

**DORNELLES, Alícia D.; PINTO, Louise L.C.; DE PAULA, Ana Carolina; STEINER, Carlos Eduardo; LOURENÇO, Charles M.; KIM, Chong A.; HOROVITZ, Dafne D.G.; RIBEIRO, Erlane M.; VALADARES, Eugênia R.; DE SOUZA, Isabel C.N.; SOBRINHO, Ruy P.O.; SCHWARTZ, Ida V.D.**  
Serviço de Genética Médica e Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Secretaria Estadual de Saúde, Rio Grande do Sul; Rede MPS Brasil. Porto Alegre – Brasil  
alidorneles@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica rara, causada pela deficiência da enzima alfa-iduronidase, com acúmulo progressivo dos glicosaminoglicanos. Os pacientes podem apresentar alterações esqueléticas, infecções respiratórias (IR) de repetição e comprometimento do sistema nervoso central e periférico. Há poucos estudos na literatura sobre sua história natural.

## OBJETIVO

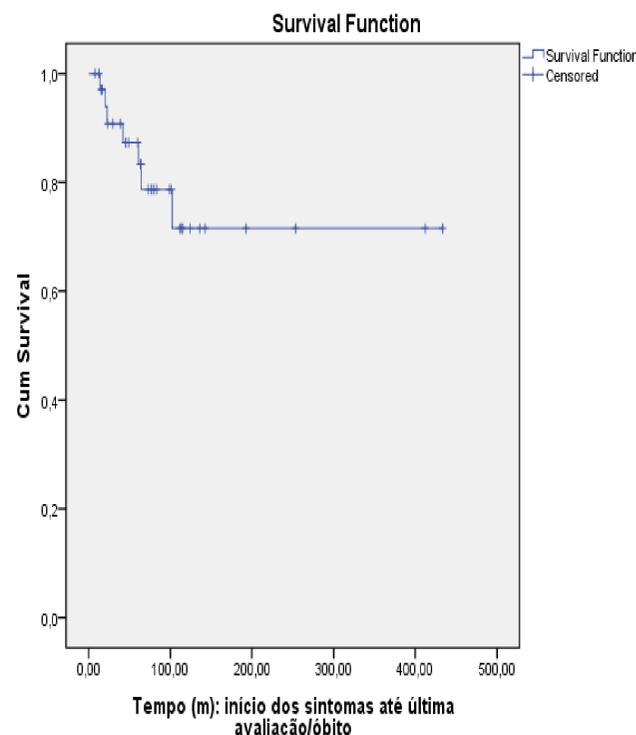
Caracterizar a história natural de uma amostra de pacientes brasileiros com MPS I.

## MÉTODOS / PACIENTES

Estudo retrospectivo, longitudinal. Foram coletados dados de pacientes investigados pela Rede MPS Brasil em dois momentos: ao diagnóstico (T1; n=37) e, em média, 3,5 anos após [T2; n=23/37; fenótipo grave=13, atenuado=10; em terapia de reposição enzimática (TRE) =15 (68%); em transplante de medula óssea (TMO) =1] (Figura 1). A análise comparativa foi realizada nos 23 pacientes que fizeram as 2 avaliações. Foi considerada clinicamente significativa uma diferença igual ou superior a 10% nos parâmetros analisados. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG-HCPA número 06-547).

## RESULTADOS

A mediana de idade em T2 foi 6,3 anos. Em 27/36 pacientes, as manifestações clínicas iniciaram durante primeiro ano de vida. A sintomatologia inicial (SI) foi bastante heterogênea: gibosidade (n=11), hepatoesplenomegalia (n=5), hérnia (n=5) e IR (n=5) foram as mais frequentemente relatadas. Sete pacientes faleceram entre T1 e T2 e a média de idade do óbito foi 2,7 anos, sendo a principal causa de óbito pneumonia. O paciente que realizou TMO faleceu devido a complicações do procedimento. A probabilidade de sobrevivência 2 anos após SI foi de 91% e 8,5 anos após SI foi de 71% (Figura 2). Em T2 houve um aumento da prevalência das seguintes alterações: baixa estatura, atraso DNPM, atraso da linguagem, alteração no ecocardiograma, miocardiopatia, contraturas articulares; e uma diminuição da prevalência de macrocrania. A comparação entre a prevalência das manifestações clínicas encontradas no estudo e a demonstrada na literatura está representada na Tabela 1. Nenhum paciente relatou uso de CPAP. Oito pacientes iniciaram a TRE antes dos 5 anos (mediana da idade de início 3,4 anos), sendo a mediana do tempo em TRE 3 anos (1,6-3,6 anos). O grupo sem TRE era composto principalmente por pacientes com a forma grave da doença, enquanto que o grupo em TRE incluía pacientes com ambas as formas da doença em iguais proporções. A única diferença estatística encontrada entre os grupos sem e com TRE foi em relação ao relato de apnéia (maior no grupo TRE). Entretanto, considerando diferenças clinicamente significativas, ambos os grupos diferiram em relação ao número de óbitos e história de hospitalizações (Tabela 2).



**Figura 2** – Sobrevida global dos pacientes com MPS I pela análise de Kaplan-Meier (n=37)

**Tabela 1** – Comparação entre as manifestações clínicas da MPS I com a literatura

Manifestações Clínicas (n; média de idade em anos)	T1 (23; 8)	Até T2 (23; 10)	J. Thomas, 2010 (78; 22,9)	G. Pastores, 2007 (302; 12,4)
Alterações valvulares cardíacas	81%	79%	88%	90%
Contraturas articulares	81%	95%	88%	80%
Opacificação de Córnea	66%	74%	80-85%	90%
Sd. Tunel do Carpo	0	0	65-70%	47%
Hérnia	48%	52%	65%	80%

**Tabela 2** – Efeito da TRE com Laronidase nos pacientes com MPS I (n=23)

	TRE n=15 (65%)	Não TRE n=7 (30%)	p
Fenótipo grave	6 (40%)	6 (85%)	0,074
Óbito	2 (13%)	5 (71%)	0,054
Pacientes com Hospitalização	4 (26%)	5 (71%)	0,074
Apnéia (relatada)	13 (86%)	2 (33%)	0,031
Baixo Peso (p<3)	4 (28%)	1 (20%)	1,00
Baixa Estatura (p<3)	11 (78%)	3 (75%)	1,00



**Figura 1** – Pacientes com MPS I atendidos pela Rede MPS com as formas Hurler, Hurler-Scheie e Scheie. Neste estudo, os pacientes com Hurler foram considerados como possuindo a forma grave da doença; os demais, como possuindo a forma atenuada. *Imagens fotográficas reproduzidas com autorização.*

## DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Nossos dados demonstram que a MPS I é uma doença progressiva e que a presença de várias comorbidades pode interferir na rotina dos pacientes e de suas famílias. Gibosidade parece ser um sinal precoce freqüente desta doença, sugerindo esta hipótese diagnóstica. A prevalência das manifestações clínicas apresentadas pelos nossos pacientes em comparação com a literatura diferiu principalmente em relação à Hérnia e Síndrome do Túnel do Carpo (STC); a presença/ausência de STC não foi questionada no presente estudo, o que explica o achado. A menor freqüência Hérnia, por sua vez, pode ser explicada pela menor faixa etária dos nossos pacientes. Com relação à análise do efeito da TRE, percebe-se que a indicação de TRE foi maior entre os pacientes mais atenuados. Acreditamos que, apesar de o período analisado ter sido breve e a amostra, pequena, a TRE parece ter efeito benéfico nos pacientes – isto pode ser observado pela maior ocorrência de história de hospitalizações e óbito no grupo não-TRE, mesmo quando apenas os pacientes graves foram considerados. Além disso, a TRE parece não ter interferência no peso e na estatura dos pacientes em cada grupo. A maior presença de apnéia (relatada) no grupo TRE pode ser explicada pelo fato de o relato ser mais freqüente no grupo com cognição preservada (formas atenuadas da MPS I), o qual ocorreu em maior freqüência no grupo TRE. Acreditamos que é somente através do melhor entendimento sobre os mecanismos da MPS I que poderão ser produzidas ferramentas que permitam o melhor acompanhamento desses pacientes.