

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**História Natural das Mucopolissacaridoses:
Uma Investigação da Trajetória dos Pacientes
desde o Nascimento até o Diagnóstico**

TAIANE ALVES VIEIRA

Orientador: Prof Dr Roberto Giugliani

Co-orientador: Profª Drª Ida Schwartz

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2007



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

HISTÓRIA NATURAL DAS MUCOPOLISSACARIDOSES:
UMA INVESTIGAÇÃO DA TRAJETÓRIA DOS PACIENTES
DESDE O NASCIMENTO ATÉ O DIAGNÓSTICO

TAIANE ALVES VIEIRA

Orientador: Prof Dr Roberto Giugliani

Co-orientador: Prof^a Dr^a Ida Schwartz

Porto Alegre

2007

AGRADECIMENTOS

Obrigada...

Ao Professor Roberto Giugliani, pela oportunidade e confiança.

À Professora Ida Schwartz, por toda a dedicação.

À minha mãe pelo constante incentivo.

Às amigas Louise e Verônica, além de toda a ajuda que me deram, por serem pessoas tão especiais.

À Sílvia por ter compartilhado de perto esse momento comigo.

À Andressa, Cristina, Ana Cecília, às colegas do seminário da Ida, e a todos que, de certa forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos médicos que me receberam em seus centros, contribuindo para a realização deste projeto.

Às famílias com MPS que, dispuseram seu tempo e suas histórias, concretizando o ideal deste trabalho.

Ao Alexandre, por tornar a minha vida mais leve e mais feliz.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	10
2. Revisão da Literatura.....	11
2.1. Erros Inatos do Metabolismo.....	11
2.2. Doenças Lisossômicas.....	11
2.3. Mucopolissacaridoses.....	12
2.3.1. Epidemiologia.....	14
2.3.2. História Natural.....	17
2.3.3. Manifestações Clínicas.....	18
2.3.4. Diagnóstico.....	25
2.3.5. Tratamento.....	27
2.3.5.1. Tratamento Não-específico.....	27
2.3.5.2. Transplante de Células Hematopoiéticas.....	28
2.3.5.3. Terapia de Reposição Enzimática.....	30
2.3.5.4. Novas Alternativas de Tratamento.....	31
3. Objetivos.....	33
3.1. Objetivo Geral.....	33
3.2. Objetivos Específicos.....	33
4. Referências.....	34
Artigo versão em Inglês.....	41
Artigo versão em Português.....	63
5. Considerações Finais e Perspectivas.....	86
Anexos.....	91
Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	92
Anexo II – Questionário.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS

AH	Ácido Hialurônico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DL	Doenças Lisossômicas
ECG	Eletrocardiograma
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
EMEA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GAGs	Glicosaminoglicanos
MPS	Mucopolissacaridoses
MPS I	Mucopolissacaridose tipo I
MPS II	Mucopolissacaridose tipo II
MPS III	Mucopolissacaridose tipo III
MPS IV	Mucopolissacaridose tipo IV
MPS VI	Mucopolissacaridose tipo VI
MPS VII	Mucopolissacaridose tipo VII
rhASB	Ari sulfatase B Recombinante Humana
SC	Sulfato de Condroitin
SD	Sulfato de Dermatan
SGM-HCPA	Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
SH	Sulfato de Heparan
SNC	Sistema Nervoso Central
SQ	Sulfato de Queratan
TCH	Transplante de Células Hematopoiéticas
TRE	Terapia de Reposição Enzimática

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação das Mucopolissacaridoses	p. 13
Tabela 2	Incidência das Mucopolissacaridoses por recém-nascidos vivos	p. 16
Tabela 3	Idade ao início da sintomatologia e idade ao diagnóstico	p. 17

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Paciente com MPS VI	p. 19
Figura 2	Rotina de investigação dos pacientes com suspeita de Mucopolissacaridose no laboratório do SGM-HCPA	p. 26
Figura 3	Pacientes incluídos por região brasileira	p. 87

ESTRUTURA

Após a INTRODUÇÃO, REVISÃO DA LITERATURA e OBJETIVOS, consta a lista de referências usadas na revisão da literatura. Após, é apresentado o ARTIGO científico (em Inglês e Português) que resultou deste trabalho.

MÉTODOS, RESULTADOS E DISCUSSÃO encontram-se no próprio artigo. As referências bibliográficas utilizadas no artigo aparecem na formatação da revista para a qual o artigo será submetido.

Nas CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS são apresentadas as conclusões gerais a partir dos objetivos propostos por este estudo, além de considerações gerais sobre a dissertação e artigo.

Em ANEXOS são apresentados dados complementares da dissertação.

RESUMO

Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças metabólicas caracterizadas pelo acúmulo intralissossomal de glicosaminoglicanos. O objetivo deste trabalho foi investigar a trajetória dos pacientes brasileiros com MPS desde o nascimento até o seu diagnóstico. Para tanto, foram realizadas entrevistas a partir de um questionário organizado dirigido ao paciente com MPS e/ou seus pais ou responsáveis. As entrevistas foram realizadas sempre pelo mesmo entrevistador. Os pacientes foram provenientes do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e de outros seis serviços de genética do país. Para os tipos de MPS que representam mais de 10% da amostra, foi realizada uma análise separada das variáveis estudadas. Foram incluídos um total de 113 pacientes brasileiros com MPS (MPS I: 18, MPS II: 43, MPS IIIA: 2, MPS IIIB: 3, MPS IIIC: 1, MPS IVA: 15, MPS IVB: 1, MPS VI: 29 e MPS VII: 1), correspondendo a 97 famílias entrevistadas. A mediana de idade do início dos sinais e sintomas foi 18 meses (MPSI: 18, MPSII: 24, MPS IVA: 8 e MPSVI: 8). Considerando todos os pacientes incluídos, o sinal/sintoma inicial mais freqüentemente relatado foram alterações esqueléticas, contraturas articulares e face característica. Para MPS I, o primeiro sinal/sintoma mais freqüentemente relatado foi face característica, para MPS II contraturas articulares e para MPS IVA e MPS VI foi alterações esqueléticas. Desde o início da sintomatologia até o diagnóstico, diferentes profissionais de saúde foram procurados pelas famílias dos pacientes com MPS, entretanto, o diagnóstico de MPS foi concluído, na quase totalidade dos casos, por um geneticista. A mediana da idade ao diagnóstico foi 76 meses (MPSI: 75, MPSII: 95, MPS IVA: 75 e MPSVI: 52). Em geral, houve uma demora de 4,8 anos entre o início da sintomatologia até a conclusão do diagnóstico. Considerando as alternativas de tratamento que são disponíveis para algumas destas doenças (TMO/TCH, TRE) e que o início precoce do tratamento está associado a mudanças favoráveis na história natural da doença, esforços devem ser realizados para minimizar este atraso. Nós acreditamos que este panorama pode ser mudado com a educação dos profissionais de saúde sobre as MPS, bem como com a disponibilização de acesso aos métodos de investigação laboratorial necessários ao diagnóstico.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of inherited metabolic disorders characterized by intralysosomal storage of glycosaminoglycans. This study aimed at investigating the path followed by Brazilian patient's from birth until diagnosis. It was performed an interview with patient's parents or guardians and thereafter a review of patient's medical records. The interviews were realized always by the same person. (The same researcher [interview, inquirer] did all interviews). These patients came from Medical Genetic Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre and (also) from another six Brazilian Medical Genetic Services. To MPS types that represented more than 10% of the sample, it was performed a separated analysis of variables. A total of 113 Brazilian patients with MPS (18 MPS I, 43 MPS II, 2 MPS IIIA, 3 MPS IIIB, 1 MPS IIIC, 15 MPS IVA, 1 MPS IVB, 29 MPS VI and 1 MPS VII) have been included, corresponding to 97 interviewed families. The median of age of beginning signs/symptoms was 18 months (MPS I: 18, MPS II: 24, MPS IVA: 8 and MPS VI: 8). As a general rule, considering all patients, it was most frequently reported as first signs/symptoms skeletal abnormalities, joint contractures and facial typical features. For MPS I, the first sign/symptom most frequently reported was facial typical features, for MPS II it was joint contractures, for MPS IVA and MPS VI it was skeletal abnormalities. Since the onset of symptomatology until the diagnosis was reached, several different health specialists were contacted by the families, but the diagnosis was concluded in almost all instances by a clinical geneticist. The median age at diagnosis was 76 months (MPS I: 75, MPS II: 95, MPS IVA: 75 and MPS VI: 52). There is an overall delay of 4.8 years from onset of signs/symptoms until the diagnosis of an MPS disease is reached. Considering that treatment alternatives (BMT/HSCT, ERT) are available for some of these disorders and that early treatment is likely to change more favorably the natural history of the disease, efforts should be made to minimize this delay. We believe that improving education of health professionals and making easier the access to diagnostic protocols would contribute to change this figure.

1. INTRODUÇÃO

O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA) é um centro de referência para o diagnóstico e o tratamento de erros inatos do metabolismo, entre eles, as mucopolissacaridoses (MPS). O ambulatório de MPS está ativo há 10 anos, atendeu em média 6,5 pacientes ao mês em 2006, e acompanha além de aproximadamente 15 pacientes que recebem em infusões semanais de Terapia de Reposição Enzimática (infusões semanais), tendo um total de mais de 150 pacientes cadastrados no total.

Além disso, o Serviço de Genética GM-Médica do HCPA atua, como é um dos centros participantes de estudos clínicos internacionais depara Terapia de Reposição Enzimática para MPS I, MPS II e MPS VI, recebendo pacientes de todo o Brasil e da América Latina.

No decorrer desses anos, notamos que os pacientes com MPS costumam ser diagnosticados muito depois de um longo tempo após o início das manifestações clínicas da doença. ComEntão, com o objetivo de melhor compreender os fatores determinantes para este atraso no diagnóstico, decidimos delinear a trajetória de um paciente com MPS desde o seu nascimento até o diagnóstico bioquímico.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Erros Inatos do Metabolismo

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças determinadas geneticamente, causadas por alterações na estrutura e/ou função de moléculas protéicas importantes para reações bioquímicas, e conseqüente alteração do metabolismo humano (Saínz et al., 2002). Este conceito foi proposto por Sir Archibald Garrod, em 1908, quando estudava pacientes portadores de quatro condições (alcaptonúria, pentosúria, albinismo e cistinúria), por acreditar que essas condições eram causadas por defeitos no metabolismo intermediário de aminoácidos e monossacarídeos (Clarke, 1996).

Os EIM hoje incluem cerca de 500 doenças, e a maioria delas são herdadas de maneira autossômica recessiva, apresentando-se, majoritariamente, na infância (Neufeld e Muenzer, 2001). Apesar de terem uma incidência individual relativamente baixa (Hopwood e Morris, 1990), os EIM são muito importantes do ponto de vista da sua magnitude como problema de saúde, como mortes prematuras, transtornos neurológicos e baixa qualidade de vida (Saínz et al., 2002).

2.2. Doenças Lisossômicas

Dentro dos EIM existe um grupo importante que se relaciona às alterações geneticamente determinadas nos lisossomos, que caracterizam as doenças lisossômicas (Saínz et al., 2002).

As Doenças Lisossômicas (DL) são caracterizadas pela atividade deficiente de uma proteína lisossômica envolvida em uma via de degradação metabólica, causando o acúmulo

de um substrato específico, parcialmente degradado, no interior dos lisossomos (Matte, 1998).

A prevalência das DL é estimada em 1/57000 7700 (não pode ser, os dados que mostras mais adiante só de MPS já são maiores do que isso) nascidos vivos (Meikle et al., 1999). São conhecidas mais de 50 doenças diferentes nesse grupo (Wilcox, 2004), e que podem ser classificadas, de acordo com o tipo de substrato que se acumula, principalmente em esfingolipidoses, glicoproteinoses e, mucopolissacaridoses. e outras.

2.3. Mucopolissacaridoses

As mMucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças caracterizadas pelo acúmulo intralisossômico de glicosaminoglicanos (GAGs), secundário à deficiência na atividade de uma enzima lisossômica envolvida na degradação dessas moléculas. Este acúmulo anormal compromete a função celular e orgânica, levando a um grande número de manifestações clínicas, as quais são progressivas e afetam múltiplos órgãos.

O primeiro caso de MPS foi descrito As MPS foram descritas pela primeira vez em 1917, por Hunter, mas as bases bioquímicas só foram elucidadas entre as décadas de 50 e 60, e apenas mais tarde as bases moleculares e os subtipos foram identificadosdescritos (Wraith, 19956).

As MPS, como a maioria dos EIM, são herdadas de modo autossômico recessivo, com a exceção da exceto pela MPS II, ou Síndrome de Hunter, na qual a herança é ligada ao X.

A classificação das MPS é baseada na deficiência enzimática específica, embora existam diferentes fenótipos clínicos para o mesmo defeito enzimático, bem como fenótipos semelhantes para deficiências enzimáticas diferentes (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação das Mucopolissacaridoses

Tipo	Epônimo	Deficiência enzimática	GAGs excretado na urina
MPS I	Hurler		
	Hurler/Scheie Scheie	α -L-iduronidase	SD/SH
MPS II	Hunter	Iduronato-L- sulfatase	SD/SH
MPS III	Sanfilippo A	Heparan N-sulfatase	
	Sanfilippo B	α -N-acetil-glicosaminidase	
	Sanfilippo C	aAcetil-cCoaA- α -glicosamina acetiltransferase	SH
	Sanfilippo D	N-acetil-glicosamina-6- sulfatase	
MPS IV	Morquio A	Galactose 6-sulfatase	SQ/SC
	Morquio B	β -galactosidase	SQ
MPS VI	Maroteaux- Lamy	N-acetil-galactosamina 4- sulfatase	SH
MPS VII	Sly	β -Glicuronidase	SD/SC
MPS IX	Natowicz	Hialuronidase	AHÁcido hialurônico

MPS: Mucopolissacaridoses; GAGs: Glicosaminoglicanos; SD: sulfato de dermatan; SH: sulfato de heparan; SQ: sulfato de queratan; SC: sulfato de condroitin; AH: ácido hialurônico

Os GAGs são componentes do s tecido conjuntivos conectivos, onde são encontrados ligados à proteínas, formando macromoléculas denominadas proteoglicanos. Proteoglicanos fazem parte da matriz extracelular e têm a função de controlar o fluxo de água e nutrientes para as células. Sulfato de condroitin (SC), sulfato de dermatan (SD), sulfato de queratan (SQ) e sulfato de heparan (SH) são GAGs que compõem proteoglicanos e cada um têm uma única estrutura constituída de unidades repetidas de dissacarídeos. As MPS são caracterizadas pela deficiência em uma das várias enzimas lisossômicas necessárias para a quebra intracelular dos GAGs. Os GAGs não degradados acumulam-se nas células e sua quantidade em excesso é excretada na urina do paciente com MPS (Byers et al., 1998).

As MPS podem também ser classificadas em dois grupos dependendo do tipo de GAGs armazenados. Por exemplo, as MPS nas quais SD e SQ são armazenados (MPS VI e MPS IVA) apresentam graves alterações esqueléticas, enquanto que na MPS em que SH é armazenado (MPS III), apresenta principalmente envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Pacientes com deficiência em uma enzima responsável pela degradação tanto de ambos SD quanto de SH, podem apresentar alterações esqueléticas e alterações do SNC (Byers et al., 1998).

2.3.1 Epidemiologia

A incidência das MPS no Brasil não é conhecida. A Rede MPS Brasil, uma iniciativa que tem entre seus por objetivos disponibilizar os métodos diagnósticos para MPS no Brasil, confirmou o diagnostico de 161 casos de MPS no período de abril de 2004 a setembro de 2006, sendo que outros 88 tinham diagnóstico prévio de MPS e estavam e estão sabidamente vivos. Destes 249 pacientes, 60 correspondem a MPS I, 82 a MPS II, 31

a MPS III (7 MPS IIIA, 14 MPS IIIB e, 10 MPS IIIC), 15 a MPS IV (11 MPS IVA e, 4 MPS IVB), 57 a MPS VI e 4 a MPS VII.

Em um estudo de Coelho et al. (1997) para detecção de EIM em pacientes brasileiros, as DL foram as mais frequentemente diagnosticadas, correspondendo a 59.8% do total de erros inatos encontrados. Dentre esse grupo de doenças, as MPS representam 54.5 % dos casos. De acordo com estudos internacionais, a incidência das mucopolissacaridoses varia de 1,9 a 4,5/100 000 nascimentos (Tabela 2).

Tabela 2. Incidência das Mucopolissacaridoses em Recém-nascidos vivos

Tipo de MPS	Incidência (/100 mil)	Local	Referência
MPS IH	0.69	Alemanha	Bachner et al., 2005
MPS II	0.64		
MPS III A,B,C	1.57		
MPS IVA	0.38		
MPS VI	0.23		
Todas as MPS	3.53		
MPSIH	0.93	Austrália	Nelson et al., 2003
MPS II	0.31		
MPS III	1.72		
MPS IVA	0.15		
MPS VI	0.31		
Todas as MPS	3.45		
Todas as MPS	1.9	Canadá	Applegarth et al., 2000
MPSI HS	0.9	Austrália	Meikle et al., 1999
MPS II	0.62		
MPS IIIA	0.78		
MPS IIIB	0.42		
MPS IIIC	0.07		
MPS IIID	0.09		
Todas as MPS	4.44		
MPS I	1.19	Holanda	Poorthuis ,1999
MPS II	0.67		
MPS IIIA	1.16		
MPS IIIB	0.42		
MPS IIIC	0.21		
MPS IIID	0.1		
MPS IVA	0.22		
MPS IVB	0.14		
MPS VI	0.15		
MPS VII	0.24		
Todas as MPS	4.5		
MPS I	1.66	Irlanda	Nelson, 1997
MPS II	0.71		
MPS III	0.36		
MPS IVA	1.3		
Todas as MPS	4		

MPS: Mucopolissacaridose

2.3.2. História Natural

Poucos estudos são encontrados na literatura sobre a história natural das MPS, principalmente envolvendo aqueles focados no período compreendido entre o nascimento e o diagnóstico. De acordo com os estudos disponíveis, percebemos que há uma demora para o diagnóstico do paciente com MPS, considerando o início dos sinais e sintomas da doença (Tabela 3).

Tabela 3. Idade de início da sintomatologia e idade ao diagnóstico

Tipo	Média de Idade ao Início dos Sintomas	Média de Idade ao Diagnóstico	Referência
MPS I	34,8 meses	110,4 meses	Suresh e Wraith (2005)
	Não referido no estudo	66,3 meses	Schwartz (2000)
	13 meses	30 meses	Colville e Bax (1996)
MPS II	27,4 meses	70,8 meses	Pinto et al (2004)
	18 meses	72 meses	Schwartz (2004)
	21 meses	51 meses	Colville e Bax (1996)
	51,6 meses	Não referido no estudo	Young e Harper (1982)
	29,6 meses	Não referido no estudo	Young e Harper (1983)
MPS III	27 meses	56 meses	Colville e Bax (1996)
MPS IV	19 meses	56 meses	Colville e Bax (1996)
MPS VI	Antes dos 6 meses (48%)	48,4 meses	Azevedo et al (2004)
	6 até 36 meses (52%)		

MPS: Mucopolissacaridose

Doença obstrutiva das vias aéreas, infecções respiratórias e complicações cardíacas são as causas de morte mais comuns nas MPS (Neufeld e Muenzer, 2001).

Em uma revisão de Wraith et al. (1897), a média de idade ao óbito para a forma grave da MPS I foi de 6,2 anos (variando de 1,3 a 10,9 anos), para MPS II foi de 11,5 anos (variando de 6,1 a 22 anos) e para MPS III 14,7 anos (variando de 7,1 a 22 anos). Nos estudos de Young e Harper (1982) sobre, para a forma leve da MPS II, a média de idade de óbito dos pacientes foi de 21,7 anos. No estudo incluindo pacientes com a forma grave da MPS II, a idade de óbito variou entre 5 e 24 anos (Young e Harper, 1983).

Pacientes com a forma atenuada da MPS I podem sobreviver até a idade adulta. Pacientes com uma apresentação grave da MPS IV podem não sobreviver além dos 20 ou 30 anos (Neufeld e Muenzer, 2001).

2.3.3. Manifestações Clínicas

Em todas as MPS o curso é crônico e progressivo e o envolvimento é multissistêmico, sendo acometidos principalmente os sistemas esquelético e cardiopulmonar, a córnea, a pele, o fígado, o baço, o cérebro e as meninges (Schwartz et al., 2001). No entanto, as MPS possuem um amplo espectro de gravidade, mesmo dentro de que pode ser encontrado em cada tipo.

A maioria das crianças com MPS são normais ao nascimento e na infância começam a apresentar os primeiros sinais e sintomas. A única exceção é a hidropisia fetal, mais comum presente nos casos de MPS VII (Muenzer, 2004).

O acúmulo de GAGs parcialmente degradados nos tecidos causa as manifestações clínicas comuns à maioria das MPS, como face grosseira característica, espessamento cutâneo e visceromegalias (Figura 1).. Outras manifestações clínicas, como retardo mental e retardo de crescimento, resultam de alterações na função celular (Matte,

1998). As contraturas articulares, presentes na maioria das MPS, ocorrem devido à interferência direta na estrutura de substâncias como o colágeno (Neufeld e Muenzer, 2001).

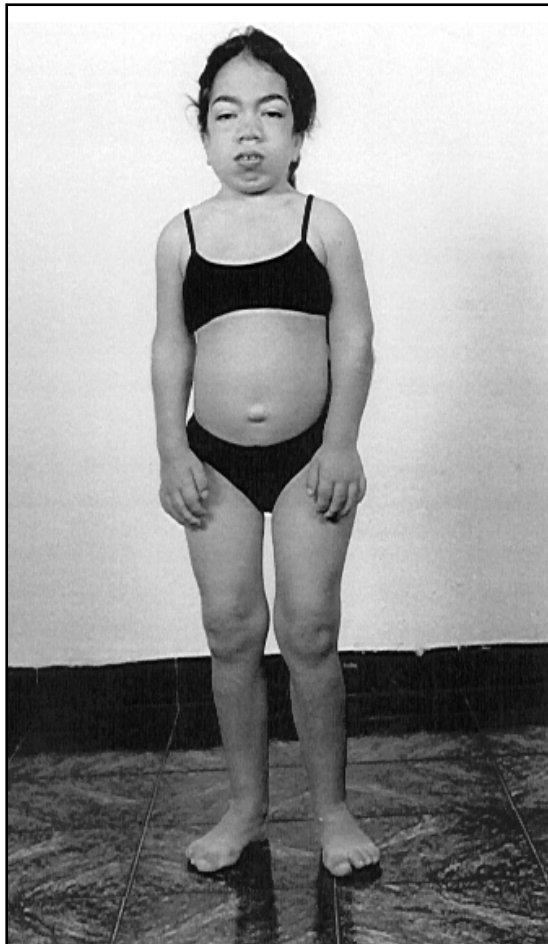


Figura 1. Paciente com a forma atenuada da MPS VI. Apresenta face característica, abdome proeminente devido à visceromegalia, entre outras características da doença. Imagem reproduzida com autorização.

A MPS I possui é descrita como apresentando uma forma grave (também conhecida como Síndrome de Hurler), na qual há comprometimento neurológico, o início mais precoce da sintomatologia, é mais cedo, com uma progressão rápida da doença, evoluindo para o óbito na primeira e década de vida, e uma formas atenuadas (Síndrome de Hurler-Scheie e Síndrome de Scheie), na qual a gravidade das manifestações clínicas varia,

mas não há comprometimento do intelecto e a expectativa de vida é maior que 25 anos até a meia idade (Suresh e Wraith, 2005).

Na MPS II, encontramos um quadro semelhante, com uma apresentação grave da doença, descrita por alguns autores como forma neuronopática, na qual há comprometimento do sistema nervoso central e uma rápida progressão da doença, e uma forma atenuada (não neuronopática) leve, na qual os pacientes apresentam leve ou nenhum retardo mental, e com alguns pacientes sobrevivendo até a terceira década de vida (Pinto, 2005).

A MPS III inclui é representada por quatro sub-tipos, a MPS IIIA, MPS IIIB, MPS IIIC e MPS IIID. A, apesar de todas terem o mesmo material acumulado, são causadas por deficiências em enzimas distintas. Nos quatro subtipos, encontramos pacientes com um envolvimento físico mais leve do que nas outras MPS e com comprometimento neurológico mais grave (Muenzer, 2004). Crianças com MPS III apresentam dificuldade de aprendizado, e usualmente então desenvolvem um grave distúrbio de comportamento (Wraith e Clarke, 2006).

Na MPS IV tipo A, os pacientes apresentam cognição normal, mas são afetados por uma gravíssima displasia óssea, a qual na maioria dos casos leva a uma baixa estatura extrema, deformidade do tórax, pescoço curto e instabilidade cervical. Na MPS IVB, encontramos algumas das alterações esqueléticas da MPS IVA, entretanto alguma maioria dos pacientes apresentam também dificuldades de aprendizado (Wraith e Clarke, 2006).

A MPS VI é caracterizada principalmente por intelecto preservado, alterações esqueléticas acentuadas e dismorfismo facial. De acordo com a idade ao diagnóstico, idade de primeiros sintomas e sua progressão, são diferenciadas três formas clínicas: infantil ou grave, juvenil ou intermediária e adulta ou atenuada (Neufeld e Muenzer, 2001).

Apesar de vários autores citarem a existência de diferentes formas clínicas, não existem parâmetros para classificar os pacientes em uma forma ou outra (Azevedo, 2004).

Os pacientes com MPS VII usualmente apresentam quadro clínico semelhante aos pacientes com a forma grave da MPS I.

Apenas um caso de MPS IX foi descrito na literatura (Wraith e Clarke, 2006).

A seguir são descritas podem ser encontradas algumas das principais manifestações clínicas das MPS:

Crescimento e desenvolvimento

A baixa estatura está presente em nas formas graves das MPS, mas os pacientes com as formas atenuadas da doença, podem atingir a alturas normalmente esperadas para a idade. CPor exemplo, crianças com a forma grave da MPS I podem ser grandes na infância, mas uma desaceleração do crescimento comumente ocorre entre os 6 e 18 meses, atingindo uma altura máxima final de 110 cm. Para a MPS II, encontramos um quadro similar ao descrito para a MPS I. Na forma grave da doença encontramos retardo do desenvolvimento e baixa estatura e na forma atenuada, os pacientes apresentam intelecto preservado, podendo atingir a alturas esperadas para sua idade. Na MPS III, na qual há uma grave deteriorirazação do sistema nervoso central, entretanto o comprometimento sistêmico é mais atenuado. Assim, estes pacientes podem atingir a alturas esperadaxpectadas para a idade. Na MPS IV, cujo comprometimento ósseo é muito acentuado, os pacientes apresentam baixa estatura. Na MPS VIi, os pacientes podem apresentar um crescimento normal nos primeiros anos de vida. E, entretanto este crescimento pára ao redor dos 6 aos 8 anos, e os pacientes atingem uma altura final entre 110 a 140 cm (Neufeld e Muenzer, 2001).

O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor é frequentemente visível nos pacientes com as formas que comprometem o sistema nervoso central (como a forma grave da MPS I, da MPS II, todos os casos de as as MPS III e de a MPS VII). Na MPS III, por exemplo, as crianças já apresentam atraso no desenvolvimento entre os 12 e 24 meses, apresentando um máximo de funcionalidade para a idade entre os 2 e 4 anos, que é seguida por deterioração progressiva. Em pacientes com a forma atenuada da MPS I, a forma leve da MPS II, a MPS IV e MPS VI, o comprometimento intelectual pode ser mínimo ou ausente (Neufeld e Muenzer, 2001).

Manifestações ósteo-articulares

A rigidez articular é um achado comum para todas as MPS, exceto para a MPS IV, na qual há frouxidão ligamentar (Neufeld e Muenzer, 2001). A limitação dos movimentos associada a rigidez articular pode causar importante perda da função. As alterações da função articular provavelmente resultam da combinação entre deformidades das metáfises e espessamento da cápsula articular secundária ao depósito de GAGs e fibrose (Neufeld e Muenzer, 2001).

Várias alterações esqueléticas são encontradas em alguns tipos de MPS, tais como mãos em garra, malformações do quadril e da clavícula, giba toracolombar, cifose, escoliose e valguismos. O termo disostose múltipla é usado para descrever as alterações esqueléticas encontradas nos estudos radiológicos de pacientes com MPS. Entretanto, na MPS IV, o achado característico é denominado platispondilia (Wraith et al., 1987).

Manifestações Otorrinolaringológicas e pulmonares

As manifestações otorrinolaringológicas são comuns a todos os pacientes com MPS. Os pacientes com MPS apresentam um risco aumentado para otite média com efusão

e otite média aguda. Vários pacientes também apresentam perda auditiva mista (condutiva ou sensorineural). Um grau de perda auditiva sensorionaeural é comum em pacientes com MPS I e II (Simmons et al., 2005).

Hipertrofia de adenóides e amígdalas é universal nestes pacientes devido ao depósito de GAGs. Em conjunto com a macroglossia e alterações mandibulares presentes em alguns tipos de MPS, estes pacientes apresentam um risco aumentado para progressiva obstrução das vias aéreas e síndrome de apnéia do sono. Também pode ocorrer depósito de GAGs nas paredes da laringe e da faringe, levando a estreitamento da traquéia, comprometendo gravemente as vias aéreas (Simmons et al., 2005).

O depósito de GAGs pode ocorrer no parênquima pulmonar e levar a uma doença intersticial crônica que resultará em algum grau de distúrbio ventilatório (Dinwiddie, 2000). É bastante comum nos pacientes com MPS relatos de pneumonias e infecções de vias aéreas de repetição.

Manifestações gastrointestinais

O depósito de GAGs em órgãos como o fígado e o baço podem levar à visceromegalias. A distensão abdominal causada por este aumento pode levar a hérnias umbilicais e/ou inguinais, muitas vezes necessitando de intervenções cirúrgicas para a correção. Alguns pacientes podem apresentar quadros de diarreia associados com constipação. A hepatoesplenomegalia na MPS II é leve e ocorre apenas nos pacientes mais jovens (Neufeld e Muenzer, 2001).

Manifestações cardiológicas

As principais anormalidades cardíacas encontradas em pacientes com MPS são espessamento valvular, mais freqüentemente associado à válvula mitral, tricúspide, aórtica e pulmonar, em ordem decrescente de freqüência. Hipertrofia cardíaca, importante estreitamento das artérias coronárias, insuficiência valvular, alta incidência de alterações no ECG (como intervalo QT prolongado) e hipertrofia ventricular direita também são achados encontrados em muitos pacientes (Nelson et al., 1990).

No estudo de Azevedo et al. (2004) em pacientes com MPS VI, a principal alteração notada no ECG foi taquicardia sinusal em 12% dos pacientes e os principais achados no ecocardiograma foram regurgitação mitral e tricúspide (em 96,4% e 71,4% dos pacientes, respectivamente) e hipertensão pulmonar em 46,4% dos pacientes.

No estudo de Pinto et al. (2006) em pacientes com MPS II, os principais achados ecocardiográficos foram alterações nas válvulas aórtica e mitral (em 70% e 60% dos pacientes, respectivamente).

Manifestações da pele e anexos

A pele dos pacientes com MPS costuma ser espessa e com hirsutismo (Neufeld e Muenzer, 2001). As lesões papulares, depósito de GAGs sob a pele, com um aspecto característico, descritas como lesões características da MPS II, também podem ser encontradas em casos de MPS I (Vieira et al., 2006).

Manifestações oculares

Problemas oculares são comuns em todas as MPS e frequentemente resultam em deficiência visual (Ashworth et al., 2006).

A opacificação da córnea, é presente de modo mais marcado na MPS I e na MPS VI, porém, de forma mais atenuada pode estar presente de forma usualmente mais atenuada, nas outras MPS. Outras complicações oculares incluem retinopatia, hipertensão intraocular e glaucoma (Neufeld e Muenzer, 2001).

2.3.4. Diagnóstico

Nas MPS os GAGs parcialmente degradados são armazenados nos lisossomos e excretados na urina em grandes quantidades. Diante de uma suspeita clínica de MPS podemos realizar primeiramente exames de urina, que servem para o direcionamento da investigação da doença (Schwartz et al., 2001; Beck, 2000). Estes testes podem ser tanto quantitativos quanto qualitativos.

Os testes quantitativos podem ser baseados na turvação urinária (teste de agregação com sais pesados) ou na visualização de manchas metacromáticas em papel impregnado em corantes (teste de azul de toluidina). Também, pode-se fazer a dosagem urinária de GAGs para se confirmar e excreção em excesso (Schwartz et al., 2001; Wraith, 1996/1995). A análise por Os testes qualitativos (cromatografia ou eletroforese), servem para identificar qual GAGs está aumentado, direcionando a investigação para para qual ensaios enzimáticos específicos. deve ser realizado. O diagnóstico definitivo das MPS é feito através da dosagem medida da atividade da enzima específica para cada tipo de MPS em plasma, leucócitos ou fibroblastos (Schwartz et al., 2001; Beck, 2000). Para as MPS nas quais a enzima deficiente é uma sulfatase, deve-se dosar medir a atividade de outra sulfatase, para excluir a possibilidade diagnóstica de deficiência múltipla de sulfatases.

É possível realizar diagnóstico pré-natal das MPS através da medida da atividade enzimática em células cultivadas do líquido amniótico e das vilosidades coriônicas (Neufeld e Muenzer, 2001).

No SGM-HCPA a investigação das MPS é realizada de acordo com o fluxograma a seguir (Figura 21):

Figura 1. Rotina de investigação dos pacientes com suspeita de Mucopolissacaridose no laboratório do SGM-HCPA.

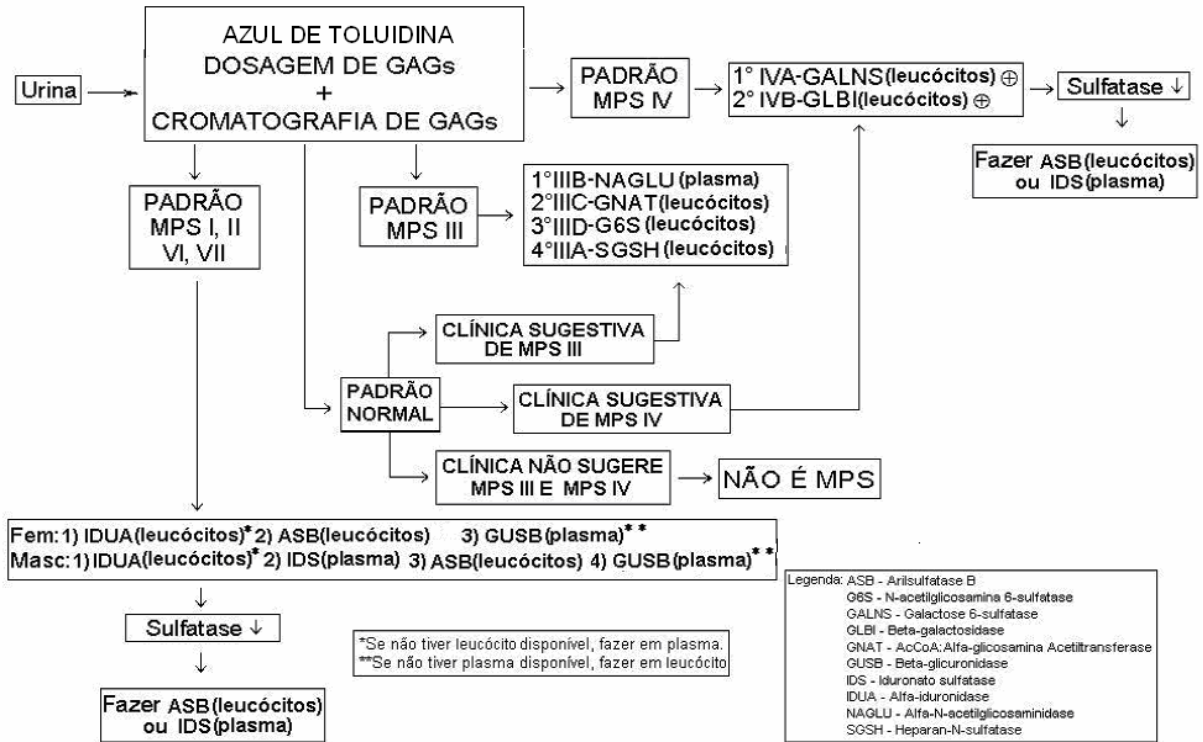


Figura 2. Rotina de investigação dos pacientes com suspeita de Mucopolissacaridose no laboratório do SGM-HCPA.

2.3.5. Tratamento

Até os anos 80, somente um tratamento paliativo e inenão específico estava disponível para os pacientes com MPS. Isso mudou com o advento do transplante de células hematopoiéticas (TCH), o qual tem trazido benefícios em alguns casos específicos, principalmente das formas graves de MPS I e MPS VI (Muenzer, 2004). Mais recentemente, a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) tornou-se uma realidade para a MPS I, MPS II e MPS VI (Wraith et al., 2004; Muenzer et al., 2006; Harnatz et al., 2006).

2.3.5.1. Tratamento não específico

O tratamento não específico das manifestações clínicas da MPS inclui uma abordagem multidisciplinar. Este tipo de tratamento pode melhorar significativamente melhorar a expectativa e a qualidade de vida de muitos pacientes e seus familiares (Muenzer, 2004).

Devido à natureza progressiva da doença, pacientes com MPS precisam ser avaliados regularmente, com o objetivo de identificar potenciais problemas precocemente, quando uma intervenção pode diminuir a morbidade e prevenir a mortalidade precoce (Wraith e Clarke, 2006).

Várias medidas de suporte podem ser tomadas para as manifestações clínicas da doença, tais como: tratamento medicamentoso para, por exemplo, para problemas cardíacos, respiratórios, neurológicos, entre outros; uso de equipamentos de suporte, como aparelho de pressão positiva do ar (CPAP) e aparelho auditivo; tratamento cirúrgico para hidrocefalia, hérnias, algumas alterações esqueléticas,

adenoidectomia, amigdalectomia, entre outras; transplante de córnea para os casos de opacificação mais importantes.

É importante atentar para o alto risco de mortalidade perioperatória associada aos pacientes com MPS, que é em torno de 20% (King et al., 1984). Secreção em excesso nas vias aéreas, dificuldade de intubação e/ou extubação, necessidade de traqueostomia de urgência ou parada cardíaca durante a cirurgia são complicações associadas quando os pacientes com MPS são submetidos a uma cirurgia (Belani et al., 1993).

Um cuidadoso plano de manejo pré e peri-operatório é plano de manejo são necessários para evitar maiores complicações. A anestesia deve ser realizada somente por anesthesiologistas especialistas em manutenção de vias aéreas de crianças e em hospitais com disponibilidade de Unidade de Cuidado Intensivo. Em pacientes gravemente afetados, cirurgias somente devem ser realizadas se o paciente corre risco de vida ou se é um esforço importante para melhorar sua qualidade de vida (Wraith, 1995).

A fisioterapia é importante para muitos pacientes com o objetivo de minimizar as contraturas e rigidez articular e melhorar a força muscular. A fonoaudiologia e a terapia ocupacional também pode contribuir para o paciente e sua família ajudando na aquisição de habilidades para o paciente (Muenzer, 2004).

2.3.5.2. Transplante de Células Hematopoiéticas

O transplante de células hematopoiéticas (TCH) é uma alternativa terapêutica utilizada como tentativa de corrigir defeitos enzimáticos desde 1979. Baseia-se no fato de que a enzima produzida pelas células do doador transplante é

liberada no plasma do receptor e pode ser absorvida por suas células que têm com a enzima deficiente (Matte, 1998).

Desde 1980, quando o primeiro transplante em um paciente com MPS I foi realizado, este procedimento tem sido uma alternativa de tratamento para as DL, incluindo as MPS I, VI e alguns casos de MPS VII (Lange et al., 2006).

O TCH associa-se a melhoras significativas de múltiplos órgãos e sistemas, incluindo o sistema nervoso central. Entretanto, tem pouco impacto na doença óssea, presumidamente devido à escassa penetração da enzima nos osteócitos.

Os benefícios encontrados em pacientes com MPS I submetidos ao TCH foram: rápida redução do acúmulo de GAGs, diminuindo dramaticamente os sintomas respiratórios obstrutivos, a hepatoesplenomegalia, a opacificação de córnea, melhorando da audição e os problemas cardíacos. Para a MPS VI, encontraramos como melhoras associadas ao TCH: resolução da hepatoesplenomegalia, estabilização da função cardiopulmonar e melhora da acuidade visual e da mobilidade articular. Para MPS VII podem-se encontrar melhoras associadas ao TCH se a situação neurológica e clínica do paciente está em bom estado no momento do transplante (Peters et al., 2003).

Entretanto, o TCH está associado a várias complicações, como a não pega do enxerto e ao alto índice de morbidade e mortalidade. A doença do enxerto versus hospedeiro e as complicações pulmonares são importantes contribuintes para o elevado índice de morbidade. A incidência de mortalidade associada a este procedimento varia de 15 a 50% (Cox-Brinkman et al., 2006).

Não foi demonstrado sucesso para o TCH em pacientes com MPS II, MPS III e MPS IV (Peters et al., 2003).

2.3.5.3. Terapia de Reposição Enzimática

A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) fornece a enzima deficiente em cada tipo de MPS exogenamente, através de infusões intravenosas regulares de formas recombinantes das mesmas. As maiores vantagens da TRE é que ela está associada a um risco muito menor que o TCH e é apropriada para um número muito maior de pacientes. A maior desvantagem é que a enzima fornecida intravenosamente não pode atravessar a barreira hemato-encefálica.

TRE para MPS I

O primeiro estudo de TRE para MPS I foi desenvolvido em 1997 e demonstrou algumas melhoras nos pacientes que participaram (Sifuentes et al., 2006). Após o estudo de fase III (Wraith et al., 2004), que demonstrou resultados positivos no uso da droga, melhorando a função pulmonar (capacidade vital forçada) e a distância caminhada em 6 minutos, diminuiu a hepatomegalia e a excreção urinária de GAGs, além de, em pacientes com a forma grave da doença, melhorar a apnéia do sono e a flexão do ombro. Com estes resultados, a laronidase (AldurazymeTM, Biomarin Pharmaceutica Inc., USA e Genzyme Corporation, USA) foi aprovada para uso na União Européia (EMA) e nos Estados Unidos (FDA), sendo a primeira TRE disponível para MPS. No Brasil, o Aldurazyme[®] foi aprovado pela ANVISA em 2006.

Em um trabalho de Sifuentes et al. (2006) que relataram a evolução dos pacientes nos 6 primeiros anos do uso da laronidase, mostraram que, ao invés de haver a progressão da doença, vários parâmetros melhoraram, permaneceram estáveis ou apresentaram apenas uma leve piora.

TRE para MPS II

Um estudo de fase II/III, (Muenzer et al., 2006), demonstraram a eficácia e segurança da idursulfase (Elaprase™, Shire Human Genetics Therapies, USA), atualmente aprovada para uso nos Estados Unidos e na Europa. O estudo foi conduzido com 96 pacientes, em três grupos: placebo, droga semanal e droga quinzenal. Melhoras foram encontradas em relação à função pulmonar (capacidade vital forçada), à distância caminhada em 6 minutos, diminuiu a organomegalia e a excreção urinária da GAGs (Muenzer et al., 2006).

TRE para MPS VI

A TRE para MPS VI com a Arilsulfatase B recombinante hHumana – rhASB (Naglazyme™, Biomarin Pharmaceutica Inc., USA) também já é uma realidade disponível nos Estados Unidos e na Europa. Um estudo de fase III, seguido de um período de estudo aberto, comprovou a eficácia e a segurança da rhASB. Melhoras foram demonstradas em relação à distância caminhada em 6 minutos, ao número de degraus de uma escada subidos em 3 minutos e na redução da excreção urinária de GAGs (Harmatz et al., 2006).

2.3.5.4. Novas alternativas de tratamento

Como futuras opções de tratamento para as DL, aí incluindo as MPS, podemos citar encontrar as chaperonas, a terapia de inibição de síntese de substrato e a , além destas, várias técnicas de terapia gênica. têm sido desenvolvidas.

As chaperonas são pequenas moléculas que de alguma forma protegem as proteínas defeituosas, e agem aumentando uma parte do sistema celular que tem a tarefa de controlar a qualidade da proteína sintetizada. Assim, agem aumentando a atividade

residual da enzima deficiente (Beck, 2006). Ainda não existem estudos com chaperonas para as MPS.

Enquanto que a TRE objetiva a remoção do material acumulado dentro do lisossomo, o princípio da terapia de inibição de síntese/redução de substrato é inibir parcialmente o ciclo da biossíntese para reduzir a entrada de substrato para dentro dos lisossomos (Beck, 2006). Em um trabalho de Pietrowska et al. (2006), foi demonstrado que a Genisteína inibe consideravelmente a síntese de GAGs consideravelmente em cultura de fibroblastos de pacientes com MPS I, MPS II, MPS IIIA e MPS IIIB.

A terapia gênica consiste na introdução de uma cópia normal do gene (através de vetores virais ou não virais) dentro do organismo para aumentar a síntese da enzima permitir que sejam produzidas quantidades suficientes de enzima (Beck, 2006). Estudos de terapia gênica *in vitro* e/ou *in vivo* (pré-clínicos) têm sido desenvolvidos para MPS I, MPS II, MPS IIIA, MPS IIIB, MPS VI e MPS VII.

Apesar de todo esse arsenal de terapias, várias novas alternativas de tratamento, ainda não há uma alternativa de tratamento segura e clinicamente eficaz para as MPS III, MPS IV e MPS VII.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Caracterizar a trajetória percorrida pelos pacientes brasileiros com MPS desde o período compreendido entre o nascimento até o diagnóstico bioquímico.. de pacientes brasileiros com MPS.

3.2. Objetivos Específicos

- Identificar possíveis determinantes do atraso para o diagnóstico de pacientes com MPS;
- Caracterizar os dados relativos ao de nascimento dos pacientes com MPS;
- Identificar as manifestações clínicas iniciais dos pacientes com MPS e a idade em que foram percebidas;
- Determinar o número e a especialidade dos profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento dos pacientes com MPS desde o seu nascimento até o diagnóstico;
- Identificar o histórico de hospitalizações e procedimentos cirúrgicos aos quais os portadores de MPS foram submetidos desde o nascimento até o diagnóstico;
- Determinar a idade ao diagnóstico dos pacientes com MPS e o tempo percorrido desde o início da sintomatologia;
- Caracterizar diferenças no período compreendido desde o nascimento até o diagnóstico para os diferentes tipos de MPS.

- Identificar os possíveis determinantes para o atraso no diagnóstico de MPS nos pacientes afetados.

4. REFERÊNCIAS

1. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000; 105: 109-205.
2. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd C. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2006; 51: 1-17.
3. Azevedo AC, Estudo Clínico e Bioquímico de 28 Pacientes com Mucopolissacaridose Tipo VI [dissertação de mestrado]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
4. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin M, Leinster S, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clinical Genetic* 2004; 66: 208-213.
5. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1011-1017.
6. Beck M. Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. In: Fernandes J, Saudubray M, Van der Berghe G. *Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment.* 3 ed. New York: Springer, 2000. p.p 415-421.
7. Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet* 2006 Nov 7 (Epub ahead of print).
8. Belani KG, Krivit W, Carpenter BL, Braunlin E, Buckley JJ, Liao JC, Floyd T, Leonard AS, Summers CG, Levine S, Whitley CB. Children with

- mucopolysaccharidosis: perioperative care, morbidity, mortality, and new findings. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 403-408.
9. Byers S, Rozaklis T, Brumfield LK, Ranieri E, Hopwood JJ. Glycosaminoglycan accumulation and excretion in the mucopolysaccharidosis: characterization and basis of a diagnostic test for MPS. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1998; 65: 282-290.
 10. Clarke, JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge: Cambridge University Press 1996; 1-18.
 11. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997; 156:650-654.
 12. Colville GA and Bax MA. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. *Child: care, health and development* 1996; 22: 1: 31-36.
 13. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, O'Meara A, Veys P, Wijburgs FA et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38, 17-21.
 14. Dinwiddie R. The lung in multi-system disease. *Paediatr Resp Rev*. 2000; 1: 58-63.
 15. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda CA et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human Arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label study. *J Pediatr* 2006; 148:533-539.

16. Hopwood JJ, Morris CP. The mucopolysaccharidoses. Diagnosis, molecular genetics and treatment. *Mol Biol Med*. 1990;7(5):381-404.
17. King DH, Jones RM, Barnett MB. 1984. Anaesthetic considerations in the mucopolysaccharidoses. *Anaesthesia* 39:126-131.
18. Lange MC, Teive HAG, Troiano AR, Bitencourt M, Funke VAM, Setúbal DC et al. Bone marrow transplantation in patients with storage diseases. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64 (1) 1-4.
19. Matte US. Caracterização molecular de pacientes com mucopolissacaridose tipo I: um estudo no Brasil [dissertação de mestrado]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
20. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-254.
21. Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatric* 2004; 144:S27-S34
22. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng C, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolisaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8 (8) 465-473.
23. Neufeld E, Muenzer J. 2001. The mucopolysaccharidoses. In: Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, p 3421-3452.
24. Nelson J, Shields MD, Mulholland HN. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. *J Med Genet*. 1990; 27: 94-100.
25. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997; 101: 355-358.

26. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Nelson J. Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Western Australia. *American Journal of Medical Genetics* 2003; 123A:310-313
27. Piotrowska E, Jakobkiewicz-Banecka J, Baranska S, Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(7):846-852.
28. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31 229-239.
29. Pinto LL, Puga AC, Kalakun L, Vieira TA, Schwartz IV, Brustolin S, Muñoz MV, Giugliani R. A follow-up of 20 Brazilian patients with Hunter Syndrome in a Medical Genetic Service: Preliminary results In: SSIEM 41th Annual Symposium, 2004, Amsterdam. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* Lancaster: Kluwer Academic Publishers, 2004. v.27. p.180 – 180.
30. Pinto LL. Um Estudo sobre a História Natural da Mucopolissacaridose Tipo II (Síndrome de Hunter) em Pacientes Brasileiros [dissertação de mestrado]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
31. Pinto LL, Schwartz IV, Puga AC, Vieira TA, Munoz MV, Giugliani R. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr (Rio J)* 2006 82(4):273-278.
- 31.32. Poorthuis BJHM, wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-156.

- 32.33. Saínz CM, Muñoz CZ, Monteagudo AGQ, Errores innatos del metabolismo: Enfermedades lisosomales. Rev Cubana Pediatr. 2002; 74 (1) 68-76.
- 33.34. Schwartz IV (2000). Mucopolissacaridose tipo I – análise da variabilidade clínica e sua associação com o genótipo em pacientes brasileiros. Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS.
- 34.35. Schwartz IV, Matte US, Leistner S, Giugliani R. Mucopolissacaridoses. In: Carakushanski G. Doenças genéticas em pediatria. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 180-184.
- 35.36. Schwartz IV (2004). Estudo clínico, bioquímico e genético de pacientes com Mucopolissacaridose II e de possíveis heterozigotas. Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS.
- 36.37. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, Okazaki S, Huff K, Cox GF, Swiedler SJ, Kakkis E. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab 2006 (Article in press).
- 37.38. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2005; 69: 589-595.
- 38.39. Suresh V, Wraith J. 2005. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. Acta Paediatrica 94: 872-877.

- 39.40. Vieira TA, Pinto LLC, Muñoz MVR, Azevedo ACM, Acosta AX, Schwartz IV et al. Pebbly skin papules and mucopolysaccharidosis I report of a female case. In: Abstract book of 9th International Symposium on Mucopolysaccharidoses and related diseases; 2006 Jun 29-Jul 2. Venice, Italy. p. 215-215.
- 40.41. Wilcox W. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr.* 2004; 144:S3-S14.
- 41.42. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Chil.* 1995; 72:263-267.
- 42.43. Wraith JE, Rogers JG, Danks DM. The mucopolisaccharidoses. *Aust Paediatr J.* 1987; 23: 329-334.
- 43.44. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blind, placebocontrolled, multinational study of recombinant alpha-L-iduronidase (Laronidase). *J Pediatr.* 2004;144:581-588.
- 44.45. Wraith JE, Clarke JTR. The Mucopolysaccharidoses. In: Balu N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR, editors. *Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases.* Berlin: Springer; 2006 p.195-203.
- 45.46. Young ID, Harper PS. 1982. Mild form of Hunter's syndrome: clinical deliniation based on 31 cases. *Archives of Disease in Childhood* 57:828-236.
- 46.47. Young ID, Harper PS. 1983. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 25 (4): 481-489.

ARTIGO VERSÃO EM INGLÊS

ARTIGO A SER SUBMETIDO AO

AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS

Mucopolysaccharidoses in Brazil:

What happens from birth until biochemical diagnosis ?

**Taiane Vieira^{1,2}, Ida Schwartz^{1,2,3}, Verónica Muñoz¹, Louise Pinto¹,
Carlos Steiner⁴, Márcia Ribeiro⁵, Raquel Boy⁶, Victor Ferraz⁷,
Chong Kim⁸, Angelina Acosta⁹ and Roberto Giugliani^{1,2,3}**

¹ Serviço de Genética Médica, HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil

² Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

³ Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

⁴ Hospital das Clínicas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

⁵ Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁶ Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁷ Hospital das Clínicas Departamento de Genética da Faculdade de Medicina, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

⁸ Instituto da Criança, USP, São Paulo, SP, Brasil

⁹ Hospital Universitário Prof Edgar Santos Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA, Brasil

Running Title: MPS – patient’s path from birth to diagnosis

Corresponding Author:

Taiane Alves Vieira, RN
Medical Genetics Service
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903 - Porto Alegre - RS
Brazil

ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of inherited metabolic disorders characterized by intralysosomal storage of glycosaminoglycans. This study aimed to investigate the path followed by Brazilian patients from birth until diagnosis. An interview was performed with patients' parents or guardians with subsequent review of patients' medical records. One hundred thirteen patients with MPS were included (18 MPS I, 43 MPS II, 2 MPS IIIA, 3 MPS IIIB, 1 MPS IIIC, 15 MPS IVA, 1 MPS IVB, 29 MPS VI, 1 MPS VII), from 97 interviewed families. The median of age at onset/beginning of signs/symptoms was 18 months (MPS I: 18, MPS II: 24, MPS IVA: 8, MPS VI: 8). Skeletal abnormalities (MPS IV and MPS VI), joint contractures (MPS II) and facial typical features (MPS I) were the first signs/symptoms most frequently reported. Several health professionals were involved on patients' care/attended the patients from the beginning of symptoms until diagnosis, which was established on almost all patients by a clinical geneticist. Also, many patients were admitted to hospitals and submitted to surgeries (a high-risk procedure in these patients) before diagnosis was established. The median age at diagnosis was 76 months (MPS I: 75, MPS II: 95, MPS IVA: 75, MPS VI: 52). Considering the whole group, Overall there was a 4.8 years interval delay from beginning of signs/symptoms until MPS diagnosis of MPS. Considering that treatment alternatives are already available for some of these disorders and that early treatment is likely to change more favorably the natural history of the disease, efforts should be made to minimize this delay. We believe that this situation can be improved through health professional's education and through expanded access to diagnostic protocols.

Keywords: mucopolysaccharidoses, lysosomal storage diseases, glycosaminoglycans, inborn errors of metabolism, natural history/natural history.

INTRODUCTION

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of inherited metabolic disorders characterized by intralysosomal storage of glycosaminoglycans (GAGs), secondary to a deficiency in the activity of a specific lysosomal enzyme. This abnormal accumulation compromise both architecture and function of cells and organs, resulting in a large spectrum of clinical manifestations, which are progressive and multisystemic.

According to international studies, the incidence of the MPS ranges from 1.9 to 4.5/100 000 births [Baehner et al., 2005; Nelson et al., 2003; Applegarth et al., 2000; Meikle et al., 1999; Poorthuis et al., 1999; Nelson J, 1997]. The actual incidence of mucopolysaccharidoses in Brazil is unknown. In a study by Coelho et al. (1997), which reports diagnosis of inborn errors of metabolism (IEM) in at-risk Brazilian patients, the lysosomal storage diseases (LSD) were the most frequent group of EIM IEM disorders (59.8% of all diagnoses of IEM), while the MPS represented 54.5% of the LSD patients. The MPS Brazil Network, an initiative to improve the diagnosis and management of the MPS diseases in Brazil, identified 161 new MPS patients between April 2004 and September 2006. A, and another 88 patients, previously diagnosed, are known to be alive. From these 249 patients, 60/249 have MPS I, 82/249 MPS II, 31/249 MPS III (7/31 MPS IIIA, 14/31 MPS IIIB and 10/31 MPS IIIC), 15/249 MPS IV (11/15 MPS IVA and 4/15 MPS IVB), 57/249 MPS VI and 4/249 MPS VII.

To our knowledge, there are only few studies available on the literature abouton the natural history of MPS, especially when we consider the pre-diagnosis period. Although signs and symptoms are usually early noticed, diagnosis is largely delayedmade later in most instances [Young et aland Harper., 1982; Young et al.Young and Harper, 1983; Colville et ale Bax., 1996; Azevedo et al., 2004, Suresh et al.,and

Wraith, 2005]. No systematic studies on the determinants of this delay have been performed.

This study aimed to reconstruct the trajectory of Brazilian patients with MPS from birth until the establishment of the biochemical diagnosis, identifying differences on this trajectory among different MPS types, and to recognize potential issues/problems which could be addressed to have an earlier diagnosis of MPS diseases.

METHODS

In this study we surveyed a series of cases of MPS with a structured/organized questionnaire always applied by the same interviewer to MPS patient's or to parents/guardians. After the interview, a review of the medical records was performed to assure the reliability of the given information and to add new data. In case of discrepancy, the data obtained in the first inserted into patient's medical records was considered. (revisa esta frase, é isso mesmo ?)

The patients were selected through: 1) regular MPS out-patients of the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MGS-HCPA), a national reference center for diagnosis and treatment, which receives patients from the whole country, and 2) out-patients enrolled on other attending other medical genetics services in Brazil/Brazilian Genetical Services. All patients should have had biochemical diagnosis of MPS confirmed by identification of the specific enzyme deficiency on patient's tissue (tests available for all MPS at MGS-HCPA). For all MPS types in which with aa sulfatase was found as a deficient enzyme, a normal activity value of another sulfatase should be documented in order to exclude the diagnostic possibility of multiple sulfatase deficiency.

Interviews of out-patients from MGS-HCPA were performed at MGS MPS outpatient clinics during their routine medical consultations, from May 2005 to November 2006. Six other services in Brazil also participated in this study. These services (5 from Southeast and 1 from Northeast regions) were visited between September 2005 and March 2006 for capture of data data obtainment.

The focus of the interview was the period ranging from birth to diagnosis and concerning the following variables: MPS type, birthdate, place of origin, heredogram, birth information (gestational age, weight and length), developmental milestones, early clinical manifestations type, age at early clinical manifestations, professionals involved in patient care assistance until the diagnosis (professional consulted when first early clinical manifestations were noticed, professional who first suspected MPS and professional who that established the MPS diagnosis of MPS); history of hospitalizations and surgeries and age at biochemical diagnosis.

Data was grouped in a Microsoft Excel® spreadsheet and analysis was performed with SPSS 15.0 for Windows software. The categorical variables were summarized by frequencies and percentages. Continuous variables with normal distribution were summarized by mean and standard deviation, while the ones with asymmetric distribution were summarized by median and interquartile intervals.

To MPS types that represented more than 10% of the sample a separated description of variables was performed.

This study was approved by HCPA Ethics Committee (EC) (study number 05-075). Before each interview the Informed Consent Form, previously approved by EC, was signed by patients or parents/legal guardians.

RESULTS

A total of 113 Brazilian patients with MPS were enrolled in this study (Table 1), from 97 interviewed families. From these, 64 were from MGS-HCPA and 49 from other Brazilian services (8/49 MPS I, 15/49 MPS II, 2/49 MPS IIIA, 3/49 MPS IIIB, 8/49 MPS IVA, 1/49 MPS IVB, 11/49 MPS VI and 1/49 MPS VII). As the number of MPS I, II, IVA and VI was above 10 % of the sample, their data was analyzed separately.

Consanguinity was found in 20.6% (20/97). Considering MPS II (X-linked) families, only one of the 37 families was consanguineous, corresponding to 2.7 % of our sample. From 97 interviewed families, 22 of them showed sibling recurrence of MPS cases. In two such families the diagnosis of the recurrent case was possible before the first symptoms were noticed: one MPS VI patient, with diagnosis at the age of 5 months, and one MPS IIIB patient, with diagnosis at the age of 20 months. Patient's average age at the interview is shown on Table 1.

Concerning the 18 patients with MPS I, 3 of them presented the severe form of the disease, 13 the attenuated form, and for 2 patients it was not possible to determine the form. Regarding MPS II, 161 patients had the severe form, 2019 the attenuated form and into 131 of them it was not possible to define the form. All MPS III patients presented cognitive impairment, a feature which was absent in MPS IV and MPS VI patients.

Sixty of the 113 patients (53.1%) were born through Caesarean section and 53/113, (46.9%) through vaginal delivery. Eight (8/113) patients had preterm birth and two (2/113) had post-term births. Average weight at birth, considering all births at term was 3.409 kg (2.200-5.100 kg, SD 594 g). Average length at birth was 50.3 cm (41-57 cm, SD 2.7 cm).

Information regarding neuropsychomotor development was obtained in 102/113 (90.3%) of patients. In 44 of these 102 (43.1%) patients developmental delay was described, according to the patient's parent or guardians. For MPS I, 7 from 18 (38.9%) patients showed abnormal findings such as speech delay in 6/7 (85.7%) patients and delayed sphincter control acquisition in 2/7 (28.6%). For MPS II, 22/40 (55.0%) patients presented development delay, of which 16/22 (72.7%) had were speech delay, 8/22 (36.4%) had were delay in acquisition of sphincter control acquisition delay and 4/22 (18.2%) had were delay in walking without assistance delay. Four of the 15 (26.7%) patients with MPS IVA presented abnormal development, 4/4 (100%) regarding walk without assistance and 1/4 (25.0%) speech delay. In MPS VI, 9/29 (31.03%) patients presented development delay, 6/9 (66.67%) speech delay and 4/9 (44.4%) walk without assistance delay. First signs and symptoms most frequently mentioned are shown in figure 1.

Considering all patients, the average number of specialists who assisted the patients since beginning of symptomatology until diagnosis was 4.7 (range: 1-11) A total of 22 different areas of medical specialties were involved in the care of patients with MPS in this period from birth to diagnosis. Considering all cases (n=113), the MPS diagnosis was concluded in 94.8% of them by a clinical geneticist. Other professionals who made the conclusion of MPS diagnosis were pediatrician (3/113 or 2.6%) and neurologist (3/113 or 2.6%). Information on the professionals who were first searched when first signs and symptoms were noticed and on those who first suspected a MPS diagnosis is shown in Figure Table 2.

Among the 113 patients, 67 (59.3%) underwent, at least, through one surgical procedure before diagnosis was established (Table 23).

Considering the 113 patients, 46 of them (40.1%) were hospitalized at least once in the period between birth and diagnosis. The main reason for these hospitalizations were respiratory problems in 32/46 patients and gastrointestinal disturbances in 11/46 patients. Among other causes that led patients to hospitalization are: clinical investigation (4/46), heart problems (2/46), seizures (2/46), gum bleeding after dental extraction (1/46), oropharynx infection (1/46), postoperative complications (2/46) and ear infection (1/46). The mean number of hospitalizations on these 46 patients was 3.98, ranging from 1 to 10 (total of hospitalizations = 183).

Age at initial signs and symptoms and age at diagnosis, for our MPS patients, in general, and to groups MPS I, MPS II, MPS IVA and MPS VI, are shown in Figure 32.

DISCUSSION

We interviewed 97 MPS families, in an attempt to understand patient's trajectory from birth until diagnosis in Brazil. The consanguinity rate (20.6%) was much higher than the expected for the Brazilian population, which is 1.6% [Liascovich et al., 2001], but is similar to the figure described by Azevedo et al. (2004) in a study with South-American patients with MPS VI.

The total number of patients who were born through Caesarean section (46.9%) was greater than Brazilian population in general, which is 30.9%. [Faúndes et al., 1991]. Premature birth level was 7.1%, approximately the same as expected for Brazilian population, which ranges from 6 to 10% [Morrison et al., 1997]. The average weight and length at birth was similar to the expected for the general population [Nóbrega, 1985]. So, the higher number of caesarean sections was not explained by usual factors (prematurity, macrosomia).

The main sub-group who presented developmental delay before diagnosis was MPS II. This was not a surprise, as 37.2% of this group exhibited the severe form of the disease. In a study presented by Young and Harper (1983) with MPS II patients presenting the severe form of the disease, developmental delay was noticed in most patients, primarily regarding to sphincter control and speech acquisitions, as also found by us. MPS I was the second group with more reports of developmental delay, mostly regarded to speech. A study by Dusing et al. (2006) describes the delay in the development of motor ability in patients with the severe form of MPS I. This was not found in our study, and it might be explained by the small number of patients included who present the severe form. In a report on the severe form of a MPS I severe form of MPS I [Conway et al., 2005], a patient showed abilities to sit without support, speak and walk at the expected ages. MPS IVA and MPS VI were the groups with fewer reports of delayed development, as expected in these subtypes of MPS which do not show cognitive impairment [Neufeld et al., 2001]. The developmental delay, associated with other findings in the medical history, is an usual finding which leads to the suspicion of an inborn error of metabolism, such as the MPS [Cleary et al., 2005].

MPS II group presented the most heterogeneous clinical manifestations and clinical presentations. On the MPS IV and MPS VI types, the initial signs and symptoms were more homogeneous, being mainly skeletal abnormalities. These two groups also exhibited the earliest age at symptoms onset, which can be explained by the fact that this kind of clinical manifestation is more easily noticed and considered as abnormal by parents and health professionals.

According to Colville et al. and Bax (1996), the signs and symptoms initially noticed on patients with MPS I were the typical facial features, hirsutism and distended abdomen. For MPS II, hearing problems, language and developmental delay were

found. For MPS IV, patients findings were skeletal abnormalities, in agreement with our observations. In a report by Suresh et al and Wraith (2005), which included patients with the attenuated form of MPS I, the main early clinical manifestations were joint stiffness, corneal opacity, ear, nose & throat manifestations and umbilical hernia. For Young et al and Harper (1983), in a study with patients with the severe form of MPS II, the first sign noticed in the patients was developmental delay. However, in the mild form of MPS II the first symptom noticed was the typical facial features [Young et al. Young and Harper, 1982].

The pediatrician was the most commonly searched specialist at the onset of clinical manifestations of the disease, except for MPS IVA, when the orthopedist was the first one consulted, reflecting the main initial clinical manifestation (, skeletal abnormalities), in this group. However, this behavior was not found in the MPS VI group that also reported skeletal abnormalities as the most frequent initial feature as well. In the majority of cases, the first professional to raise the hypothesis of MPS was the clinical geneticist and, in almost all patients, the diagnosis was reached under the guidance of this specialist. This probably reflects the lack of knowledge of Brazilian health professionals about MPS, and also the characteristics of health system operation in the country. In the work of Suresh et al and Wraith (2005) with patients with the attenuated form of MPS I, 48.1% of them were diagnosed by a pediatrician, 33.3% by other specialist, 14.8% by screening in affected families and only 3.7% by a geneticist.

A great number of patients performed surgical procedures before MPS diagnosis. In fact, this is a quite relevant point, since perioperative mortality risk in MPS patients is estimated to be around 20% [King et al., 1984]. As the patient does not have the diagnosis yet a surgical procedure is performed by a physician team who does not have the knowledge on the possible complications associated to the disease, and

which may be relevant for the surgical intervention, such as airway maintenance issues and anesthesiatic risk [Belani et al., 1993]. Despite the substantial number of patients who that went through umbilical and inguinal herniorrhaphy, adenoidectomy and tonsillectomy, hernia and upper airway obstructive problems were not reported as initial manifestations. Concerning to hospitalizations, the main causes were respiratory problems and gastrointestinal disturbances, but these findings were also not associated to early clinical manifestations in most patients.

Age at onset of symptoms onset in our sample was greater for MPS I (18 months) and for MPS II (24 months) and lower for MPS IVA (8 months), when compared to the Colville et al and Bax (1996) study. These authors found that the age at diagnosis was 13 months, 21 months and 19 months, respectively, for MPS I, MPS II and MPS IV. In this same work it is not specified how many patients exhibited the severe or attenuated form of MPS I and MPS II, and how many patients with MPS IV are from the subgroups A or B. Regarding age at diagnosis, in our sample all groups presented a greater delay on diagnosis (MPS I: 75 months; MPS II: 95 months; MPS IVA: 75 months) when compared to the data of Colville et al and Bax (1996) (MPS I: 30 months; MPS II: 51 months; MPS IV: 56 months).

In the study of Suresh et al and Wraith (2005), on the attenuated form of MPS I, the age at onset of symptoms (34.8 months) and the age at diagnosis (110.4 months) were greater than those found in our work. This can be explained by the fact that our sample had mainly patients with severe form of the disease., and also some patients in whom the form of the disease was not determined.

Young and Harper (1982) reported, in patients with the attenuated form of MPS II, an age at signs and symptoms onset of as 4.3 years. The same authors, in another

study (Young and Harper, 1983), with patients with the severe form of MPS II, reported the age of first signs and symptoms onset as 2.5 years.

In a work with South-American MPS VI patients (Azevedo et al, 2004), 48% of them exhibited beginning of the symptoms before 6 months of age and the remaining 52% between 6 and 36 months; the mean age of diagnosis establishment was 48 months. In our sample, the median age at onset of symptoms was 8 months, and the age at confirmation of diagnosis was 52 months.

Summing up, in our sample the diagnosis of MPS was reached approximately, 4.8 years after the first signs and symptoms. The group with more delay in diagnosis was the MPS II (5.9 years). We believe that this finding is due the broader clinical heterogeneity of this disease. On the other hand, the group which showed the shortest time interval between onset of manifestations and diagnosis was MPS IVA (3.6 years), which presents more homogeneous clinical manifestations.

We believe that this important delay in diagnosis contributes to increase the number of professionals involved in the assistance of patients in this period. This situation could be changed by improving the education of health professionals about the MPS diseases, and also by facilitating access to diagnostic tests. The early diagnosis of MPS patients is important to give more efficacy to genetic counseling, to enable a better management of complications, and is likely to improve the outcome of the specific treatments (stem cells transplantation, enzyme replacement therapy) already available for some of these conditions.

Acknowledgements

We want to express our gratitude to CAPES (Brazilian Postgraduation Agency), to Postgraduation Programme in Medicine: Medical Sciences - UFRGS, to FINE-HCPA and to MPS Brazil Network for the support provided to this study.

REFERENCES

- Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. 2000. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 105: 109-205.
- Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin M, Leinster S, Beheregary AP, Boy R, Mabe P, Giugliani, R. 2004. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. In: *Clinical Genetic* 66: 208-213.
- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschutter A, Kampmann C, Beck M. 2005. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1011-1017.
- Belani KG, Krivit W, Carpenter BLM, Braunlin E, Buckley JJ, Liao JC, Floyd T, Leonard AS, Summers CG, Levine S, Whitley CB. 1993. Children with Mucopolysaccharidosis: perioperative care, morbidity, mortality and new findings. *Journal of Pediatric Surgery* 28: 403-410.
- Cleary MA, Green A. 2005. Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Arch Dis Child* 90: 1128-1132.
- Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. 1997. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 156:650-654.
- Colville GA, Bax MA. 1996. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. *Child: care, health and development* 22: 1: 31-36.
- Conway J, Dyack S, Crooks BNA, Fernandez CV. 2005. Mixed donor chimerism and low level iduronidase expression may be adequate for neurodevelopmental protection in hurler syndrome. *J Pediatr* 147: 106-108.
- Dusing SC, Thorpe D, Rosenberg A, Mercer V, Escolar M. 2006. Gross motor abilities in children with Huler syndrome. *Developmental medicine & child neurology* 48: 927-930.
- Faúndes A, Cecatti JG. 1991. A operação cesárea no Brasil: incidência, tendências, causas, conseqüências e proposta de ação. *Cadernos de Saúde Pública* 7(2):150-153.

- King DH, Jones RM, Barnett MB. 1984. Anaesthetic considerations in the mucopolysaccharidoses. *Anaesthesia* 39:126-131.
- Liascovich R, Rittler M, Castilla EE. 2001. Consanguinity in South America: demographic aspects. *Hum Hered* 1151: 27-34.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. 1999. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281: 249-254.
- Morrison JJ, Rennie JM. 1997. Clinical, scientific and ethical aspects of fetal and neonatal care at extremely preterm periods of gestation. *Br J Obstet Gynecol* 104:1341-1350.
- Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. 1997. *Hum Genet* 101: 355-358.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Western Australia. 2003 *American Journal of Medical Genetics*. 123A:310-313.
- Neufeld E, Muenzer J. 2001. The mucopolysaccharidoses. In: Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, p 3421-3452.
- Nóbrega FJ. 1985. Antropometria, patologias e malformações congênitas do recém-nascido brasileiro e estudos de associação com algumas variáveis maternas. *J Pediatr* 59:S10-27.
- Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, Niezen-Konig KE, van Diggelen OP. 1999. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 105: 151-156.
- Suresh V, Wraith J. 2005. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatrica* 94: 872-877.
- Young ID, Harper PS. 1982. Mild form of Hunter's syndrome: clinical deliniation based on 31 cases. *Archives of Disease in Childhood* 57:828-236.
- Young ID, Harper PS. 1983. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 25 (4): 481-489.

Table 1. Characterization of MPS patients, regarding MPS type, gender and age at interview.

MPS type	Total of patients	Gender (male/female)	Age at interview (years) (mean \pm SD)
MPS I	18	10/8	13.66 \pm 9.7
MPS II	43	43/0	12.72 \pm 9.0
MPS IIIA	2	2/0	11/11*
MPS IIIB	3	0/3	5/13/18*
MPS IIIC	1	1/0	14*
MPS IVA	15	10/5	11.9 \pm 2.9
MPS IVB	1	1/0	14*
MPS VI	29	16/13	9.9 \pm 4.9
MPS VII	1	0/1	7*
Total	113	83/30	119\pm7.4

MPS: Mucopolysaccharidoses

**It is shown the age for each patient for these MPS types.*

Table 2. Physicians who were involved in the care of MPS patients (on beginning of signs and symptoms and on MPS diagnosis suspicion)

Medical Specialist	Physician who first saw the patient at the beginning the signs and symptoms					Physician who firstly suspected of a MPS diagnosis in these patients				
	MPS (n=111)	MPS I (n=18)	MPS II (n=43)	MPS IVA (n=15)	MPS VI (n=28)	MPS (n=111)	MPS I (n=18)	MPS II (n=43)	MPS IVA (n=15)	MPS VI (n=28)
General Physician	9	2	3	2	2	-	-	-	-	-
Geneticist	7	2	2	1	2	77	11	26	13	21
Neurologist	3	-	2	-	-	10	2	6	-	2
Orthopedist	14	-	4	7	2	3	-	2	-	-
Pediatrician	71	13	28	5	21	11	3	5	-	3
Rheumatologist	-	-	-	-	-	3	-	2	-	1
Other	7	1	4	-	1	7	2	2	2	1

MPS: Mucopolysaccharidosis

The figure shows the physicians referring to more than 10% of the sample.

Table 23. Surgical procedures performed on MPS patients between birth and biochemical diagnosis (n= 67/113)

Surgical Procedure	MPS* (n=67/113)	MPS I (n=13/67)	MPS II (n=30/67)	MPS IVA (n=4/67)	MPS VI (n=16/67)
Inguinal Herniorrhaphy	24	6	11	1	6
Umbilical Herniorrhaphy	25	6	11	-	8
Adenoidectomy	33	6	18	-	7
Tonsillectomy	16	3	9	-	2
Ear tubes placement	13	2	7	-	3
Orthopedic Surgery**	4	1	1	2	1
Others***	11	1	6	1	2
Total	126	25	63	4	29

*MPS: Mucopolysaccharidoses; Considering the total sample 67/113(59,2%) patients performed some surgical procedure before biochemical diagnosis. Of these 67 patients, 13 patients with MPS I, 30 MPS II, 3 MPS III, 4 MPS IVA, 16 MPS VI and 1MPS VII. The MPS III, MPS IVB and VII patients are not shown on the table because they do not reach a minimum of 10% of the sample (see Methods section).

** Club foot correction (n=2), spine surgery (n=2)

*** Shunt (n=2), phimosis correction (n=2), gastrostomy (n=1), tracheostomy (n=1), lung lobectomy (n=1) carpal tunnel syndrome (n=1), hiatal hernia correction (n=1), urether stenosis correction (n=1), arachnoid's cyst (n=1).

Figure legends:

Figure 1. Mucopolysaccharidoses: first signs and symptoms (n= 111/113).

The first signs and symptoms are shown for MPS types that represent more than 10% of the total sample (see methods). MPS III (n=6), MPS IVB (n=1) e MPS VII (n=1) patient were excluded of the sub group analysis due to low n (see methods). Two patients were diagnosed before the onset of signs and symptoms (one MPS IIIB and one MPS VI).

Figure 2. Physicians who were involved in the care of MPS patients (on beginning of signs and symptoms and on MPS diagnosis suspicion).

The figure shows the physicians referring to more than 10% of the sample). The MPS III (n= 6), MPS IVB (n=1) and MPS VII (n=1) patients were not shown in the figure due to small sample size (see methods).

A (MPS I), B (MPS II), C (MPS IVA) and D (MPS VI) corresponding, respectively, to the physician who first saw the patient at the beginning the signs and symptoms..

E (MPS I), F (MPS II), G (MPS IVA) and H (MPS VI) corresponding, respectively, to the physician who firstly suspected of an MPS diagnosis in these patients.

Figure 32. Age at onset of signs/symptoms and age at biochemical diagnosis (in months).

A: Included all MPS patients (111/113) at age of onset of signs and symptoms, as two patients were asymptomatic at diagnosis

B: age at onset of signs and symptoms for MPS I (n=18/111), MPS II (n=43/111), MPS IVA (n=15/111) and MPS VI (n=28/111);

C: age at biochemical diagnosis for MPS I (n=18/113), MPS II (n=43/113), MPS IVA (n=15/113) and MPS VI (n=29/113).

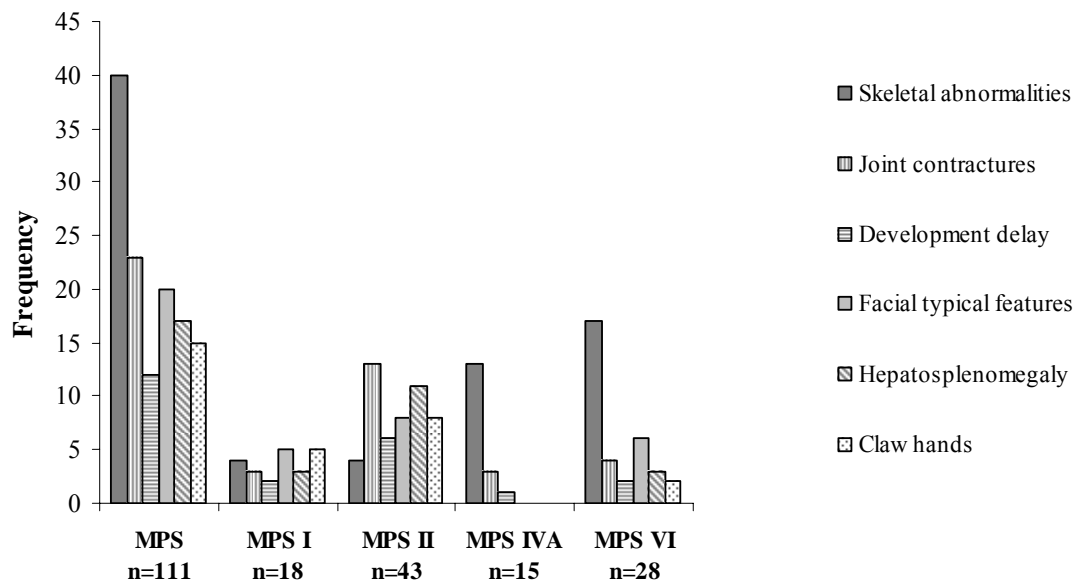
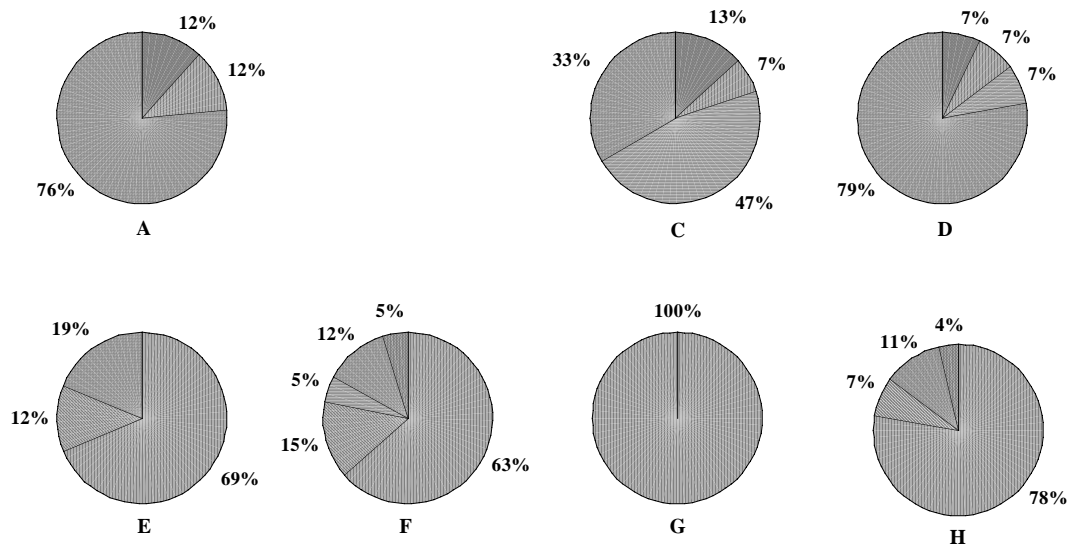


Figure 1.



General Physician
 Geneticist
 Neurologist
 Orthopedist
 Pediatrician
 Rheumatologist

Figure 2.

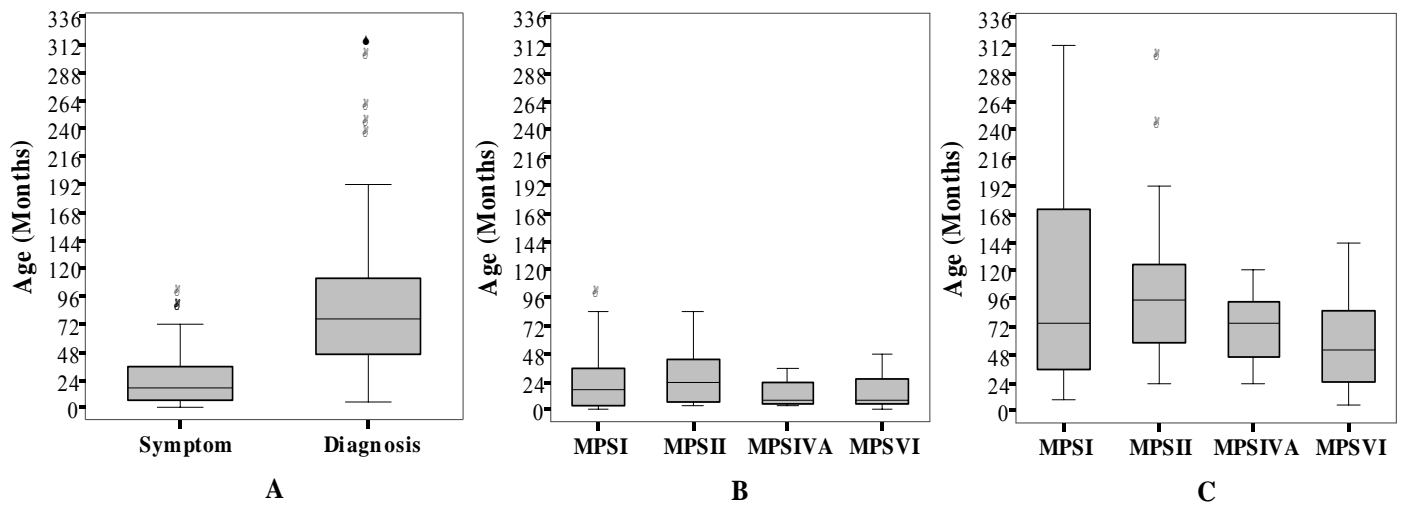


Figure 32.

ARTIGO VERSÃO EM PORTUGUÊS

História Natural das Mucopolissacaridoses: Uma Investigação da Trajetória dos Pacientes desde o Nascimento Até o Diagnóstico

**Taiane Vieira TA^{1,2} Ida Schwartz I^{1,2,3} Verónica Muñoz¹ Louise PintoLLC¹ Carlos
Steiner C⁴ Márcia Ribeiro^{M5} Raquel BoyR⁴⁶ Victor Ferraz^{V7} Chong Kim⁸**

Angelina Acosta⁹ e

Roberto

Giugliani R^{1,2,3}

¹ Serviço de Genética Médica, HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil

² Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

³ Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

⁴ Hospital das Clínicas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

⁵ Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁶ Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

⁷ Hospital das Clínicas Departamento de Genética da Faculdade de Medicina, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

⁸ Instituto da Criança, USP, São Paulo, SP, Brasil

⁹ Hospital Universitário Prof Edgar Santos Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA, Brasil

Título simplificado: MPS no Brasil

Correspondência:

Taiane Alves Vieira
Serviço de Genética Médica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350
Porto Alegre, RS, CEP 90035-903
Brasil

RESUMO

Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças metabólicas caracterizadas pelo acúmulo intralisossomal de glicosaminoglicanos. O objetivo deste trabalho é investigar a trajetória dos pacientes brasileiros com MPS desde o nascimento até o seu diagnóstico. Foram realizadas entrevistas com os pais ou responsáveis e posterior revisão do prontuário dos pacientes. Para os tipos de MPS que representam mais de 10% da amostra, foi realizada uma análise separada das variáveis estudadas. Foram incluídos um total de 113 pacientes brasileiros com MPS (18 MPS I, 43 MPS II, 2 MPS IIIA, 3 MPS IIIB, 1 MPS IIIC, 15 MPS IVA, 1 MPS IVB, 29 MPS VI e 1 MPS VII), correspondendo a 97 famílias entrevistadas. A mediana de idade do início dos sinais e sintomas foi 18 meses (MPSI: 18, MPSII: 24, MPS IVA: 8 e MPSVI: 8). Considerando todos os pacientes incluídos, o sinal/sintoma inicial mais freqüentemente relatado foram alterações esqueléticas, contraturas articulares e face característica. Para MPS I, o primeiro sinal/sintoma mais freqüentemente relatado foi face característica, para MPS II contraturas articulares e para MPS IVA e MPS VI foi alterações esqueléticas. Desde o início da sintomatologia até o diagnóstico, diferentes profissionais de saúde foram procurados pelas famílias dos pacientes com MPS, entretanto, o diagnóstico de MPS foi concluído, na quase totalidade dos casos, por um geneticista. A mediana da idade ao diagnóstico foi 76 meses (MPSI: 75, MPSII: 95, MPS IVA: 75 e MPSVI: 52). Em geral, houve uma demora de 4,8 anos entre o início da sintomatologia até a conclusão do diagnóstico. Considerando as alternativas de tratamento que são disponíveis para algumas destas doenças e que o início precoce do tratamento está associado a mudanças favoráveis na história natural da doença, esforços devem ser realizados para minimizar este atraso. Nós acreditamos que este panorama pode ser mudado com a educação dos profissionais de saúde sobre as MPS, bem como com a disponibilização de acesso aos métodos de investigação laboratorial necessários ao diagnóstico.

Palavras-chave: mucopolissacaridoses, doenças lisossômicas, glicosaminoglicanos, história natural

INTRODUÇÃO

Mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças caracterizadas pelo acúmulo intralisossômico de glicosaminoglicanos, secundário à deficiência na atividade de uma enzima lisossômica específica. Este acúmulo anormal compromete a arquitetura e função das células e órgãos, levando a um grande número manifestações clínicas, as quais são progressivas e multissistêmicas.

De acordo com estudos internacionais, a incidência das MPS varia de 1,9 a 4,5/100000 nascimentos [Baehner et al., 20065; Nelson et al., 2003; Applegarth et al., 2000; Meikle et al., 1999; Poorthuis et al., 1999 e Nelson, 1997]. A incidência atual das mucopolissacaridoses no Brasil não é conhecida. Em um estudo de Coelho et al. (1997), o qual relata diagnóstico de erros inatos do metabolismo (EIM) em pacientes brasileiros, as doenças lisossômicas (DL) foram o maior grupo de EIM diagnosticado (59,8% do total), sendo as MPS 32,6% de todos os EIM encontrados. entre as DL, as MPS representaram 54,5 % dos casos. A Rede MPS Brasil, uma iniciativa que tem por objetivo disponibilizar os métodos diagnósticos para MPS no Brasil, confirmou o diagnóstico de 161 casos no período de abril de 2004 a setembro de 2006, sendo que outros 88 pacientes investigados tinham diagnóstico prévio e estavam, sabidamente, vivos. Destes 249 pacientes, 60 correspondem a MPS I, 82 a MPS II, 31 a MPS III (7 MPS IIIA, 14 MPS IIIB, 10 MPS IIIC), 15 a MPS IV (11 MPS IVA, 4 MPS IVB), 57 a MPS VI e 4 a MPS VII.

Para nosso conhecimento, existem apenas poucos estudos de história natural das MPS disponíveis na literatura, especialmente quando considera-se o período pré-diagnóstico. Embora as manifestações clínicas iniciais costumem ser percebidas durante o primeiro ou segundo ano de vida, a idade ao diagnóstico, entretanto, costuma ser

mais tardia [Young et al. e Harper, 1982; Young et al. e Harper, 1983; Colville et al. e Bax, 1996; e Azevedo et al., 2004, Suresh et al. e Wraith, 2005]. Não foram realizados estudos para conhecer os determinantes deste atraso.

Este estudo tem por objetivo delinear a trajetória de um indivíduo brasileiro com MPS desde o nascimento até o momento de seu diagnóstico, identificando diferenças existentes nesse período entre os vários tipos de MPS, e reconhecer potenciais problemas que devem ser superados para que o diagnóstico das MPS no Brasil possa ser realizado mais precocemente.

MÉTODO

Neste estudo nós observamos uma série de casos de pacientes com MPS através de um questionário organizado sempre aplicado pelo mesmo entrevistador ao principal cuidador do paciente com MPS, na presença ou não do paciente, mesmo para os pacientes adultos.

Após a entrevista, foi realizada revisão do prontuário dos pacientes, para confirmar e adicionar dados. Em caso de dados discrepantes, foi considerado o registrado no prontuário do paciente.

A amostra foi oriunda do ambulatório de MPS do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA), serviço de referência nacional para o diagnóstico e tratamento das MPS, e de outros Serviços de Genética do país. Todos os pacientes deveriam ter diagnóstico bioquímico de MPS confirmado através da identificação da deficiência da atividade da enzima específica (testes disponíveis para todas as MPS no SGM-HCPA). Para todos os tipos de MPS cuja enzima deficiente é uma sulfatase, a atividade de outra sulfatase foi sempre avaliada, a fim de ser excluída a possibilidade diagnóstica de deficiência múltipla de sulfatases.

Para os pacientes do Ambulatório de MPS do SGM-HCPA, o qual é localizado na região sul do Brasil, as entrevistas foram realizadas durante uma das revisões ambulatoriais, no período de maio de 2005 a novembro de 2006. Seis outros serviços do Brasil também participaram deste estudo. Estes serviços (5 da região Sudeste e um da região Nordeste) foram visitados entre setembro de 2005 e março de 2006 para realização das entrevistas.

As entrevistas eram focadas no período compreendido entre o nascimento até o diagnóstico do paciente com MPS e abordavam as seguintes variáveis: tipo de MPS; data de nascimento; procedência; heredograma; dados de nascimento (idade gestacional, peso e comprimento); dados de desenvolvimento (idade de aquisição de deambulação sem auxílio, fala e controle esfinteriano); tipo de manifestação clínica inicial; idade de início das manifestações clínicas; profissionais envolvidos na assistência do paciente até o diagnóstico (número; especialidade do profissional consultado quando foram percebidas as manifestações clínicas iniciais; especialidade do profissional que primeiramente suspeitou de MPS; especialidade do profissional que concluiu o diagnóstico de MPS); histórico de hospitalizações e cirurgias (número e tipo); idade ao diagnóstico bioquímico.

Os dados foram agrupados em uma tabela do programa Microsoft Excel® para posterior análise em SPSS 15.0 para Windows. As variáveis categóricas foram sumarizadas por meio de frequências e percentagens. As variáveis contínuas com distribuição normal foram sumarizadas por meio de média e desvio-padrão, enquanto que aquelas com distribuição assimétrica foram sumarizadas por meio de mediana e intervalos interquartis.

Para os tipos de MPS que representavam mais de 10% da amostra foi realizada uma descrição separada de todas as variáveis analisadas.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA (número de registro 05-075). Antes de todas as entrevistas o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo CEP, foi assinado pelos pacientes ou pelos pais/responsáveis legais.

RESULTADOS

Um total de 113 pacientes brasileiros com MPS foram incluídos neste estudo (Tabela1), correspondendo a 97 famílias entrevistadas. No SGM-HCPA foram incluídos 64 pacientes (10 MPS I, 28 MPS II, um MPS IIIC, 7 MPS IVA e 21 MPS VI). Nos 6 serviços de genética visitados foram incluídos 49 pacientes (8 MPS I, 15 MPS II, dois MPS IIIA, três MPS IIIB, 8 MPS IVA, um MPS IVB, 11 MPS VI e um MPS VII). Os tipos I, II, IVA e VI compreenderam, cada um, a mais de 10% da amostra e, portanto, foram também analisados separadamente em relação às variáveis estudadas.

O índice de consangüinidade entre todas as famílias entrevistadas foi 20,6% (20/97). Para MPS II, a qual a herança é ligada ao X, apenas uma das 37 famílias era consangüínea, correspondendo a 2,7%. Das 97 famílias entrevistadas, 22 apresentaram recorrência na irmandade de casos de MPS. Em duas dessas famílias, isto possibilitou, através de triagem familiar, o diagnóstico precoce de dois pacientes ainda assintomáticos: um caso de MPS VI, com diagnóstico aos 5 meses, e um caso de MPS IIIB, com diagnóstico aos 20 meses.

Dos 18 pacientes com MPS I, três apresentavam a forma grave da doença, 13 a forma atenuada e para dois pacientes não foi possível determinar a forma. Para os pacientes com MPS II, 161 eram neuronopatas, 20 19 não-neuronopatas e em 131 não foi possível determinar a forma. Todos os pacientes com MPS III apresentavam

comprometimento cognitivo, e este estava ausente nos pacientes com MPS IV e VI avaliados.

Sessenta dos 113 pacientes (53,1%) nasceram de parto cesáreo e 53/113 (46,9%) nasceram de parto vaginal. Oito pacientes nasceram pré-termo e dois pós-termo. A média de peso ao nascimento, considerando todos os tipos de MPS foi 3,409 kg (2.200-5.100 kg, DP 594 g). A média de comprimento ao nascimento para todos os tipos de MPS foi 50,3 cm (41-57 cm, DP 2,7 cm).

Informações sobre o desenvolvimento neuropsicomotor até o momento do diagnóstico foram obtidas em 102/113 pacientes (90,3%). Em 44 destes 102 pacientes (43,1%) foi relatado, atraso do desenvolvimento. Para MPS I, 7/18 (38,9%) pacientes referiram alguma alteração até o diagnóstico, como atraso na fala em 6/7 pacientes (85,7%) e no controle esfíncteriano em 2/7 pacientes (28,6%). Para os pacientes com MPS II, 22/40 (55,0%) referiram alteração, relacionada à fala em 16/22 (72,7%) pacientes, ao controle esfíncteriano em 8/22 (36,4%) pacientes e à deambulação em 4/22 (18,2%) pacientes. Quatro dos 15 pacientes (26,7%) com MPS IV-A referiram alterações, em relação à deambulação em 4/4 (100%) pacientes e à fala em 1/4 (25,0%) pacientes. Para os 29 pacientes com MPS VI, 9 (31,0%) relataram alguma alteração, em relação a fala em 6/9 (66,7%) pacientes e à deambulação em 4/9 (44,4%) pacientes.

As manifestações clínicas iniciais mais frequentemente relatadas podem ser vistas na figura 1.

Considerando todos os pacientes, o número médio de especialistas pelos quais eles foram assistidos desde o início da sintomatologia até o diagnóstico foi 4,7 (1-11). Um total de 22 especialidades médicas diferentes estiveram envolvidas na assistência do paciente com MPS desde o nascimento até o seu diagnóstico. Considerando todos os casos (n=113), o diagnóstico de MPS foi concluído em 94,8% (107/113) dos casos por

um geneticista. Outros profissionais que concluíram o diagnóstico de MPS foram o pediatra (3/113 ou 2,6%) e o neurologista (3/113 ou 2,6%). Informações sobre os profissionais que foram procurados quando os pacientes começaram a apresentar as manifestações clínicas iniciais e os profissionais que primeiramente suspeitaram de MPS podem ser vistos na figura 2.

Dos 113 pacientes, 67 (59,3%) realizaram pelo menos um procedimento cirúrgico antes do diagnóstico (Tabela 2).

Considerando os 113 pacientes, 46 (40,1%) foram hospitalizados pelo menos uma vez no período compreendido entre o nascimento e o diagnóstico. O principal motivo das hospitalizações foram problemas respiratórios para 32/46 pacientes e distúrbios gastrointestinais para 11/46 pacientes. Entre os outros motivos que levaram os pacientes à hospitalização, encontramos: investigação médica, problemas cardíacos, convulsão, hemorragia gengival após procedimento de extração dentária, infecção na orofaringe, complicações pós-operatórias e otite. O número médio de hospitalizações até o diagnóstico, por paciente, considerando os 67 43 pacientes que foram hospitalizados, foi de 3,98 e, variando de uma a 10 (total de hospitalizações = 183).

A idade de início das manifestações clínicas e idade ao diagnóstico para todos os tipos de MPS e para os grupos MPS I, MPS II, MPS IVA e MPS VI pode ser encontrada na figura 3.

DISCUSSÃO

Entrevistamos 97 famílias de pacientes com MPS procurando conhecer a trajetória percorrida pelo paciente e sua família em busca do seu diagnóstico. O índice

de consanguinidade encontrado nas famílias (20,6%) foi muito maior do que o da população brasileira em geral, que é de 1,6% [Liascovich et al., 2001], sendo semelhante ao descrito por Azevedo et al. (2004) em um estudo de pacientes sul-americanos com MPS VI.

O número total de pacientes que nasceram por parto Cesário (46,9%) foi maior do que o da população brasileira em geral que é de 30,9% [Faúndes et al., 1991]. O índice de partos prematuros foi 7,1%, semelhante população brasileira em geral que é de 6 a 10% [Morrison et al., 1997]. A média de peso e de comprimento ao nascimento foi semelhante ao da população em geral [Nóbrega, 1985]. O elevado índice de partos cesáreos não foi explicado por fatores comuns, como prematuridade ou macrossomia.

O principal grupo que apresentou atraso no desenvolvimento neuropsicomotor até a idade do diagnóstico foi a MPS II. Este fato não surpreendeu, pois 37,2% dos pacientes deste grupo apresentavam a forma neuronopata da doença. Em um estudo de Young et al. Young e Harper (1983), para pacientes com a forma grave da MPS II, o atraso no desenvolvimento foi notado na maioria dos pacientes, principalmente em relação ao controle esfíncteriano e à fala, semelhante aos achados de nosso estudo. MPS I foi o segundo grupo com maior relato de atraso no desenvolvimento, sendo este atraso principalmente em relação à fala. Um estudo de Dusing et al. (2006), relata o atraso no desenvolvimento de pacientes com a forma grave da MPS I em relação às habilidades motoras. Este não foi um achado em nosso estudo, o que pode ser explicado pelos poucos casos incluídos que apresentavam a forma grave da doença. Em um relato de caso de um paciente com a forma grave de MPS I [Conway et al., 2005], o paciente apresentava o desenvolvimento das habilidades de sentar sem apoio, falar e caminhar na idade esperada. MPS IVA e MPS VI foram os grupos que menos relataram atraso no desenvolvimento, o que pode ser explicado por esses dois grupos de doença não

apresentarem comprometimento do intelecto [Neufeld et al., 2001]. O atraso no desenvolvimento, associado com outros achados da história médica, pode ser um indício para o diagnóstico de erros inatos do metabolismo, como as mucopolissacaridoses [Cleary et al., 2005].

O grupo MPS II foi o que apresentou as manifestações clínicas mais heterogêneas. Para MPS IVA e MPS VI, o tipo de sintomatologia inicial foi mais homogêneo, notando-se principalmente as alterações esqueléticas. Estes dois grupos também foram os que apresentaram idade de início da sintomatologia mais precoce, o que pode ser explicado por este tipo de manifestação clínica ser mais facilmente percebida e valorizada pelos pais ou cuidadores e pelos profissionais de saúde.

De acordo com Colville et al. e Bax (1996), para MPS I, os sinais e sintomas inicialmente notados foram face característica, hirsutismo e abdômen distendido. Para MPS II, as principais manifestações clínicas foram problemas relacionados à audição, à linguagem e ao desenvolvimento. Para MPS IV, esses autores encontraram como principais manifestações clínicas iniciais alterações esqueléticas, concordando com os achados em nossa amostra. No estudo de Suresh et al. e Wraith (2005), que incluiu pacientes com a forma atenuada de MPS I, as principais manifestações clínicas iniciais foram rigidez articular, opacificação de córnea, sintomas recorrentes de ouvido, nariz e garganta e hérnia umbilical. Para Young et al. Young e Harper (1983), em um estudo de pacientes com a forma grave de MPS II, o principal sinal inicialmente notado nos pacientes foi atraso no desenvolvimento. Entretanto, para a forma leve de MPS II, o principal sintoma foi face característica [Young et al. Young e Harper, 1982].

O pediatra foi o principal profissional procurado quando as manifestações clínicas da doença foram percebidas, exceto para MPS IVA, o qual foi o ortopedista. Isto reflete a principal manifestação clínica inicial para esse grupo, que são as alterações

esqueléticas. Entretanto, este não foi um achado para o grupo MPS VI, que referiu alterações esqueléticas também como a manifestação clínica inicial mais freqüente. Para a grande maioria dos casos, o primeiro profissional a suspeitar do diagnóstico de MPS foi o geneticista e, para aproximadamente todos os pacientes, o diagnóstico foi concluído por este especialista. Este fato provavelmente demonstra a falta de conhecimentos dos profissionais de saúde brasileiros a respeito das MPS. No trabalho de Suresh et al. e Wraith (2005) com pacientes com a forma atenuada da MPS I, 48,1% dos diagnósticos foram feitos pelo pediatra, 33,3% por outros especialistas, 14,8% por triagem nas famílias afetadas e apenas 3,7% pelo geneticista.

Um grande número de pacientes realizaram procedimentos cirúrgicos antes do diagnóstico de MPS. Esse é um dado preocupante, uma vez que o risco de mortalidade perioperatória para os pacientes com MPS é estimado em 20% [King et al., 1984]. Além disso, pelo fato de o paciente ainda não ter o diagnóstico, entende-se que o médico que realiza o procedimento não tem conhecimento das possíveis complicações associadas à doença em consequência a uma cirurgia, como a complexidade da via aérea e o risco anestésico [Belani et al., 1993]. Apesar do considerável número de pacientes que realizaram herniorrafia umbilical e inguinal, adenoidectomia e amigdalectomia, hérnias e problemas obstrutivos das vias aéreas superiores não foram um achado relatado como manifestação clínica inicial. Em relação às internações hospitalares, os principais motivos foram problemas respiratórios e distúrbios gastrointestinais. Esses achados também não foram associados a manifestações clínicas iniciais para a maioria dos pacientes.

A idade ao início dos sintomas em nossa amostra foi maior para MPS I (18 meses) e para MPS II (24 meses) e menor para MPS IVA (8 meses) quando comparado ao estudo de Colville et al. e Bax. (1996) que encontrou a idade de diagnóstico início dos

sintomas 13 meses, 21 meses e 19 meses, respectivamente para MPS I, MPS II e MPS IV. Neste estudo não é especificado quantos pacientes apresentavam a forma grave ou atenuada da MPS I, a forma neuronopata ou não neuronopata da MPS II e quantos pacientes no grupo MPS IV apresentavam os subtipos A ou B. Em relação a idade ao diagnóstico, em nossa amostra todos os grupos apresentaram um importante atraso para o diagnóstico (MPS I: 75 meses; MPS II: 95 meses; MPS IVA: 75 meses) quando comparado aos dados de Colville et al. (1996) (MPS I: 30 meses; MPS II: 51 meses; MPS IV: 56 meses).

Em um estudo de Suresh et al. e Wraith (2005) sobre a forma atenuada da MPS I, a idade ao início dos sintomas (34,8 meses) e idade ao diagnóstico (110,4 meses) foi maior do que em nossa amostra. Este achado pode ser explicado pelo fato de nossa amostra conter pacientes com a forma grave e pacientes com a forma indeterminada da doença.

Young et al. Young e Harper (1982) relataram, em um estudo com pacientes com a forma leve da MPS II, a idade de início dos sintomas como 4,3 anos. Em um outro estudo destes mesmos autores, em 1983, com pacientes com a forma grave de MPS II, o início da sintomatologia foi aos 2,5 anos.

Em um estudo de pacientes sul-americanos com MPS VI (Azevedo et al., 2004), 48% dos pacientes apresentaram o início dos sintomas até os 6 meses e 52% entre 6 e 36 meses. Em nossa amostra, a mediana de início da sintomatologia foi oito meses. Nesse estudo, o diagnóstico foi concluído aos 48 meses. Este achado é similar o da nossa amostra, que apresentou o diagnóstico aos 52 meses.

Em geral, em nossa amostra, o diagnóstico de MPS é concluído aproximadamente 4,8 anos após o início dos primeiros sintomas. O grupo que apresentou um maior atraso foi a MPS II (5,9 anos). Acreditamos que este achado seja

devido a grande heterogeneidade da apresentação clínica desta doença. Em contrapartida, o grupo que apresentou o menor intervalo de tempo entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico foi MPS IVA (3,6 anos), grupo que apresenta as manifestações clínicas mais homogêneas.

Acreditamos que este atraso deve contribuir para o alto número de profissionais envolvidos na assistência dos pacientes neste período. Esta situação possa ser alterada com a educação dos profissionais de saúde sobre as MPS e com o acesso à investigação laboratorial necessária ao diagnóstico. O diagnóstico precoce das MPS é fundamental para o aconselhamento genético, adequado manejo das complicações associadas à doença, assim como para melhorar os resultados dos tratamentos específicos (transplante de células hematopoiéticas, terapia de reposição enzimática) já disponíveis para algumas destas condições.

Agradecimentos

Agradecemos à CAPES pela bolsa de mestrado concedida a primeira autora deste trabalho e ao Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas da UFRGS, ao FIPE_-HCPA e à Rede MPS Brasil pelo auxílio financeiro para realização das visitas aos seis Serviços de Genética do país para realização das entrevistas.

REFERÊNCIAS

- Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. 2000. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 105: 109-205.
- Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin M, Leinster S, Beheregary AP, Boy R, Mabe P, Giugliani, R. 2004. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. In: *Clinical Genetic* 66: 208-213.
- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A; Kampmann C; Beck M. 2005 Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis.* 28(6):1011-1017.
- Belani KG, Krivit W, Carpenter BLM, Braunlin E, Buckley JJ, Liao JC, Floyd T, Leonard AS, Summers CG, Levine S, Whitley CB. 1993. Children with Mucopolysaccharidosis: perioperative care, morbidity, mortality and new findings. *Journal of Pediatric Surgery* 28: 403-410.
- Cleary MA, Green A. 2005. Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Arch Dis Child* 90: 1128-1132.
- Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. 1997. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 156:650-654.
- Colville GA and Bax MA. 1996. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. *Child: care, health and development* 22: 1: 31-36.
- Conway J, Dyack S, Crooks BNA, Fernandez CV. 2005. Mixed donor chimerism and low level iduronidase expression may be adequate for neurodevelopmental protection in hurler syndrome. *J Pediatr* 147: 106-108.
- Dusing SC, Thorpe D, Rosenberg A, Mercer V, Escolar M. 2006. Gross motor abilities in children with Huler syndrome. *Developmental medicine & child neurology* 48: 927-930.
- Faúndes A, Cecatti JG. 1991. A operação cesárea no Brasil: incidência, tendências, causas, conseqüências e proposta de ação. *Cadernos de Saúde Pública* 7(2):150-153.

- King DH, Jones RM, Barnett MB. 1984. Anaesthetic considerations in the mucopolysaccharidoses. *Anaesthesia* 39:126-131.
- Liascovich R, Rittler M, Castilla EE. 2001. Consanguinity in South America: demographic aspects. *Hum Hered* 1151: 27-34.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. 1999. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281: 249-254.
- Morrison JJ, Rennie JM. 1997. Clinical, scientific and ethical aspects of fetal and neonatal care at extremely preterm periods of gestation. *Br J Obstet Gynecol* 104:1341-1350.
- Neufeld E, Muenzer J. 2001. The mucopolysaccharidoses. In: Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, p.3421-3452.
- Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. 1997. *Hum Genet* 101: 355-358.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Western Australia. 2003 *American Journal of Medical Genetics*. 123A:310-313.
- Nóbrega FJ. 1985. Antropometria, patologias e malformações congênitas do recém-nascido brasileiro e estudos de associação com algumas variáveis maternas. *J Pediatr* 59:S10-27.
- Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, Niezen-Konig KE, van Diggelen OP. 1999. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 105: 151-156.
- Suresh V, Wraith J. 2005. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatrica* 94: 872-877.
- Young ID, Harper PS. 1982. Mild form of Hunter's syndrome: clinical deliniation based on 31 cases. *Archives of Disease in Childhood* 57:828-236.
- Young ID, Harper PS. 1983. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 25 (4): 481-489.

Tabela 1. Caracterização dos pacientes com mucopolissacaridose avaliados, considerando o tipo de MPS, sexo e idade na entrevista.

Tipo MPS	Total de pacientes	Sexo (masculino/feminino)	Idade na entrevista (anos) (média ±DP)
MPS I	18	10/8	13,66±9,7
MPS II	43	43/0	12,72±9
MPS IIIA	2	2/0	11/11*
MPS IIIB	3	0/3	5/13/18*
MPS IIIC	1	1/0	14*
MPS IVA	15	10/5	11,87±2,9
MPS IVB	1	1/0	14*
MPS VI	29	16/13	9,89±4,9
MPS VII	1	0/1	7*
Total	113	83/30	11,95±7,4

MPS: Mucopolissacaridos

**Os valores correspondem à idade de cada paciente para este tipo de MPS.*

Tabela 2. Profissionais de saúde envolvidos na assistência dos pacientes com mucopolissacaridose (ao início da sintomatologia e quando da suspeita clínica)

Especialista	Profissional que primeiramente atendeu o paciente quando foram percebidos os sintomas iniciais					Profissional que primeiramente suspeitou que o diagnóstico do paciente era MPS				
	MPS (n=111)	MPS I (n=18)	MPS II (n=43)	MPS IVA (n=15)	MPS VI (n=28)	MPS (n=111)	MPS I (n=18)	MPS II (n=43)	MPS IVA (n=15)	MPS VI (n=28)
Clínico Geral	9	2	3	2	2	-	-	-	-	-
Geneticista	7	2	2	1	2	77	11	26	13	21
Neurologista	3	-	2	-	-	10	2	6	-	2
Ortopedista	14	-	4	7	2	3	-	2	-	-
Pediatra	71	13	28	5	21	11	3	5	-	3
Reumatologista	-	-	-	-	-	3	-	2	-	1
Outro	7	1	4	-	1	7	2	2	2	1

MPS: Mucopolissacaridoses

São mostrados os profissionais referidos por mais de 10% da amostra (todos médicos).

Tabela 23. Intervenções cirúrgicas realizadas em pacientes com mucopolissacaridoses desde o seu nascimento até o seu diagnóstico (n= 67/113)

Tipo de Cirurgia	MPS* (n=67/113)	MPS I (n=13/67)	MPS II (n=30/67)	MPS IVA (n=4/67)	MPS VI (n=16/67)
Herniorrafia inguinal	24	6	11	1	6
Herniorrafia umbilical	25	6	11	-	8
Adenoidectomia	33	6	18	-	7
Amigdalectomia	16	3	9	-	2
Inserção de tubos de ventilação	13	2	7	-	3
Cirurgia ortopédica**	4	1	1	2	1
Outras***	11	1	6	1	2
Total	126	25	63	4	29

*MPS= mucopolissacaridoses. Considerando a amostra total, 67/113(59,2%) pacientes foram submetidos à alguma cirurgia até o seu diagnóstico. Estes 67 pacientes incluem 13 pacientes com MPS I, 30 com MPS II, 3 com MPS III, 4 com MPS IVA, 16 com MPS VI e 1 com MPS VII. Os pacientes com MPS III e VII não são mostrados na tabela porque não compreendem 10% da amostra total (ver material e métodos).

** Correção de pé torto congênito (n=2), cirurgia na coluna (n=2)

***Derivação ventrículo-peritoneal (n=2), correção de fimose (n=2), gastrostomia (n=1), traqueostomia (n=1), lobectomia do pulmão (n=1), síndrome do túnel do carpo (n=1), correção de hérnia de hiato (n=1), correção de estenose de ureter (n=1), cisto aracnoideo (n=1).

Legenda das figuras

Figura 1. Mucopolissacaridoses: manifestações clínicas iniciais (n= 111/113).

São mostradas as manifestações clínicas referidas por mais de 10% da amostra total. O grupo MPS (111/113) inclui, além dos demais mostrados na figura, os casos de MPS III (n=6), MPS IVB (n=1) e MPS VII (n=1), os quais foram excluídos da análise de subgrupo por causa do n pequeno (ver material e métodos). Dois pacientes foram diagnósticos ainda no período assintomático da doença (um MPS IIIB e um MPS VI).

Figura 2. Profissionais de saúde envolvidos na assistência dos pacientes com mucopolissacaridose (ao início da sintomatologia e quando da suspeita clínica).

São mostrados os profissionais referidos por mais de 10% da amostra (todos médicos). Os casos de MPS III (n= 6), MPS IVB (n=1) e MPS VII (n=1) não são mostrados na figura devido ao pequeno tamanho amostral (ver material e métodos).

A (MPS I), B (MPS II), C (MPS IVA) e D (MPS VI) correspondem, respectivamente, ao profissional que primeiramente atendeu o paciente quando foram percebidos os sintomas iniciais.

E (MPS I), F (MPS II), G (MPS IVA) e H (MPS VI) correspondem, respectivamente, aos profissionais que primeiramente suspeitaram que o diagnóstico do paciente era MPS.

Figura 32. Idade ao início dos primeiros sintomas e idade ao diagnóstico bioquímico de pacientes com mucopolissacaridose (meses).

A: Incluindo todos os pacientes avaliados (n=111/113 para idade de início da sintomatologia, visto que dois pacientes eram assintomáticos ao diagnóstico; n=113 para idade ao diagnóstico). Os casos de MPS III (n= 6), MPS IVB (n=1) e MPS VII (n=1) não são mostrados na figura devido ao pequeno tamanho amostral (ver material e métodos).;

B: Idade ao início das manifestações clínicas para MPS I (n=18/111), MPS II (n=43/111), MPS IVA (n=15/111) e MPS VI (n=28/111);

C: Idade ao diagnóstico para MPS I (n=18/113), MPS II (n=43/113), MPS IVA (n=15/113) e MPS VI (n=29/113).

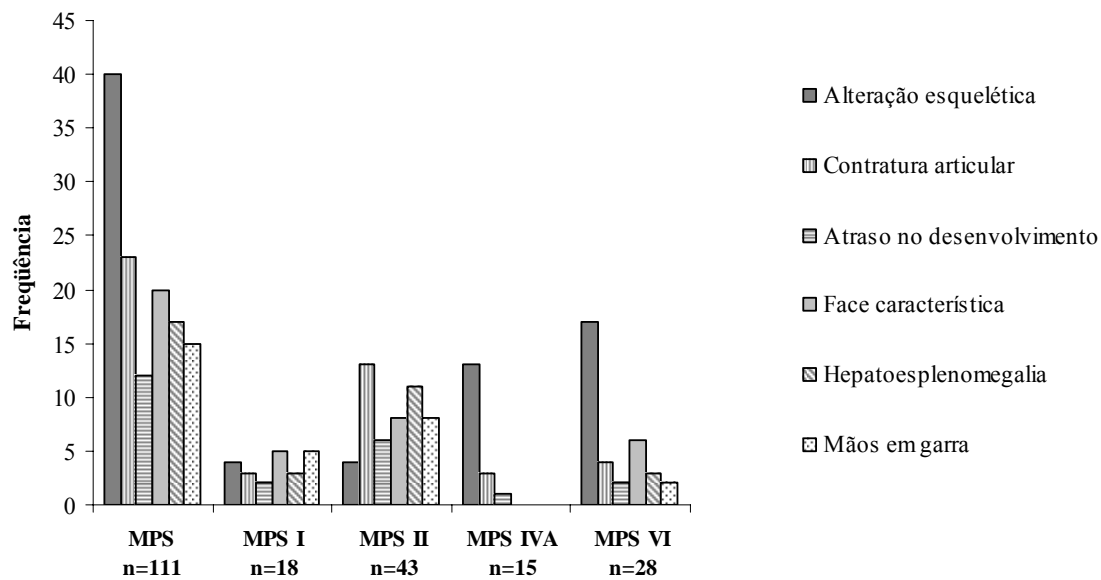


Figura 1.

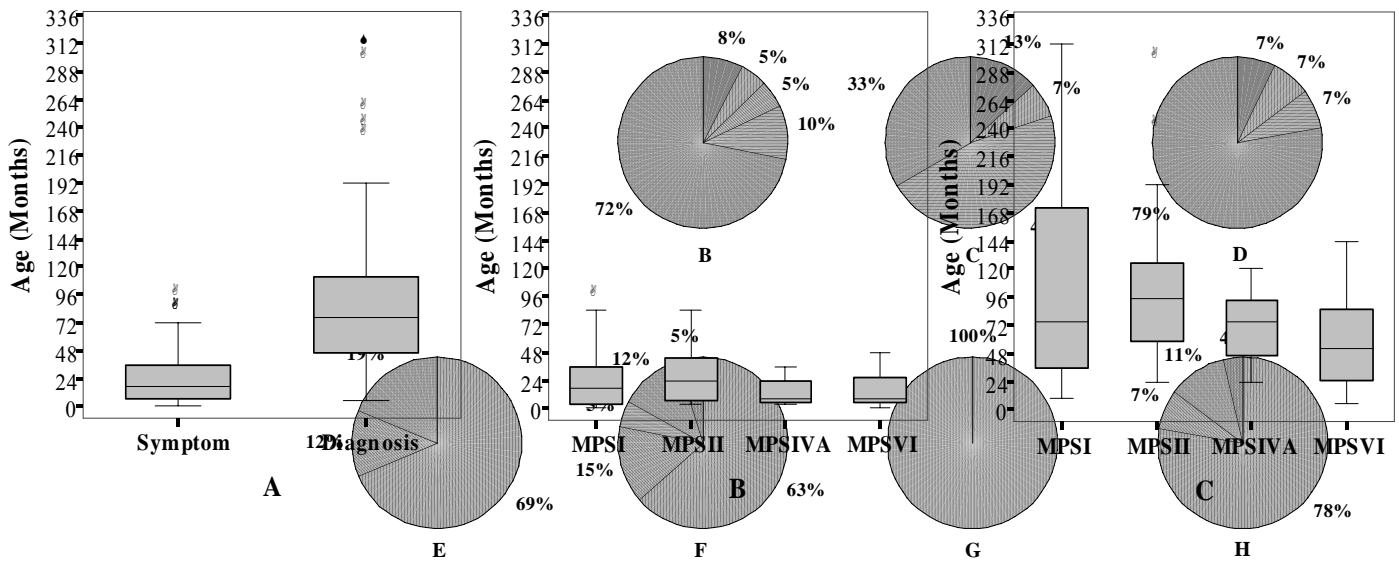


Figura 2.

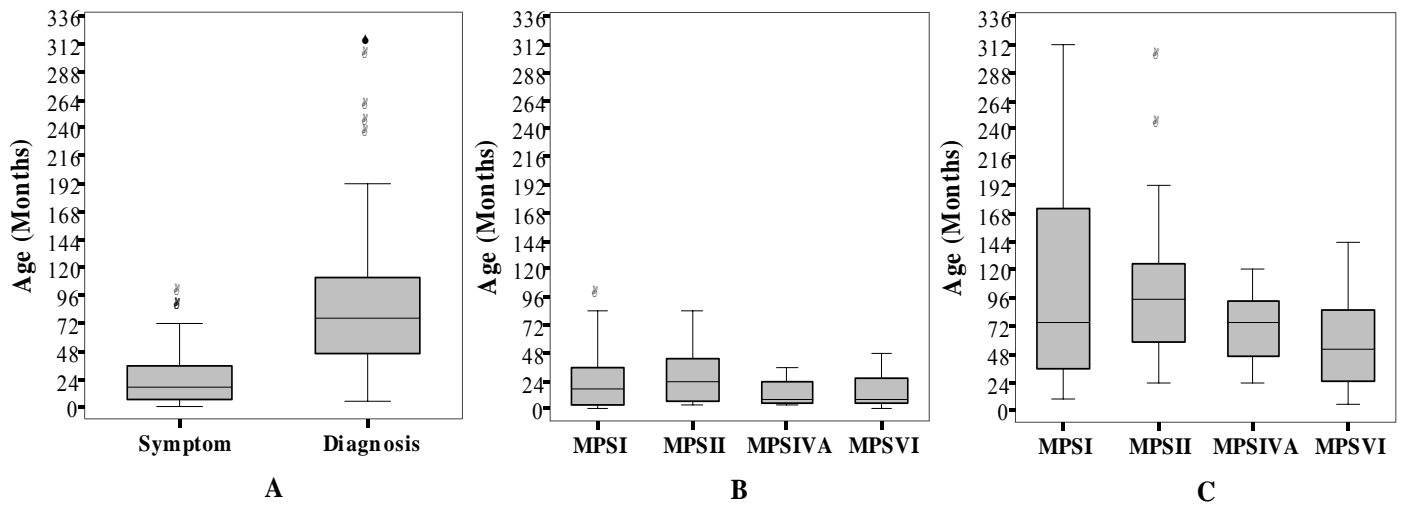


Figura 32.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Este trabalho teve como limitações o pequeno número de pacientes com MPS III , MPS IVB e MPS VII avaliados. Não há muitos casos destes tipos de MPS diagnosticados no Brasil. As MPS IIIC, IIID, IVB e VII são tipos raros de MPS enquanto que para a MPS IIIA e MPS IIIB, acredita-se haver subdiagnóstico.

Outra limitação, é aquela associada aos estudos retrospectivos em geral, é o viés recordatório. Para tentar minimizar este viés, realizamos a revisão dos prontuários médico-hospitalares de todos os pacientes incluídos no estudo.

A maioria dos pacientes incluídos foram da região sudeste (Figura 2). Esta região é a que concentra o maior número de serviços de genética do país, alguns dos quais foram visitados para a realização deste trabalho. Acreditamos que se Serviços de Genética de outras regiões do país houvessem concordado em participar da pesquisa, a amostra seria mais representativa de toda a população brasileira de pacientes com MPS.

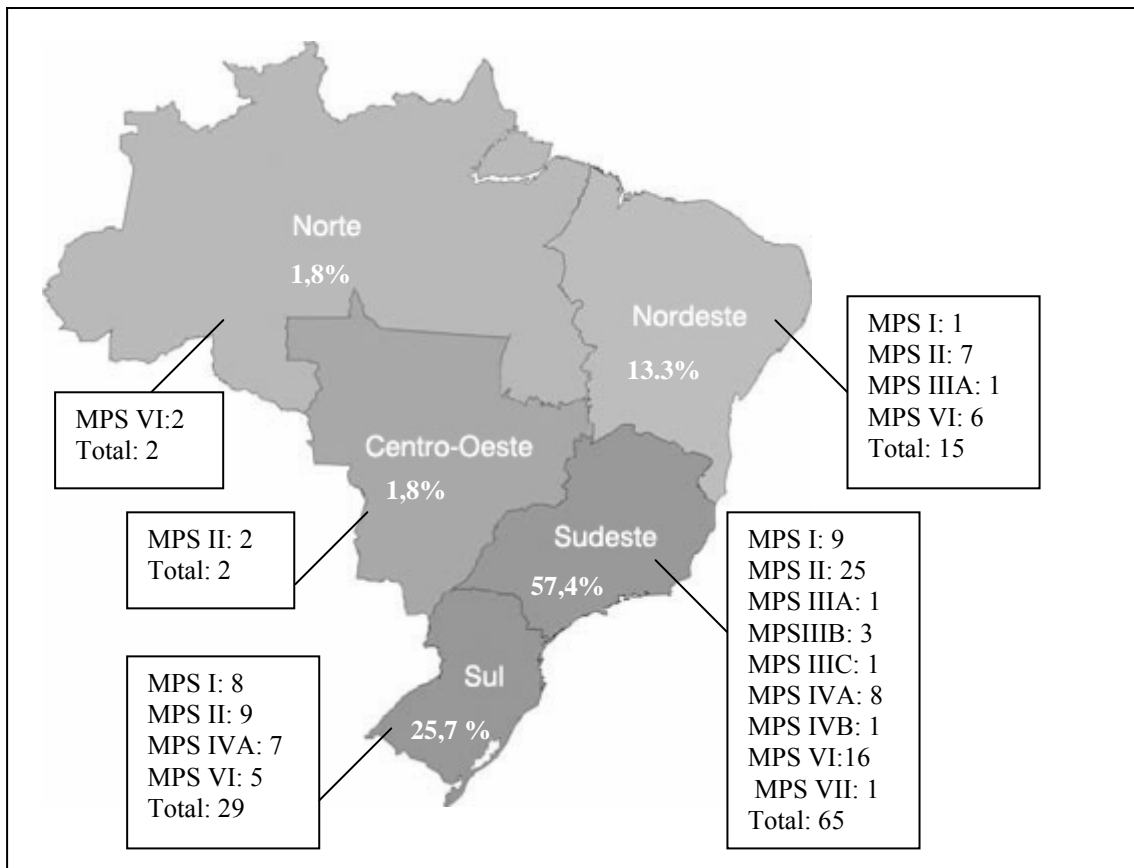


Figura 32. Pacientes incluídos por região brasileira (n=113).

Apesar das limitações apontadas não diminuem a importância deste trabalho, o primeiro acreditamos que este trabalho é de suma importância, uma vez que foi o primeiro trabalho sobre MPS com foco no período compreendido entre o nascimento até o diagnóstico, abrangendo incluindo pacientes com todos os tipos de MPS.

De acordo com os objetivos propostos neste estudo, podemos concluir:

Em relação aos possíveis determinantes do atraso para o diagnóstico de pacientes com MPS:

O que mais nos chamou atenção quanto aos possíveis determinantes do atraso para o diagnóstico de um paciente com MPS, foi a grande variedade de profissionais consultados e a sua conclusão, na maioria dos casos foi concluída por um

geneticista. Isto sugere a falta de conhecimento dos profissionais de saúde a respeito das MPS e também a falta de acesso aos meios de investigação laboratorial necessária ao diagnóstico, uma vez que a maioria dos geneticistas estão ligados a um Serviço de maior porte, onde o acesso a esses meios para o diagnóstico é facilitado.

Em relação aos dados de nascimento dos pacientes com MPS:

Os Por meio dos dados relacionados ao nascimento obtidos através deste trabalho (peso, comprimento, tipo de parto e idade gestacional) puderam confirmarconfirmamos o aspecto progressivo da doença, conforme descrito na literatura. Os pacientes, em sua maioria, nascem normais e vão apresentar as primeiras manifestações clínicas da doença na infância.

Em relação às manifestações clínicas iniciais dos pacientes com MPS e a idade em que foram percebidas:

As manifestações clínicas iniciais dos pacientes com MPS foram bastante variadas, destacando-se nesse ponto a principalmente considerando a MPS II. Citamos no artigo apenas aquelas apresentadas por mais de 10% dos pacientes, mas foram referidos aproximadamente 30 diferentes sinais e sintomas como manifestações iniciais da doença. A mediana da idade de início dos sintomas, considerando todos os pacientes incluídos, foi 18 meses. A MPS II foi a que apresentou a mediana de idade de início dos sintomas mais alta (24 meses), seguido pela MPS I (18 meses). As MPS IVA e a MPS VI apresentaram as medianas de idade de início dos sinais e sintomas mais precoces (8 meses). Não realizamos uma análise separada para os tipos atenuados/leves e graves de MPS I e MPS II. Talvez com esta análise, o panorama demonstrado acima fosse outro, com uma idade de início dos sintomas mais precoce para os casos mais graves de MPS I e II.

Em relação ao número e a especialidade dos profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento dos pacientes com MPS desde o seu nascimento até o diagnóstico:

Para os profissionais consultados desde o início da sintomatologia até o diagnóstico, apresentamos também os citados por mais de 10% dos pacientes. Um total de 22 especialidades foram relatadas pelas famílias. A grande maioria dos pacientes, ao perceberem-se os primeiros sinais/sintomas da doença, são atendidos pelo pediatra. Acreditamos que este é o principal profissional a ser trabalhado, a fim de minimizar o atraso com o diagnóstico da MPS.

Em relação ao histórico de hospitalizações e procedimentos cirúrgicos aos quais os portadores de MPS foram submetidos desde o nascimento até o diagnóstico:

Vários pacientes foram hospitalizados e muitos foram submetidos a cirurgias antes do diagnóstico. A maioria das causas de hospitalizações e cirurgias são manifestações características da doença (infecções respiratórias, hérnias). Apesar disto, para a maioria dos casos, estes não foram associados às manifestações clínicas iniciais da doença, o que reforça a necessidade de disseminar informações sobre mucopolissacaridoses aos profissionais de saúde..

Em relação à idade ao diagnóstico dos pacientes:

A mediana de idade ao diagnóstico foi maior para a MPS II (95 meses). Este também foi o grupo que apresentou uma média de tempo maior entre o início dos sintomas e o diagnóstico (71 meses). A MPS VI foi a MPS com o menor tempo percorrido desde o início dos sintomas até o diagnóstico (44 meses). Considerando todos os grupos, o diagnóstico foi concluído aproximadamente 4,8 anos após o início da sintomatologia. Este é um longo período de tempo, no qual os pacientes e suas famílias estão sofrendo as consequências da doença (como vimos pelo número de

hospitalizações e cirurgias) e buscando uma resposta para o quadro apresentado pelos seus filhos. Considerando a disponibilidade de terapia para alguns tipos de MPS, este atraso pode reduzir o sucesso do tratamento.

Em relação às diferenças no período compreendido desde o nascimento até o diagnóstico para os diferentes tipos de MPS:

De uma maneira geral, o que acontece com um paciente com MPS desde o seu nascimento até o diagnóstico não varia muito entre os diferentes tipos da doença. Os pacientes nascem normais, apresentam os primeiros sinais/sintomas entre o primeiro e segundo ano de vida, começam a busca pelo seu diagnóstico, passando por vários profissionais, sendo hospitalizados, submetidos a cirurgias, até que chegam a um geneticista, que usualmente é o especialista que confirma o diagnóstico de MPS. É capaz de concluir o diagnóstico de MPS.

Em relação aos possíveis determinantes do atraso para o diagnóstico de pacientes com MPS:

O que mais nos chamou atenção quanto aos possíveis determinantes do atraso para o diagnóstico de um paciente com MPS, foi a grande variedade de profissionais consultados e o fato do diagnóstico, na maioria dos casos, ter sido concluído por um geneticista. Isto sugere a falta de conhecimento dos profissionais de saúde a respeito das MPS e também a falta de acesso aos meios de investigação laboratorial necessários ao diagnóstico. A maioria dos geneticistas está ligada a serviços nos quais o acesso a esses meios diagnósticos é facilitado.

Acreditamos que as informações geradas por este o artigo gerado deste trabalho trazem uma contribuição importante para a melhor compreensão da história

natural das MPS, e chamam a atenção para a necessidade de ampliar as informações sobre MPS disponíveis os profissionais de saúde e de facilitar o acesso de profissionais e pacientes aos meios diagnósticos necessários.

ANEXOS

ANEXO I

Anexo I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você (seu filho) está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa denominado “Historia Natural das Mucopolissacaridoses (MPS): Uma investigação sobre a trajetória dos pacientes desde o nascimento até o diagnóstico”. Este projeto tem como objetivo a caracterização do período compreendido entre o seu nascimento (de seu filho) até o diagnóstico de MPS, a fim de que seja possível a identificação dos motivos que fazem com que o diagnóstico de MPS seja tardio.

Serão convidados a participar do projeto todos os pacientes brasileiros acompanhados no ambulatório de MPS do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA) e também pacientes acompanhados em outros Serviços de Genética do país.

Você será questionado sobre sua (de seu filho) história médica e cirúrgica, idade de aparecimento dos primeiros sintomas de MPS, tipo de sintomas e idade do diagnóstico de MPS, entre outros itens. Se você concordar, esta entrevista será gravada. As informações dadas por você serão complementadas por revisão do seu prontuário (do seu filho).

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

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

Os pesquisadores responsáveis por este projeto são a Enfermeira Taiane Alves Vieira, a Dra Ida Vanessa Schwartz e o Dr Roberto Giugliani. Eles estão à disposição pelos telefones (51) 2101-8011 ou (51) 9994-6066. Para os pacientes de fora do HCPA,

o médico colaborador desta pesquisa é

Após a assinatura, você receberá uma cópia deste documento.

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

Nome do participante:

Assinatura:

Data:

Nome do representante legal:

Assinatura do representante legal:

Data:

Nome da pessoa que aplicou o Termo:

Assinatura:

Data:

ANEXO II

Questionário

Nome:

Sexo:

Data de nascimento:

Tipo de MPS:

Pai:

Mãe:

Escolaridade dos pais:

Endereço:

Cidade:

Estado:

Telefone:

Ambulatório de MPS

Freqüenta o Ambulatório de MPS do HCPA desde:

Encaminhado por:

Outros serviços:

Possui convênio de saúde privado?

Dados do nascimento

Local de nascimento:

Tipo de parto?

A termo?

Peso:

Comprimento:

Perímetro cefálico:

Heredograma no verso

DNPM

Sustento cefálico

Sentou sem apoio

Deambulação

Fala

Controle esfinteriano

Idade de início dos primeiros sintomas:

Tipo de sintoma inicial:

Por quem foi notado?

Procurou serviço de saúde:

Por qual profissional foi atendido?

Desfecho:

Demais profissionais de saúde consultados (em ordem cronológica):

Motivo:

Profissional (especialidade):

Desfecho:

Motivo:

Profissional (especialidade):

Desfecho:

Motivo:

Profissional (especialidade):

—

Desfecho:

Hospitalizações

Motivo: _____

—

Idade: _____

Período: _____

Motivo: _____

—

Idade: _____

Período: _____

Cirurgias realizadas/data

- | | | |
|--|---|-------------|
| <input type="checkbox"/> Correção de hérnia | <input type="checkbox"/> inguinal | ___/___/___ |
| | <input type="checkbox"/> umbilical | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> Inserção de tubos auditivos | | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> Traqueostomia | | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> Amigdalectomia | | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> Adenoidectomia | | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> Derivação ventrículo-peritoneal | | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> Cirurgia ortopédica | <input type="checkbox"/> fusão cervical | ___/___/___ |
| | <input type="checkbox"/> descompressão cervical | ___/___/___ |
| <input type="checkbox"/> Outras cirurgias | | |

Qual profissional levantou, pela primeira vez, a suspeita de MPS?

Qual profissional solicitou a investigação bioquímica de MPS?

Qual profissional concluiu o diagnóstico?

Idade de diagnóstico:

Clínico:

Bioquímico:

Em qual laboratório foi realizada a investigação bioquímica?

, trará grandes contribuições, tanto para a compreensão da história natural da doença, quanto pela divulgação ao meio médico sobre as MPS.

Os conhecimentos de genética médica precisam ser difundidos para os demais profissionais de saúde e o acesso aos meios diagnósticos necessários precisam ter seu acesso facilitado. Iniciativas de inclusão da genética no sistema básico de saúde podem contribuir muito para esta proposta.

A Ida tirou, mas são as perspectivas....