, July 2004. Disponível em: <[2.futerman2004pp554-65.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2230159/pdf/molmed00039-0012.pdf)>. Acesso em: 10 Jun. 2016.

GARROD, A.E. The incidence of Alkaptonuria : a study in chemical individuality. **Mol Med**, New Haven, v. 2, n. 3, p. 1616-1620, May 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2230159/pdf/molmed00039-0012.pdf>>. Acesso em: 24 Mar. 2017.

GATTI, R. *et al.* Mutations among Italian mucopolysaccharidosis type I patients. **J Inherit Metab Dis**, Lancaster, v. 20, n. 6, p. 803-806, November 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9427149>>. Acesso em: 24 Mar. 2017.

GIUGLIANI, R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. **Genet Mol Biol**, Ribeirão Preto, v. 35, n. 4 SUPPL., p. 924-931, December 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571427/pdf/gmb-35-924.pdf>>. Acesso em: 18 Mai. 2015.

\_\_\_\_\_. *et al.* Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. **Genet Mol Biol**, Ribeirão Preto, v. 33, n. 4, p. 589-604, November 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/gmb/v33n4/2010-050.pdf>>. Acesso em: 21 Jul. 2016.

GORT, L.; CHABÁS, A.; COLL, M.J. Analysis of five mutations in 20 mucopolysaccharidosis type 1 patients: high prevalence of the W402X mutation. **Hum Mutat**, New York, v. 11, n. 4, p. 332-333, 1998. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291098-1004%281998%2911%3A4%3C332%3A%3AAID-HUMU16%3E3.0.CO%3B2-P>>. Acesso em: 21 Jul. 2016.

GRIGULL, L. *et al.* Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler). **Bone Marrow Transplant**, London, v. 35, n. 3, p. 265-269, February 2005. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1704786.pdf>>. Acesso em: 29 Nov. 2015.

GUFFON, N. *et al.* Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. **J Pediatr**, Saint Louis, v. 133, n. 1, p. 119-125, July 1998. Disponível em: <[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(98\)70201-X/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(98)70201-X/fulltext)>. Acesso em: 29 Nov. 2015.

HARMATZ, P. *et al.* Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. **Mol Genet Metab**, Orlando, v. 94, n. 4, p. 469-475, August 2008. Disponível em: <[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(98\)70201-X/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(98)70201-X/fulltext)>. Acesso em: 29 Nov. 2015.

HENDRIKSZ, C.J. *et al.* Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. **J Inherit Metab Dis**, Lancaster, v. 37, n. 6, p. 979-990, November, 2014. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206772/pdf/10545\\_2014\\_Article\\_9715.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206772/pdf/10545_2014_Article_9715.pdf)>. Acesso em: 06 Out. 2016.

HITE, S.H.; PETERS, C.; KRIVIT, W. Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). **Pediatr Radiol**, Berlin, v. 30, n. 7, p. 464-470, July 2000. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs002470000210>>. Acesso em: 12 Jan. 2017.

HOBBS, J.R. *et al.* Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. **The Lancet**, v. 318, n. 8249, p. 709-712, October 1981. Disponível em: <[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673681910461?\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_origin=gateway&\\_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb.pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673681910461?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb.pdf)>. Acesso em: 06 Out. 2016.

HOFFMANN, G.F., ZSCHOCKE, J., NYHAN, W.L. (eds.), **Inherited Metabolic Diseases – A Clinical Approach**. 2. ed. Springer, Berlin, 2017. 605 p.

HUNTER, C. A rare disease in two brothers. **Proc R Soc Med**, London, v. 10, p. 104-116, March 1917. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2018097/pdf/procrsmed00727-0110.pdf>>. Acesso em: 17 Ago. 2017.

INTERFARMA - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Guia 2016 – Interfarma. Doenças raras**, São Paulo, p. 108-109. Página da web. Disponível em:  
<<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2016-interfarma1.pdf>> Acesso em: 10 de Abr. 2017.

KIELY, B.T. *et al.* Early disease progression of Hurler syndrome. **Orphanet J Rare Dis**, London, v. 12, n. 1, p. 1-10, February 2017. Disponível em:  
<<https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1750-1172-8-134>>. Acesso em: 08 Dez. 2017.

KRALL, W.J. *et al.* Cells expressing human glucocerebrosidase from a retroviral vector repopulate macrophages and central nervous system microglia after murine bone marrow transplantation. **Blood**, New York, v. 83, n. 9, p. 2737-2748, May 1994. Disponível em:  
<<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/83/9/2737.full.pdf>>. Acesso em: 25 Set. 2015.

KRIVIT, W.; PETERS, C; SHAPIRO, E.G. Bone Marrow Transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, meta chromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syn. **Curr Opin Neurol**, Philadelphia, v. 12, n. 2, p. 167-176, April 1999. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=10226749>>. Acesso em: 25 Set. 2015.

\_\_\_\_\_. *et al.* The future for treatment by bone marrow transplantation for adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, globoid cell leukodystrophy and Hurler syndrome. **J Inherit Metab Dis**, Lancaster, v. 18, n. 4, p. 398-412, 1995. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00710052>>. Acesso em: 25 Set. 2015.

LEROUX, S. *et al.* Syndrome de Hurler: Diagnostic et prise en charge précoces. **Archives de Pédiatrie**, Paris, v. 21, n. 5, p. 501-506, May 2014. Disponível em:  
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X14000803>>. Acesso em: 25 Set. 2015.

LI, P.; WOOD, T.; THOMPSON, J.N. Diversity of mutations and distribution of single nucleotide polymorphic alleles in the human  $\alpha$ -L-iduronidase (IDUA) gene. **Genet Med**, Baltimore, v. 4, n. 6, p. 420-426, November-December 2002. Disponível em:  
<<https://www.nature.com/articles/gim200267.pdf>>. Acesso em: 11 Dez. 2015.

LIN, H-Y. *et al.* High incidence of the cardiac variant of fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. **Circ Cardiovasc Genet**, Hagerstown, v. 2, n. 5,

p. 450-456, October 2009. Disponível em:

<<http://circgenetics.ahajournals.org/content/2/5/450.long>>. Acesso em: 25 Set. 2016.

MALONE, B.N. *et al.* Resolution of obstructive sleep apnea in Hurler syndrome after bone marrow transplantation. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, Amsterdam, v. 15, n. 1, p. 23-31, February 1988. Disponível em: <[https://www.ijporonline.com/article/0165-5876\(88\)90047-X/pdf](https://www.ijporonline.com/article/0165-5876(88)90047-X/pdf)>. Acesso em: 27 Out. 2016.

MARTINS, A.M. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. **São Paulo Med J**, São Paulo, v. 117, n. 6, p. 251-65, November 1999. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31801999000600006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31801999000600006&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 24 Jun 2016.

MATTE, U. *et al.* Identification and characterization of 13 new mutations in mucopolysaccharidosis type I patients. **Mol Genet Metabol**, Orlando, v. 78, n. 1, p. 37-43 Jan 2003. Disponível em: <[https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(02\)00200-7/fulltext](https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(02)00200-7/fulltext)>. Acesso em: 23 Ago 2015.

MCKUSICK, V.A. The nosology of the mucopolysaccharidoses. **Am J Med**, Philadelphia, v. 47, n. 5, p. 730-747, November 1969. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934369901673>>. Acesso em: 13 Mai 2015.

MEIKLE, P.J. *et al.* Prevalence of lysosomal storage disorders. **Jama**, Chicago, v. 281, n. 3, p. 249-254, January 1999. Disponível em:

<<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/188380>>. Acesso em: 15 Abr 2016.

MENÉNDEZ SAÍNZ, C.; ZALDÍVAR MUÑOZ, C.; GONZÁLEZ-QUEVEDO MONTEAGUDO, A. Errores innatos del metabolismo. Enfermedades lisosomales. **Rev Cubana Pediatr**, Havana, v. 74, n. 1, p. 68-76, 2002. Disponível em:

<[http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol74\\_1\\_02/PED09102.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol74_1_02/PED09102.pdf)>. Acesso em: 09 Jul 2016.

MENKES, J.H. **Tratado de Neuropediatria** - doenças autoimunes e pós-infecciosas. Manole, São Paulo, 2. ed., 1984. 683p.

MUENZER, J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. **Mol Genet Metab**, Orlando, v. 111, n. 2, p. 63-72, February 2014.

Disponível em: <[https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(13\)00418-6/pdf](https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(13)00418-6/pdf)>. Acesso em: 29 Abr 2017.

\_\_\_\_\_. *et al.* Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. **Genet Med**, Baltimore, v. 13, n. 2, p. 95-101, February 2011. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/gim9201119.pdf>>. Acesso em: 22 Jan 2017.

\_\_\_\_\_.; WRAITH, J.E.; CLARKE, L.A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. **Pediatrics**, Springfield, v. 123, n. 1, p. 19-29, January 2009. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/123/1/19>>. Acesso em: 02 Fev 2016.

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

August 2006. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/gim200682.pdf>>. Acesso em: 19 Nov 2017.

NEUFELD, E.F.; MUENZER, J. The mucopolysaccharidoses. In: Valle, David (ed.) **The metabolic & molecular bases of inherited disease**, The McGraw-Hill Companies, (s.l.), p. 3421-3452, 2001. Disponível em: <<https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&sectionid=62642135Chapter136>>. Acesso em: 15 Set. 2016.

OUSSOREN, E. *et al.* Residual  $\alpha$ -L-iduronidase activity in fibroblasts of mild to severe Mucopolysaccharidosis Type I patients. **Mol Genet Metab**, Orlando, v. 109, n. 4, p. 377-381, August 2013. Disponível em: <[https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(13\)00182-0/fulltext](https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(13)00182-0/fulltext)>. Acesso em: 14 Jul. 2016.

PASTORES, G.M. *et al.* The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. **Mol Genet Metab**, Orlando, v. 91, n. 1, p. 37-47, May 2007. Disponível em: <[https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(07\)00034-0/fulltext](https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(07)00034-0/fulltext)>. Acesso em: 22 Out. 2017.

PETERS, C.; STEWARD C. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. **Bone Marrow Transplant**, London, v. 31, n. 4, p. 229-239, February 2003. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1703839>>. Acesso em: 15 Ago, 2016.

\_\_\_\_\_.; SHAPIRO, E.G.; KRIVIT, W. Hurler syndrome: past, present, and future. **J Pediatr**, Saint Louis, v. 133, n. 1, p. 7-9, July 1998. Disponível em: <[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(98\)70170-2/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(98)70170-2/fulltext)>. Acesso em: 30 Out, 2016.

PINEDA, T. *et al.* Genotypic and bioinformatic evaluation of the alpha-L-iduronidase gene and protein in patients with mucopolysaccharidosis type I from Colombia, Ecuador and Peru. **Mol Genet Metab Rep**, New York, v. 1, n. 4, p. 468-473, October, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426914000664>>. Acesso em: 20 Abril, 2016.

PLATT, F.M.; BOLAND, B.; VAN DER SPOEL, A.C. The cell biology of disease: lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. **J Cell Biol**, New York, v. 199, n. 5, p. 723-734, November 2012. Disponível em: <<http://jcb.rupress.org/content/199/5/723.short>>. Acesso em: 10 Mar, 2016.

POE, M.D.; CHAGNON, S.L.; ESCOLAR, M.L. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. **Ann Neurol**, New York, v. 76, n. 5, p. 747-753, August 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.24246>>. Acesso em: 20 Mai, 2016.

POORTHUIS, B.J. *et al.* The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. **Hum Genet**, Berlin, v. 105, n. 1-2, p. 151-156, August 1999. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs004399900075>>. Acesso em: 17 Jun, 2016.

PRASAD, V.K.; KURTZBERG, J. Transplant outcomes in Mucopolysaccharidoses. **Semin Hematol**, New York, v. 47, n. 1, p. 59-69, January 2010. Disponível em: <[https://www.seminhematol.org/article/S0037-1963\(09\)00139-5/fulltext](https://www.seminhematol.org/article/S0037-1963(09)00139-5/fulltext)>. Acesso em: 30 Mar, 2017.

RAO, A.N. *et al.* Inborn errors of metabolism: Review and data from a tertiary care center. **Indian J Clin Biochem**, New Delhi, v. 24, n. 3, p. 215-222, July 2009. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3453314/pdf/12291\\_2009\\_Article\\_41.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3453314/pdf/12291_2009_Article_41.pdf)>. Acesso em: 15 Abril, 2017

REICHERT, R. *et al.* Neuroimaging findings in patients with Mucopolysaccharidosis: what you really need to know. **Radiographics**, Easton, v. 36, n. 5, p. 1448-1462, October 2016. Disponível em: <[https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2016150168?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2016150168?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)>. Acesso em: 12 Mar, 2017.

RODGERS, N.J. *et al.* Mortality after hematopoietic stem cell transplantation for severe mucopolysaccharidosis type I: the 30-year University of Minnesota experience. **J Inherit Metab Dis**, Lancaster, v. 40, n. 2, p. 271-280, March 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10545-016-0006-2>>. Acesso em: 13 Set, 2017.

SANDERSON, S. *et al.* The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. **Arch Dis Child**, London, v. 91, n. 11, p. 896-899, November 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2082934/pdf/896.pdf>>. Acesso em: 11 Abril, 2017.

SAUDUBRAY, J-M.; OGIER DE BAULNY, H.; CHARPENTIER, C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. In: Fernandes, J.; Saudubray, J-M.; Van den Berhe, G. (eds.) **Inborn Metabolic Diseases**, Springer, Berlin, p. 3-41, 2012. Disponível em: <[https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-662-04285-4\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-662-04285-4_1)>. Acesso em: 5 Mai, 2016.

SAUTE, J.A. *et al.* Neurological outcomes after hematopoietic stem cell transplantation for cerebral X-linked adrenoleukodystrophy, late onset metachromatic leukodystrophy and Hurler syndrome. **Arq Neuro-Psiquiatr**, São Paulo, v. 74, n. 12, p. 953-966, December 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2016001200953&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016001200953&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 25 Fev, 2016.

SCHMIDT, M. *et al.* Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. **Orphanet J Rare Dis**, London, v. 11, n. 1, p. 1-13, July 2016. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4938899/pdf/13023\\_2016\\_Article\\_470.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4938899/pdf/13023_2016_Article_470.pdf)>. Acesso em: 16 Mai, 2017.

SCHULTZ, M.L. *et al.* Clarifying lysosomal storage diseases. **Trends Neurosci**, Amsterdam, v. 34, n. 8, p. 401-410, August 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3153126/pdf/nihms303229.pdf>>. Acesso em: 13 Jan, 2016.

SOUILLET, G. *et al.* Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. **Bone Marrow Transplant**, London, v. 31, n. 12, p. 1105-1117, June 2003. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/1704105.pdf>>. Acesso em: 7 Jun, 2016.

SOUZA, C.N. de *et al.* Triagem urinária para erros inatos do metabolismo em crianças com atraso no desenvolvimento. **Rev Para Med**, Belém, v. 21, n. 2, p. 23-28, Junho 2007. Disponível em: <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-59072007000200005](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072007000200005)>. Acesso em: 3 Mar, 2017.

SPADA, M., *et al.* High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. **Am J Hum Genet**, Chicago, v. 79, n 1, p. 31-40 April 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1474133/pdf/AJHGv79p31.pdf>>. Acesso em: 30 Nov, 2015.

STABA, S.L. *et al.* Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. **N Engl J Med**, Boston, v. 350, n. 19, p. 1960-1969, May 2004. Disponível em: <[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa032613?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov&](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa032613?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov&)>. Acesso em: 18 Set, 2017.

SUAREZ-GUERRERO, J.L. *et al.* Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. **Rev Chil Pediatr**, Ñuñoa, Santiago, v. 87, n. 4, p. 295-304, July, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615002582>>. Acesso em: 24 Set, 2017.

TANDON, V. *et al.* Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). **J Bone Joint Surg Br**, London, v. 78, n. 6, p. 938-944, November 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8951011>>. Acesso em: 10 Jun 2015.

TOMATSU, S. *et al.* Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. **Drug Des Devel Ther**, Auckland, v 9, p. 1937-1953, April 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389814/pdf/dddt-9-1937.pdf>>. Acesso em: 15 Ago, 2017.

VELLODI, A. *et al.* Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. **J Inherit Metab Dis**, Lancaster, v. 22, n. 5, p. 638-648, June 1999. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1023/A:1005525931994>>. Acesso em: 30 Jun. 2015.

VESTERBERG, O. A short history of electrophoretic methods. **Electrophoresis**, Weinheim, v. 14, n. 1, p. 1243-1249, December 1993. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/elps.11501401188>>. Acesso em: 21 Mai. 2015.

VITNER, E.B.; PLATT, F.M.; FUTERMAN, A.H. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. **J Biol Chem**, Baltimore, v. 285, n. 27, p. 20423-20427, July 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2898325/pdf/zbc20423.pdf>>. Acesso em: 16 Mar. 2017.



WANG, J. *et al.* Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thirty-Four Pediatric Cases of Mucopolysaccharidosis – A Ten-Year Report from the China Children Transplant Group. **Biol Blood Marrow Transplant**, New York, v. 22, n. 11, p. 2104-2108, November 2016. Disponível em: <[https://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(16\)30290-7/pdf](https://www.bbmt.org/article/S1083-8791(16)30290-7/pdf)>. Acesso em: 28 Jan. 2017.

WHITLEY, C.B. *et al.* Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. **Am J Med Genet**, New York, v. 46, n. 2, p. 209-218, April 1993. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajmg.1320460222>>. Acesso em: 18 Dez. 2016.

WRAITH, J.E. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. **Expert Opin Pharmacother**, London, v. 6, n. 3, p. 489-506, March 2005. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1517/14656566.6.3.489?needAccess=true>>. Acesso em: 27 Nov. 2016.

\_\_\_\_\_. *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**, Saint Louis, v. 144, n. 5, p. 581-588, May 2004. Disponível em: <[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(04\)00091-5/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(04)00091-5/fulltext)>. Acesso em: 06 Fev. 2017.

YABE, H. *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for Morquio A syndrome. **Mol Genet Metab**, Orlando, v. 117, n. 2, p. 84-94, February 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719215300573>>. Acesso em: 15 Set. 2016.

YOGALINGAM, G. *et al.* Identification and molecular characterization of alpha-L-iduronidase mutations present in mucopolysaccharidosis type I patients undergoing enzyme replacement therapy. **Hum Mutat**, New York, v. 24, n. 3, p. 199-207, September 2004. Disponível em: <[https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(13\)00418-6/pdf](https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(13)00418-6/pdf)>. Acesso em: 29 Abr 2017.