

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

**Mucopolissacaridose tipo VI: Um Estudo Clínico e
Radiológico Visando a Identificação de Fatores
Associados à Gravidade da Doença**

ANA CECÍLIA MEDEIROS MANO AZEVEDO

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, Brasil, 2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

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

**Mucopolissacaridose tipo VI: Um estudo Clínico e
Radiológico Visando a Identificação de Fatores
Associados à Gravidade da Doença**

ANA CECÍLIA MEDEIROS MANO AZEVEDO

Orientador: Roberto Giugliani

Co-orientador: Ida Vanessa D. Schwartz

**A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
para obtenção do título de Doutor**

Porto Alegre, Brasil, 2007

Agradecimentos

Ao professor Roberto Giugliani, orientador deste trabalho, pela confiança em mim depositada e pela orientação clara e objetiva.

À amiga Ida Schwartz, minha co-orientadora, pela sua orientação, apoio e companheirismo e especialmente paciência.

Aos médicos e profissionais da área da saúde que colaboraram diretamente com a execução deste trabalho: Maira Burin, Sandra Segal, Leonardo Vedolin, Adriana Pacheco Pires, Luis Alberto Todeschini, Fábio Maeda, Márcia Konlós.

Aos colegas do Serviço de Genética Médica, especialmente às da Sala de Apoio e Pesquisa Clínica, pelo convívio alegre e amizade.

Aos pacientes e seus familiares pela colaboração.

Ao FIPE-HCPA, CAPES, CNPQ e Rede MPS Brasil pelo financiamento e apoio logístico deste trabalho.

À minha família e amigos pelo incentivo e apoio, especialmente ao meu marido, Eduardo, pela amizade, amor e paciência, e aos meus filhos, Daniel (5 anos) e André (2 anos) por terem me garantido mais sanidade mental e menos tempo de trabalho com muita felicidade e produtividade.

Sumário

Lista de Abreviaturas	6
Lista de Figuras	7
Lista de Quadros	8
Resumo	9
Summary.....	11
1- Introdução	13
2- Revisão da Literatura	15
Erros Inatos do Metabolismo	15
Doenças Lisossômicas	15
Mucopolissacaridoses.....	16
Mucopolissacaridose tipo VI – Síndrome de Maroteaux-Lamy	19
Histórico e Patogenia	19
Epidemiologia	20
Diagnóstico	21
Aspectos Genéticos e Moleculares.....	22
Manifestações Clínicas	24
<u>Aspectos Gerais:</u>	24
<u>Classificação Clínica:</u>	24
<u>Crescimento e Desenvolvimento</u>	27
<u>Manifestações Oculares</u>	28
<u>Manifestações Otológicas</u>	29
<u>Manifestações Em Cavidade Oral</u>	29
<u>Manifestações Respiratórias</u>	30
<u>Manifestações Cardiovasculares</u>	31
<u>Manifestações Ósteo-Articulares:</u>	31
<u>Manifestações Neurológicas</u>	33
<u>Manifestações Digestivas / Abdominais</u>	34
<u>Manifestações em Pele / Tecido Conjuntivo</u>	35
<u>Manifestações Hematológicas / Celulares</u>	35

Tratamento	36
<u>Manejo Geral</u>	36
<u>Transplante De Células Hematopoiéticas</u>	37
<u>Terapia de Reposição Enzimática</u>	39
<u>Terapia Gênica</u>	41
3- Objetivos	42
4- Métodos.....	43
Anamnese	43
Exame físico	43
Testagem de Quociente de Inteligência (QI)	44
Raio X de mãos e coluna lombo-sacra.....	44
Ressonância Magnética (RM) de encéfalo	47
Dosagem de GAGs urinários	47
Referências	49
5- Considerações Finais.....	59
ANEXO I: TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO.....	61
ANEXO II: FICHA CLÍNICA.....	67
ANEXO III: AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA	70
ANEXO IV: AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	72

Lista de Abreviaturas

- AH. Ácido Hialurônico
ARSB. Arilsulfatase B, N-acetilgalactosamina-4-sulfatase
CLN. Carga lesional de substância branca normalizada
DL. Doenças Lisosômicas
EIM. Erros Inatos do Metabolismo
GAG. Glicosaminoglicanos
MPS. Mucopolissacaridoses
MPS I. Mucopolissacaridose tipo I
MPS VI. Mucopolissacaridose tipo VI
QI. Quociente de inteligência
RHASB. Arilsulfatase B recombinante
RM. Ressonância Magnética
SC. Sulfato de Condroitin
SD. Sulfato de Dermatan
SH. Sulfato de Heparan
SQ. Sulfato de Queratan
TRE. Terapia de Reposição Enzimática
VCN. Volume cerebral normalizado
VLCRN. Volume de líquido céfalo-raquidiano normalizado
VVN. Volume ventricular normalizado
WAIS-III. Wechsler Adult Intelligence Scale
WISC III. Wechsler Intelligence Scale for Children
WPPSI. Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence,

Lista de Figuras

- Figura 1: Paciente com MPS VI aos 10 meses, 2 anos, 7 anos, 12 anos e 16 anos
(em Terapia de Reposição Enzimática desde os 13 anos).26
- Figura 2: Irmãos com MPS VI. Na foto à esquerda aos 10 e 8 anos respectivamente
e na foto à direita com 13 e 11 anos, respectivamente.26
- Figura 3: Medida da angulação rádio-ulnar em RX de membro superior esquerdo
de pacientes com MPS VI (12 anos)46
- Figura 4: Medida da angulação da giba lombar em RX de coluna lombar de
paciente com MPS VI (12 anos).46

Lista de Quadros

Quadro 1: Classificação das Mucopolissacaridoses (modificado de NEUFELD & MUENZER, 2001)	19
Quadro 2: Incidência de MPS VI por população e referência (ordem decrescente por ano de publicação).....	20

Resumo

A Mucopolissacaridose tipo VI é uma doença genética rara caracterizada pela deficiência da atividade da enzima n-acetilgalactosamina-4-sulfatase ocasionando um acúmulo dos glicosaminoglicanos sulfato e dermatan e de condroitin em diversos órgãos e tecidos. O diagnóstico é feito a partir da excreção aumentada de sulfato de dermatan na urina e da demonstração da atividade reduzida da enzima citada. Há basicamente duas formas clínicas, mais grave e menos grave, mas não há um consenso na literatura em como classificar as formas clínicas, o que seria útil para definições sobre o manejo do paciente, assim como para monitorização de tratamento. O objetivo deste trabalho é identificar fatores associados à gravidade da Mucopolissacaridose tipo VI e, secundariamente, caracterizar o envolvimento do sistema nervoso central e alterações radiológicas em mãos e coluna lombar desses indivíduos.

Foram incluídos 25 pacientes com diagnóstico confirmado de Mucopolissacaridose tipo VI que realizaram avaliação clínica, física, testagem de quociente de inteligência, ressonância magnética de cérebro, RX de mãos e coluna lombar e dosagem de glicosaminoglicanos urinários. Foram estudadas as seguintes variáveis: idade, idade de início dos sintomas, idade de diagnóstico bioquímico, consangüinidade, primeiros sintomas, peso e déficit de peso, altura e déficit de altura, QI total, potencial cognitivo, presença de atrofia cerebral, presença de megacisterna magna, presença de espaços perivascularares dilatados, hidrocefalia, lesão de substância branca, volume cerebral, volume ventricular, volume de líquido, tamanho de metacarpos, tamanho de vértebras lombares, alterações em vértebras lombares, giba lombar, ângulo radio-ulnar e dosagem de glicosaminoglicanos urinários.

Os 25 pacientes eram oriundos de 20 famílias, das quais 4 (20%) eram consangüíneas. No momento da avaliação, a média de idade foi de $10,6 \pm 4,5$ anos, com mediana de idade de início de sintomas de 0,5 anos sendo que o primeiro sintoma mais citado foi giba lombar. A média de idade ao diagnóstico foi de $4,8 \pm 3$ anos. Os pacientes apresentaram uma média de déficit de peso de

39,5±18,4% e de déficit de altura de 27,5±9,7%. A média de QI total da amostra foi de 75,3 ± 16,7, sendo que 31,2% da amostra apresentam retardo mental (QI total <70). Todos os pacientes que fizeram ressonância magnética de cérebro (n=21/25) apresentavam exame alterado, sendo a alteração mais freqüente a lesão de substância branca (n=21/21). Todos os pacientes que fizeram RX de mãos e coluna lombar (n=24/25) apresentaram exame alterado, sendo as principais alterações o encurtamento de metacarpos (n=24/24) e a presença de aumento da concavidade posterior dos corpos vertebrais (n=24/24). A gibba lombar esteve presente em 16/24 (66%) pacientes e o aumento da angulação rádio-ulnar em 17/23 (74%) pacientes. A média dos níveis de glicosaminoglicanos urinários foi de 343,5 ± 200,1 µg/mg de creatinina. Encontramos correlação positiva entre idade e: idade de aparecimento dos sintomas, déficit de peso, déficit de altura, volume cerebral normalizado e lesão de substância branca normalizada. Não houve correlação entre excreção de glicosaminoglicanos na urina e as demais variáveis, nem diferença entre as variáveis considerando os grupos com (n=10/25) e sem (n=15/25) Terapia de Reposição Enzimática.

A partir dos nossos dados concluímos que esta é uma amostra de pacientes possivelmente com a forma mais grave da doença já que tem idade precoce de aparecimento dos sintomas, elevada excreção de glicosaminoglicanos na urina e alta freqüência de alterações relacionadas com formas graves (encurtamento de metacarpos, gibba lombar). É possível que devido a este motivo e pelo tamanho da amostra, não tenha sido encontrada correlação das variáveis estudadas com os níveis de glicosaminoglicanos na urina. Apesar disto, acreditamos que, para a construção de um possível escore de gravidade, esta variável deva ser considerada, assim como os déficits de altura e peso, idade de início, idade, se possível a realização de ressonância magnética, considerar também o volume cerebral normalizado e a lesão de substância branca normalizada.

Summary

Mucopolysaccharidosis type VI is a rare genetic disease characterized by the deficiency of the activity of the n-acetylgalactosamine-4-sulfatase enzyme causing an accumulation of glycosaminoglycans as well as of dermatan and chondroitin sulfate in several organs and tissues. Diagnosis is established based both on the increased excretion of dermatan sulfate in the urine and on the decreased enzyme activity. There are essentially two clinical forms: the most severe and the less severe form; however, there is no consensus in the literature as to how to classify clinical forms, which would be useful to define patient management and to monitor treatment. The main objectives of the present work were to identify factors associated to the severity of Mucopolysaccharidosis (MPS) type VI and to characterize the involvement of central nervous system and radiological alterations in hands and lumbar spine of MPS VI patients.

Study participants were 25 patients with a confirmed diagnosis of MPS type VI who underwent a clinical and physical evaluation, as well as intelligence quotient testing, brain magnetic resonance, X-ray of hands and lumbar spine, and dosage of urinary glycosaminoglycans. The following variables were studied: age, age at onset of symptoms, age at biochemical diagnosis, consanguinity, early symptoms, weight, weight deficit, height, height deficit, total IQ, cognitive potential, presence of cerebral atrophy, presence of megacisterna magna, presence of dilated perivascular spaces, hydrocephaly, white matter lesion, cerebral volume, ventricular volume, liquor volume, size of metacarpi, size of lumbar vertebrae, alterations in lumbar vertebrae, lumbar gibbus, radius-ulnar angle, and dosage of urinary glycosaminoglycans.

The 25 patients came from 20 families; 4 (20%) of whom were consanguineous. At evaluation, mean age was 10.6 ± 4.5 years, and median age of onset of symptoms was 0.5 years; the most frequent early symptom was lumbar gibbus. Mean age at diagnosis was 4.8 ± 3 years. Mean weight deficit was $39.5 \pm 18.4\%$, and height deficit was $27.5 \pm 9.7\%$. Mean total IQ of the sample was

75.3 ± 16.7; 31.2% had mental retardation (total IQ <70). All the patients who underwent brain magnetic resonance (n=21/25) had altered exams, and the most frequent alteration was white matter lesion (n=21/21). All the patients who performed X-ray of hands and lumbar spine (n=24/25) had altered exams; the most frequent alterations were shortening of metacarpi (n=24/24) and the presence of increased posterior concavity of the vertebral bodies (n=24/24). Lumbar gibbus was found in 16/24 (66%) patients, and increased radius-ulnar angle was found in 17/23 (74%) patients. Mean level of urinary glycosaminoglycans was 343.5 ± 200.1 µg/mg of creatinine. Positive correlations were found between age and the following: age at onset of symptoms; weight deficit; height deficit; normalized cerebral volume and normalized white substance lesion. No correlation was found between the excretion of urine glycosaminoglycans and the remaining variables; no difference was found between variables considering groups receiving (n=10/25) or not (n=15/25) enzyme replacement therapy.

From the data collected we concluded that the present sample included patients with possibly the most severe form of the disease, who showed early age of onset of symptoms, high excretion of glycosaminoglycans in the urine, and high frequency of alterations related to the severe forms of the disease (shortening of metacarpi, lumbar gibbus). It is possible that due to the above mentioned reason and the sample size, no correlation was found between the variables studied and the levels of urinary glycosaminoglycans. Nevertheless, it is our understanding that for the construction of a possible score of severity, this variable should be considered, just as height and weight deficits, age at onset, age, and if magnetic resonance is performed, normalized cerebral volume and normalized white matter lesion.

1- Introdução

Este trabalho foi idealizado a partir da verificação da necessidade de uma determinação mais precisa e objetiva da gravidade da Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI). Acredita-se que, com critérios mais objetivos, será possível prever a evolução mais provável da doença, prevenindo ou antevendo complicações importantes e auxiliando também na escolha e monitorização do tratamento mais adequado.

Sendo a MPS VI uma doença multissistêmica, tem-se uma variedade importante de sinais e sintomas associados que poderiam ser estudados de modo a propor critérios de gravidade da doença. Dentro desta premissa, este estudo vem como uma continuação de um estudo anterior de caracterização clínica de pacientes com a mesma doença (AZEVEDO et al, 2002, AZEVEDO et al, 2004), buscando complementá-lo e melhorá-lo. Para isto foram incluídos aspectos mais objetivos de avaliação centralizando o foco investigacional dentro do objetivo proposto.

Com o advento da Terapia de Reposição Enzimática (TRE), espera-se que a evolução clínica da doença torne-se mais branda. Apesar disto, ainda não dispomos de dados suficientes para saber o quanto esta nova terapia modificará a história natural da doença, a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. Sabe-se, entretanto, que algumas complicações e aspectos clínicos não são modificados com a TRE, como as alterações ósseas e neurológicas (HARMATZ et al, 2001; HARMATZ et al, 2005; HARMATZ P et al, 2006). Por isso esse trabalho deu especial ênfase a estes aspectos, sendo possível incluir tanto pacientes em tratamento, quanto aqueles sem tratamento.

As alterações ósseas e as neurológicas são importantes também por causa da grande repercussão na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Além dos aspectos radiológicos (por meio de Raio X de mãos e coluna lombar e ressonância magnética de crânio) e neurológico (por meio da ressonância magnética de crânio e de testagem de QI), buscou-se também aspectos clínicos

(idade de início dos sintomas, de diagnóstico e antropometria) e bioquímicos (GAGs urinários) para a determinação dos fatores associados com à gravidade da doença. De acordo com a literatura publicada sobre o tema, estes aspectos seriam os mais importantes para determinar a gravidade da doença (ver Item Manifestações Clínicas- Classificação Clínica).

2- Revisão da Literatura

Erros Inatos do Metabolismo

O termo Erro Inato do Metabolismo (EIM) designa um conjunto de doenças decorrentes de falhas nos processos de síntese, degradação, transporte e/ou armazenamento de moléculas no organismo. O termo foi proposto por Garrod, em 1908, para caracterizar quatro situações que este cientista estudava (alcaptonúria, albinismo, pentosúria e cistinúria). Inicialmente, ele relacionou a ocorrência de alcaptonúria ao acúmulo de ácido homogentísico no organismo. Mais tarde, estudando a cistinúria, o albinismo e a pentosúria, ele sugeriu que essas doenças eram ocasionadas por um bloqueio metabólico e, reunindo suas observações com o fato de os casos ocorrerem mais freqüentemente em irmãos, filhos de pais consangüíneos, estabeleceu uma ligação entre elas com as então recém descobertas Leis de Mendel (GARROD & LOND, 1908). Desde então já se descobriu muito sobre os EIM, sabendo-se que hoje englobam aproximadamente 500 enfermidades (NEUFELD & MUENZER, 2001), representando 10% de todas as doenças genéticas (GIUGLIANI, 1998). A maioria delas é herdada de forma autossômica recessiva, havendo um grupo com herança ligada ao X e raros exemplos de EIM com herança autossômica dominante.

Os EIM têm incidência individual pequena, mas em conjunto chegam a afetar até 1:1.000 recém-nascidos (GIUGLIANI,1998). APPLGARTH (2000), no Canadá, encontraram uma incidência de 40:100.000. Na América do Sul, há poucos estudos descrevendo freqüência dos EIM, sendo a maioria deles em amostras selecionadas (pacientes de alto risco). Em dois deles, com amostras mais significativas, a freqüência encontrada foi de aproximadamente 6,5% (CHAMOLES et al, 1994; COELHO et al, 1997).

Doenças Lisossômicas

As Doenças Lisossômicas (DL) são EIM que têm como característica comum a deficiência de uma proteína lisossômica envolvida em uma via de

degradação metabólica intralisossomal (MATTE, 1998). Essa falha causa um acúmulo de um substrato específico, parcialmente degradado, no interior dos lisossomos, perturbando a fisiologia normal celular (MATTE, 1998). Elas são causadas por uma ou mais mutações em cerca de 40 genes diferentes que codificam proteínas envolvidas na hidrólise e transporte de componentes celulares (WENGER et al, 2002). O defeito primário da maioria das DL é a mutação em genes que codificam uma ou mais enzimas lisossomais (BECK, 2000).

As DL compreendem um grupo de cerca de 40 doenças (CAILLAND & POENARU, 2000) que podem ser classificadas de diversas formas. Uma destas classificações leva em conta a via metabólica afetada e a natureza do substrato acumulado, podendo ser subdivididas, deste modo, em esfingolipidoses, mucopolissacaridoses e glicoproteinoses (MATTE, 1998).

As DL têm uma incidência estimada de 7-14:100.000 nascimentos, variando conforme a procedência da amostra estudada: MEIKLE et al (1999), na Austrália e POORTHUIS et al (1999), na Holanda, descrevem uma incidência de cerca de 14:100.000 nascimentos; APPELGARTH et al (2000) no Canadá, descrevem uma incidência de 7,6:100.000 nascimentos; TYLKI-SZYMANSKA et al (2001), na Polônia, descrevem uma incidência de 0,5 a 2:100.000 recém nascidos vivos. No Brasil, COELHO et al (1997), encontraram uma frequência relativa de DL de 59,8% entre pacientes com EIM.

Mucopolissacaridoses

As MPS (MPS) são um grupo de DL causadas pela deficiência de uma das onze enzimas lisossomais envolvidas na degradação de glicosaminoglicanos (GAG)(CAILLAND & POENARU, 2000 e NEUFELD & MUENZER, 2001) que, então, acumulam-se parcialmente degradados nos lisossomos. São doenças progressivas, que apresentam uma ampla heterogeneidade clínica, inclusive para uma mesma deficiência enzimática (NEUFELD & MUENZER, 2001).

As MPS foram descritas clinicamente pela primeira vez em 1917, por Hunter, mas as bases bioquímicas só foram elucidadas entre as décadas de 50 e 60, e só mais recentemente as bases moleculares foram descritas (WRAITH, 1996). Em 1952, Brante isolou e identificou a substância acumulada nos pacientes com “gargoilismo”, denominação dada às características faciais típicas dos pacientes com MPS como sendo mucopolissacarídeos (ou GAG) e propôs o termo mucopolissacaridose para essas doenças (MATTE, 1998). Em 1968, demonstraram que o acúmulo desses GAG é resultante da degradação ineficiente e não de uma síntese excessiva ou de uma redução na sua secreção (MATTE, 1998).

Os glicosaminoglicanos ou GAG, denominação dada a partir da década de 60 para mucopolissacarídeos, são formados de cadeias polissacarídicas ácidas, não ramificadas, compostas por repetições de dissacarídeos (MATTE, 1998). De acordo com o resíduo de açúcar, o tipo de ligação entre eles e o número e localização dos grupos sulfato, são definidos cinco grupos de GAGs: ácido hialurônico (AH), sulfato de condroitin (SC), sulfato de dermatan (SD), sulfato de heparan (SH) e sulfato de queratan (SQ). Dependendo da enzima deficiente, o catabolismo de um destes GAGs pode ser bloqueado de forma individual ou em combinação (NEUFELD & MUENZER, 2001).

Os GAG são componentes da matriz extracelular formando glicoproteínas macromoleculares (proteoglicanos) que dão elasticidade aos tecidos e os capacitam a manter sua formação característica. Existe uma contínua renovação celular destes proteoglicanos, sendo que a sua degradação inicia-se pela clivagem por proteases extracelulares e, após, pela ação seqüencial das enzimas lisossomais produzindo monossacarídeos e sulfato inorgânico (MATTE, 1998). O acúmulo intracelular de GAGs parcialmente degradados pela ineficiência de uma enzima lisossomal, interfere com a função celular normal, causando apoptose de alguns grupos celulares, o que está parcialmente relacionado com as manifestações clínicas típicas desse grupo de doenças (WRAITH, 1996). Esses GAGs em excesso no organismo são excretados na urina dos pacientes afetados (WRAITH, 1996).

Em 1957, quando foi identificada a presença de sulfatos de dermatan e de heparan na urina de pacientes com MPS I, as bases para um teste bioquímico urinário de rotina para o diagnóstico das MPS foram estabelecidas (MATTE, 1998). Há excreção aumentada na urina de tipos diferentes de GAGs, de acordo com a deficiência enzimática (NEUFELD & MUENZER, 2001). Por isso, em geral, faz-se primeiro teste de triagem na urina para orientar a escolha do ensaio enzimático a ser realizado (WRAITH, 1996; BECK, 2000; SCHWARTZ et al, 2001). Esses testes urinários baseiam-se na detecção de mucopolissacaridúria em excesso, o que pode ser obtido por testes baseados na turvação urinária (testes de agregação com sais pesados) ou na visualização de manchas metacromáticas em papel impregnado com corantes (teste do azul de toluidina) (WRAITH, 1996 e SCHWARTZ et al, 2001). Pode-se fazer ainda a dosagem de GAGs urinários para confirmar a mucopolissacaridúria em excesso. Estes testes estão sujeitos a resultados falso-positivos e falso-negativos, por isso, para complementar a investigação, faz-se testes mais específicos, qualitativos, como a cromatografia em camada delgada e a eletroforese uni ou bidimensional, que identificam os tipos de GAGs aumentados, direcionando, assim, a análise enzimática a ser realizada (BECK, 2000 e SCHWARTZ et al, 2001). O padrão ouro para o diagnóstico das MPS é a medida da atividade da enzima que se supõe deficiente, associada com os achados clínicos. É necessário sempre a correlação com a clínica, pois é descrito em indivíduos com alguns tipos de MPS (tipos I e VII) o fenômeno da pseudodeficiência, onde há atividade enzimática diminuída em indivíduo clinicamente normal (SCHWARTZ, 2000).

As MPS são classificadas em onze tipos, de acordo com a enzima com atividade deficiente (Quadro 1) (NEUFELD & MUENZER, 2001).

As MPS apresentam uma incidência que varia de 1,3-4,5:100.000 nascimentos (NELSON, 1997; MEIKLE et al, 1999; POORTHUIS et al, 1999 e APPLGARTH et al, 2000). No Brasil, as MPS correspondem a 48,7% das DL diagnosticadas, segundo demonstrado no trabalho de COELHO et al (1997).

Quadro 1: Classificação das Mucopolissacaridoses (modificado de NEUFELD & MUENZER, 2001)

TIPO DE MPS	EPÔNIMO	GAG ACUMULADO	ENZIMA DEFICIENTE
MPS I	Síndrome de Hurler (forma grave)	SD e SH	α -L-iduronidase
MPS I S	Síndrome de Scheie (forma leve)	SD e SH	α -L-iduronidase
MPS I HS	Síndrome de Hurler/Scheie (forma intermediária)	SD e SH	α -L-iduronidase
MPS II	Síndrome de Hunter	SD e SH	iduronato sulfatase
MPS III A	Síndrome de Sanfilippo A	SH	Heparan N-sulfatase
MPS III B	Síndrome de Sanfilippo B	SH	α -N-acetilglicosaminidase
MPS III C	Síndrome de Sanfilippo C	SH	Acetil CoA:a-glicosaminídeo acetiltransferase
MPS III D	Síndrome de Sanfilippo D	SH	N-acetilglicosamina- 6- sulfatase
MPS IV A	Síndrome de Morquio A	SQ	galactose 6 sulfatase
MPS IV B	Síndrome de Morquio B	SQ	β -galactosidase
MPS VI	Síndrome de Maroteaux Lamy	SD e SC	N-acetilgalactosamina-4-sulfatase
MPS VII	Síndrome de Sly	SD e SH	β -glicuronidase
MPS IX*	Natowicks	AH	hialuronidase

* Apenas um paciente descrito.

SD: sulfato de dermatan, SH: Sulfato de heparan, SQ: sulfato de queratan, SC: sulfato de condroitin, AH: ácido hialurônico.

Mucopolissacaridose tipo VI – Síndrome de Maroteaux-Lamy

Histórico e Patogenia

A Mucopolissacaridose tipo VI, ou Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI; OMIM # 253200), foi descrita pela primeira vez em 1963, por Maroteaux et al,

como uma síndrome semelhante à Síndrome de Hurler (MPS I), mas com inteligência preservada e excreção urinária de SD não acompanhada de SH (NYHAN & OZAND, 1998 e NEUFELD & MUENZER, 2001). A doença é causada pela deficiência da enzima Nacetilgalactosamina-4-sulfatase, ou arilsulfatase B (ARSB). Essa enzima é uma hidrolase lisossomal responsável pela retirada de um grupamento sulfato do SD e do SC (NEUFELD & MUENZER, 2001 e NYHAN & OZAND, 1998). Essa deficiência enzimática acarreta um acúmulo de metabólitos parcialmente degradados de SD e de SC nos tecidos, sendo responsável, entre outros problemas, por alterações articulares (NYHAN & OZAND, 1998 e AUCLAIR et al, 2003). O SC não é excretado em excesso na urina, pois é degradado pela hialuronidase, sendo apenas o SD encontrado em excesso na urina dos pacientes com a doença (NYHAN & OZAND, 1998).

Epidemiologia

A MPS VI foi considerada uma das MPS mais raras por POORTHUIS et al (1999) e por MEIKLE et al (1999). NELSON (1997), na Irlanda do Norte, com dados de 25 anos (mais de 800.000 nascimentos), não encontrou casos diagnosticados de MPS VI, assim como APPLGARTH et al (2000), no Canadá, com dados de 24 anos (mais de 1.000.000 de nascimentos). O Quadro 2 resume as referências relacionadas à incidência de MPS VI em algumas populações.

Alguns autores descrevem diferentes freqüências relativas de MPS VI dentro das demais DL: MICHELAKAKIS et al (1995), na Grécia, com dados de 13 anos, descrevem a MPS VI como sendo responsável por 8,3% de todas as DL diagnosticadas (a MPS I seria responsável por 10,5%); COELHO et al (1997), acharam dado igual a 10% (20,7% das MPS diagnosticadas), sendo nesse estudo, considerada junto com a MPS I, um dos tipos mais freqüentemente identificados nessa população; PORTHUIS et al (1999), na Holanda, descrevem como sendo esse número de 0,2% (para MPS I, a mais freqüente MPS neste estudo, seria de 0,8%). ALBANO et al (2000), em um estudo realizado em São Paulo, encontraram 47,3% de diagnóstico de MPS VI entre todos os casos de MPS diagnosticados.

Quadro 2: Incidência de MPS VI por população e referência (ordem decrescente por ano de publicação)

Referência	Período	Local	Incidência (por 100.000 nascidos vivos)
Baehner F et al (2005)	1980-1995	Alemanha	0,23
Pinto et al (2003)	1962-1999	Portugal	0,42
Applegath et al (2000)	1972-1996	Canadá	0,09
Poorthuis BJ et al (1999)	1970-1990	Holanda	0,16
Meikle PJ et al (1999)	1980-1996	Austrália	0,40
Nelson J (1997)	1958-1985	Irlanda do Norte	Não houveram casos registrados
Lowry RB et al (1990)	1952-1986	Canadá	0,46

Diagnóstico

A maioria dos pacientes tem diagnóstico confirmado em torno dos dois anos de idade, quando, nas formas mais graves, já aparecem diversas alterações clínicas (AUCLAIR et al, 2003). Em um estudo de AZEVEDO et al, (2004) realizado com uma amostra de pacientes predominantemente brasileiros (26 brasileiros e 2 chilenos), a média de idade de diagnóstico foi de 48,4 meses (4 anos) mostrando um atraso diagnóstico importante nesta população em

comparação com o descrito na literatura (43% destes iniciaram sintomas com menos de 6 meses de idade). O diagnóstico é realizado através de uma clínica compatível, com a constatação da mucopolissacaridúria em excesso e confirmado pela constatação da redução da atividade da enzima ARSB em leucócitos e/ou fibroblastos cultivados a partir de biópsia de pele. É necessário sempre a correlação com a clínica para excluir o fenômeno da pseudodeficiência (SCHWARTZ, 2000), apesar deste fenômeno ainda não ter sido descrito para a ARSB. Deve-se excluir a possibilidade de Deficiência Múltipla de Sulfatases, um diagnóstico diferencial importante. Neste caso, o indivíduo afetado pode ter um quadro clínico semelhante àquele dos indivíduos com MPS VI, mas laboratorialmente tem deficiência também de outras sulfatases, como a arilsulfatase A.

A correlação entre a gravidade clínica e a atividade residual enzimática não foi realizada com exatidão ainda, mas sabe-se que em torno de 20% de atividade é compatível com fenótipo normal (NYHAN & OZAND, 1998). Os estudos clínicos realizados não confirmaram haver alguma relação entre atividade enzimática residual e gravidade clínica (WICKER et al, 1991 e AZEVEDO et al, 2004), embora dados da literatura não experimental afirmem esta correlação (LITJENS and HOPWOOD, 2001)

Aspectos Genéticos e Moleculares

O gene que codifica a enzima ARSB, deficiente na Mucopolissacaridose tipo VI (MIM#253200), foi mapeado no cromossomo 5q13-14 (LITJENS et al, 1989). O gene ARSB (HGMD, 2007) possui 8 éxons e a enzima resultante possui 533 aminoácidos (PETERS et al, 1990).

É observada na MPS VI uma variabilidade de manifestações clínicas, com um espectro clínico heterogêneo, refletindo provavelmente as diferentes mutações relacionadas com a doença (PETERS et al, 1990; WICKER et al, 1991; BRADFORD et al, 2002). Estudos *in vitro* e em modelos animais mostram que as mutações causam desestabilização e conseqüente redução da atividade da

enzima (LITJENS e HOPWOOD, 2001), com redução da sua meia vida e/ou da sua forma madura ativa (WICKER et al, 1991). Sabe-se que cada mutação pode afetar a atividade enzimática de maneira diferente, podendo até não haver a síntese da enzima. Até o momento, já foram identificadas 54 mutações patogênicas nesse gene (HGMD, 2007). A maioria das mutações descritas foi identificada em um pequeno número de pacientes, sendo algumas mais comuns, dependendo da população estudada. BRADFORD et al (2002), identificou a mutação p.Y210C que foi detectada em cerca de 10% dos indivíduos com MPS VI da sua amostra de pacientes australianos e está associada com um fenótipo leve em heterozigose. Essa mutação, juntamente com as mutações p.H393P e p.R95Q representam 4% de todos os alelos mutantes presentes nos pacientes com MPS VI, todas descritas em heterozigotos no estudo de LITJENS et al (1996), também em pacientes australianos. No Brasil, foi identificada a mutação c.1533del23, encontrada em 23,1% dos alelos (6/26 alelos) (PETRY et al, 2003), relacionada a fenótipo moderado a grave tanto em homozigoze quanto em heterozigoze. Um trabalho mais recente (KARAGEORGOS et al, 2007), com um número maior de indivíduos, representando cerca de 10% da população mundial de indivíduos com MPS VI, identificou 62 novas mutações causadoras da doença, confirmando a grande variabilidade genotípica que explica em parte a grande variabilidade fenotípica dos indivíduos afetados. Ainda no trabalho de KARAGEORGOS et al (2007), eles correlacionam o genótipo com as alterações bioquímicas, havendo uma correlação importante com a excreção de GAG urinários, sugerindo que este fator seria um bom preditor da gravidade da doença (KARAGEORGOS et al, 2007).

Acredita-se que a análise das mutações, aliada aos estudos clínicos e sistemáticos, permitirá melhor associação entre genótipo e fenótipo (NYHAN & OZAND, 1998). Atualmente, esta associação é ainda preliminar com necessidade de melhor identificação e análise dos alelos mutantes (LITJENS T and HOPWOOD JJ, 2001). Acredita-se que para uma maior compreensão desta associação, é necessário a avaliação de um grande número de pacientes e a utilização de um protocolo uniforme de determinação da gravidade clínica da

doença (LITJENS and HOPWOOD, 2001). Esta informação pode contribuir para definir melhor a estratégia de tratamento para cada paciente e a monitorização de resposta a este tratamento (LITJENS and HOPWOOD, 2001).

Manifestações Clínicas

Aspectos Gerais:

Os pacientes com MPS VI apresentam uma variabilidade ampla de sintomas multissistêmicos, assim como a maioria das MPS. Acredita-se que quanto maior a atividade residual da enzima, menores serão os sintomas apresentados (LITJENS and HOPWOOD, 2001), mas essa correlação não é facilmente demonstrada devido ao método utilizado para mensurar a atividade enzimática, assim como a não existência de um escore de classificação de gravidade do quadro clínico apresentado pelos pacientes (AZEVEDO et al, 2004).

O acúmulo de GAG parcialmente degradados nos tecidos causa manifestações clínicas comuns à maioria das MPS, como face grosseira, espessamento cutâneo e visceromegalias. Outras manifestações clínicas, como o retardo mental (presente em outras MPS) e o retardo de crescimento, resultam da alteração da função celular (MATTE, 1998). As contraturas articulares, comuns na maioria das MPS, ocorrem devido à interferência direta na estrutura de substâncias como o colágeno (NEUFELD & MUENZER, 2001). As Figuras 1 e 2 mostram alguns aspectos clínicos dos pacientes com MPS VI.

De modo geral, em todas as MPS, assim como a MPS VI, o curso é crônico e progressivo e o envolvimento é multissistêmico, sendo acometidos principalmente o sistema esquelético e cardiopulmonar, a córnea, a pele, o fígado, o baço, o cérebro e as meninges (SCHWARTZ et al, 2001).

Classificação Clínica:

Não há um consenso sobre a classificação clínica dos pacientes com MPS VI. Os autores que escrevem sobre o assunto concordam que existe uma variabilidade importante, as formas mais graves apresentando início mais precoce, sintomas mais graves e evolução mais rápida, e as formas menos graves

apresentam início mais tardio dos sintomas, manifestações sistêmicas em menor grau e evolução mais lenta (WICKER G et al, 1991; LITJENS T and HOPWOOD JJ, 2001; NEUFELD and MUENZER, 2001 e THOMPSON JN, 2003). Nos estudos publicados até o momento, a gravidade clínica tem sido classificada por diferentes observadores com diferentes critérios e de acordo com a experiência clínica de cada um (LITJENS and HOPWOOD, 2001). PETRY et al (2005) classifica as formas em grave (óbito com menos de 10 anos de idade e altura menor de 90 cm aos 10 anos), grave a intermediária (início dos sintomas com menos de 36 meses e altura maior de 90 cm na época da avaliação), intermediária (início dos sintomas com mais de 36 meses, altura menor de 140 cm na última avaliação e sobrevida maior que 20 anos) e leve (início dos sintomas com mais de 36 meses, altura maior que 140 cm e sobrevida maior de 20 anos). SWIEDLER et al (2005) classifica os pacientes em portadores da forma rapidamente progressiva (grave) ou lentamente progressiva (atenuada) da doença utilizando critérios clínicos (estatura, peso, comprometimento pulmonar, resistência física e mobilidade articular) e bioquímicos (excreção de GAG urinários), sugerindo um ponto de corte de 200 µg /mg de creatinina para separar as duas formas. KARAGEORGOS et al (2007), seguindo a mesma linha, utilizam a excreção de GAG urinários como critério de classificação, fazendo uma correlação com o genótipo dos pacientes, como parâmetro principal para classificar a gravidade da doença dos pacientes.

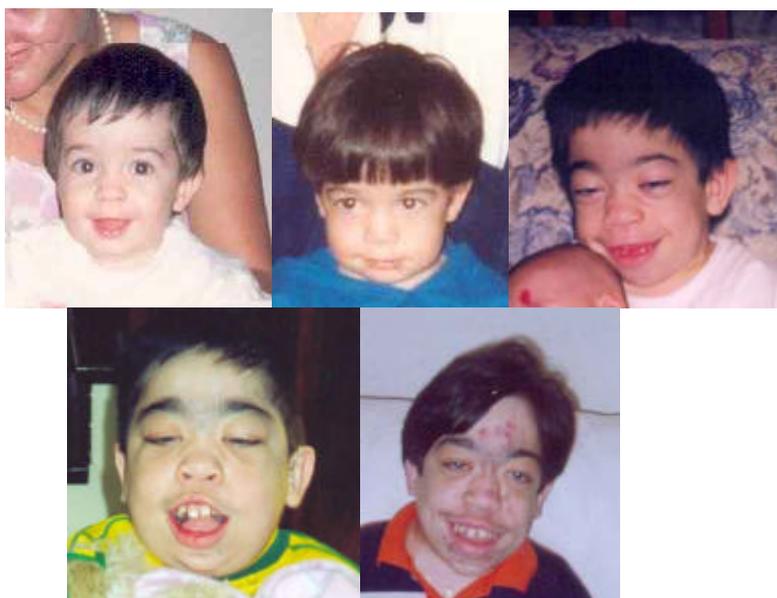


Figura 1: Paciente com MPS VI aos 10 meses, 2 anos, 7 anos, 12 anos e 16 anos (em Terapia de Reposição Enzimática desde os 13 anos).



Figura 2: Irmãs com MPS VI. Na foto à esquerda aos 10 e 8 anos respectivamente e na foto à direita com 13 e 11 anos, respectivamente.

Crescimento e Desenvolvimento

Na MPS VI, o envolvimento somático é semelhante aos indivíduos com MPS I, mas em geral as crianças possuem inteligência normal (WICKER et al, 1991; THOMPSON, 2003; SCHWARTZ et al, 2001; THORNE et al, 2001; VOUGIOUKAS et al, 2001; KARAGEORGOS et al, 2004). As aquisições cognitivas podem ser prejudicadas pelo déficit auditivo e visual, assim como pelas outras limitações físicas que podem apresentar (NEUFELD & MUENZER, 2001). Há descritos casos na literatura de retardo mental em indivíduos com MPS VI, sendo relatado em um paciente por VESTERMARK et al (1987), em 2/9 pacientes descritos por ALBANO et al, 2000 e, possivelmente, em 1/28 pacientes descrito por AZEVEDO et al (2004).

O crescimento e desenvolvimento físicos podem ser normais nos primeiros anos de vida, estagnando-se ao redor dos seis ou oito anos (NEUFELD & MUENZER, 2001 e NYHAN & OZAND, 1998). A altura final em geral, é afetada ficando entre 110 e 140 cm (NYHAN & OZAND, 1998 e NEUFELD & MUENZER, 2001), mas já foi descrito um indivíduo de 15 anos com 174cm (SAUL et al, 1984). Os pacientes têm, em geral, o tronco curto e, com a evolução da doença, vão apresentando contraturas articulares e ocorre aparecimento ou aumento de gibosidade braçolombar. Há descrito nestes pacientes, casos de síndrome da sela vazia com disfunção hipofisária grave (VON MUHLENDAHL AND BRADAC et al, 1975; BUYUKGEBIZ et al, 1995), achado que talvez ocorra em outros pacientes com MPS VI, contribuindo para a baixa estatura relacionada à doença.

A maioria dos indivíduos com a doença evoluem para óbito na segunda ou terceira década de vida, mas já foi relatado um caso de um indivíduo de 40 anos com a forma leve da doença (PILZ et al, 1979). A principal causa de óbito é a falência cardíaca, muitas vezes secundária à obstrução respiratória crônica (NEUFELD AND MUENZER, 2001).

Manifestações Oculares

As manifestações oculares incluem: opacificação de córnea, glaucoma e papiledema com atrofia óptica em estágios mais avançados (CASANOVA et al, 2002 e COLLINS et al, 1990). Alguns autores descrevem ainda pigmentação distrófica da retina (COLLINS et al, 1990).

A opacificação de córnea se dá pelo acúmulo de sulfato de dermatan em queratócitos corneanos ocasionando diminuição da sua transparência, podendo resultar em déficit visual importante (NYHAN & OZAND, 1998, NEUFELD & MUENZER, 2001 e CASANOVA et al, 2002). Os GAG são componentes da córnea normal (4 a 4,5%) sendo que 50% destes são queratan sulfato, 25% condroitin-6 sulfato e 25% condroitin-4 sulfato (CASANOVA et al, 2002). O dermatan sulfato, GAG que se acumula na MPS VI, estaria presente apenas em cicatrizes corneanas ou enxertos corneanos mal sucedidos (CASANOVA et al, 2002). Acredita-se, entretanto que exista uma quantidade não mensurável (pequena) de dermatan sulfato na córnea normal que é aumentada em situações de agressão a esta (CASANOVA et al, 2002). Apesar da demonstração que há novo acúmulo de GAGs em córneas transplantadas cerca de um ano pós procedimento, os pacientes com MPS VI mantêm, apesar disto, acuidade visual bem melhor que pré-transplante (VARSSANO et al, 1997) mostrando que possivelmente havia uma lesão corneana prévia à opacificação propriamente dita que prejudica a visão dos indivíduos afetados. Alguns autores acreditam que há um comprometimento irreversível da córnea ainda durante a vida fetal de pacientes com MPS (HERSKHOVITZ et al, 1999).

O glaucoma pode ocorrer quando o depósito de SD obstrui o sistema trabecular. Um “pseudo-glaucoma” pode ocorrer, pois o depósito de SD na córnea, pode deixá-la mais rígida, causando uma falsa medida aumentada da pressão intra-ocular aferida por tonômetro comum (CASANOVA et al, 2002).

A atrofia óptica é, em geral, uma evolução do edema da cabeça do nervo óptico. Em um estudo realizado por COLLINS et al (1990) foi concluído que os pacientes com MPS, especialmente MPS IH (Hurler), MPS IHS (Hurler-Scheie), MPS VI e MPS VII (Sly) têm uma chance maior que 40% de desenvolver edema

de cabeça de nervo. Neste mesmo estudo encontrou-se edema de cabeça de nervo em 41,7% dos pacientes com MPS VI. A origem dessa alteração ainda não é um consenso, mas acredita-se que está envolvida com o acúmulo de GAGs causando aumento da pressão intracraniana e compressão da via de saída dos axônios do nervo óptico (COLLINS et al,1990).

Portanto, a diminuição da acuidade visual dos pacientes com MPS VI ocorre não só pela opacificação corneana, mas, também, pela atrofia do nervo óptico, pelo glaucoma e pelas alterações retinianas.

Manifestações Otológicas

A hipoacusia é freqüente, geralmente mista com componente condutivo (secundário a otite média e a deformidades dos ossículos) e neurosensorial (SCHWARTZ et al, 2001). Otite média com efusão é um problema recorrente na maioria dos pacientes com MPS. O seu manejo inclui colocação de tubos de ventilação, de preferência de longa duração, a fim de minimizar os riscos anestésicos de outra possível intervenção para o mesmo fim (MOTAMED et al, 2000).

Manifestações em Cavidade Oral

Na cavidade oral, com freqüência, ocorre macroglossia com protrusão da língua. A erupção dentária pode ser em atraso, os dentes podem ser displásicos e a altura da mandíbula reduzida (NYHAN & OZAND, 1998). Cistos dentígeros, problemas de oclusão dentária, alterações condilares e hiperplasia gengival também são achados comuns (ALPOZ et al, 2006). É importante uma orientação adequada quanto à prevenção de cáries dentárias, levando em conta os riscos anestésicos e a dificuldade de manipulação intra-oral devido às alterações já citadas e à limitação da abertura bucal.

Manifestações Respiratórias

Há diversas causas para as alterações respiratórias que ocorrem em pacientes com MPS VI.

Inicialmente, podemos citar as alterações intrínsecas às vias aéreas que incluem pescoço curto, epiglote elevada, fossa cervical profunda, mandíbula hipoplásica e traqueobroncomalácea (LEIGHTON et al, 2001). Também em vias aéreas pode-se citar a ocorrência de depósito progressivo de GAGs em nasofaringe, orofaringe, hipofaringe e laringe, macroglossia e a hipertrofia de amígdalas e adenóides (LEIGHTON et al, 2001). SHIH et al (2002), fazendo avaliação de 13 pacientes com MPS de diversos tipos através de tomografia computadorizada, encontraram ainda modificações na forma da traquéia (forma de U), em cordas vocais e na aérea de superfície traqueal, sendo essa significativamente menor que as dos pacientes controle sem MPS (SHIH et al, 2002). Os GAG também se depositam no interstício pulmonar, o que pode ocasionar alterações na difusão pulmonar (LEIGHTON et al, 2001).

Como alterações extrínsecas às vias aéreas e que contribuem para o quadro, pode haver cifoescoliose e hepatoesplenomegalia, que podem limitar as excursões diafragmáticas (LEIGHTON et al, 2001). Há ainda abundante e espessa secreção em vias aéreas com predisposição a infecções de repetição (LEIGHTON et al, 2001 e SCHWARTZ et al, 2001).

Outra complicação respiratória é a apnéia obstrutiva durante o sono (NYHAN & OZAND, 1998 e LEIGHTON et al, 2001). Segundo FRASER et al (2002) a apnéia obstrutiva do sono pode acometer 71% dos indivíduos com MPS de um modo geral. Na MPS VI, 82,1% dos pacientes de uma amostra de 28 indivíduos com MPS VI apresentavam apnéia obstrutiva do sono (AZEVEDO et al, 2004).

Algumas das alterações citadas acima podem levar à hipoxemia crônica ocasionando, entre outros, hipertensão pulmonar, cor pulmonale e falência cardiopulmonar, que muitas vezes é a causa de óbito destes pacientes (LEIGHTON et al, 2001).

Manifestações Cardiovasculares

O envolvimento cardíaco é um componente importante nessa doença, sendo responsável por parte importante da morbimortalidade associada (NYHAN & OZAND, 1998). As válvulas aórtica e mitral podem ficar espessadas, calcificadas ou estenóticas, podendo apresentar regurgitação em diversos graus (NYHAN & OZAND, 1998). Segundo DANGEL (1998), cerca de 72% dos pacientes com MPS, avaliados por ecocardiograma, têm valvulopatias e/ou cardiomiopatia. MABE et al (2003) descrevem como sendo a valvulopatia aórtica a mais freqüentemente observada neste tipo de MPS. AZEVEDO et al (2004) descrevem a valvulopatia mitral como a mais comum em uma população de 28 indivíduos com MPS VI, onde 100% apresentavam algum tipo de alteração ecocardiográfica.

Pode haver ainda cardiomiopatia com falência cardíaca (NEUFELD e MUENZER, 2001), fibroelastose endocárdica, hipertensão sistêmica e pulmonar, estreitamento arterial disseminado, inclusive de coronárias (SCHWARTZ et al, 2001).

A TRE mostrou ser capaz de melhorar várias alterações clínicas associadas às alterações cardiovasculares (HARMATZ et al, 2006) provavelmente por mecanismo indireto de diminuição de depósito vascular, diminuição do tamanho hepático e esplênico e melhora na performance respiratória.

Manifestações Osteo-Articulares:

Apesar de a MPS VI ser uma doença multissistêmica, há sistemas ou órgãos mais gravemente afetados comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos de maneira importante. Entre eles, o sistema esquelético é particularmente afetado.

As alterações esqueléticas associadas recebem a denominação genérica de disostose múltipla (NYHAN & OZAND, 1998; NEUFELD & MUENZER, 2001; SCHWARTZ et al, 2001) e afetam todo o esqueleto. Essas alterações incluem dolicocefalia (secundária à craniossinostose da sutura sagital), sela túrcica

alargada com formato de J ou ômega, hipoplasia de odontóide, giba toracolombar, hipoplasia da porção ântero-superior das vértebras (principalmente de L1 e L2), aumento da concavidade posterior dos corpos vertebrais com pedículos relativamente longos, platisspondilia, costelas em forma de remo, clavículas pequenas e espessas, escápula espessa e elevada (SCHWARTZ et al, 2001). As alterações pélvicas são particularmente graves com acetábulo com teto oblíquo ou hipoplasia acetabular, displasia de epífise femoral com subluxação da cabeça do fêmur, asas do íliaco pequenas, ísquio e púbis espessos e incompletamente formados (SCHWARTZ et al, 2001 e NEUFELD & MUENZER, 2001). Nos membros pode-se observar coxa valga, espessamento das diáfises, falanges pequenas e alargadas, metacarpos com bases cônicas, ossos do carpo pequenos e irregulares, modificação da angulação rádio-ulnar (SCHWARTZ et al, 2001). A função articular anormal é geralmente secundária ao envolvimento metafisário e ao espessamento e fibrose da cápsula articular (SCHWARTZ et al, 2001). As alterações articulares são progressivas, tornando os movimentos limitados (NYHAN & OZAND, 1998). Em algumas articulações, especialmente joelhos, quadris e cotovelos, os movimentos podem ser limitados já nos primeiros anos de vida, fazendo com que a criança assuma uma postura curvada (NEUFELD & MUENZER, 2001 e NYHAN & OZAND, 1998). Contraturas flexionais nos dedos das mãos fazem com que essa fique com aspecto de garra (NEUFELD & MUENZER, 2001). Os movimentos das mãos ainda podem ser mais prejudicados pela ocorrência da síndrome do túnel do carpo e/ou por contraturas tipo Dupuytren (contratura em flexão dos dedos secundária à fibrose da fáscia palmar) (NYHAN & OZAND, 1998). Acredita-se que as alterações radiológicas em mãos sejam boas preditoras da gravidade da doença (WHITLEY, 1993), podendo, juntamente com a baixa estatura ser a única manifestação encontrada nas formas leves (TAYBI e LLACHMAN, 1996).

Essas alterações em conjunto contribuem para uma limitação importante de movimentos simples, necessários à vida cotidiana, como vestir-se, banhar-se, pegar lápis e outros objetos.

Manifestações Neurológicas

Embora não costumem apresentar retardo mental, os indivíduos com MPS VI podem ter diversas alterações neurológicas, em geral secundárias ao depósito de GAG em locais específicos.

Pode haver hidrocefalia comunicante, secundária ao espessamento meníngeo (NYHAN & OZAND, 1998) e/ou a disfunção do vilo aracnoídeo (SCHWARTZ et al, 2001). O aumento da pressão intracraniana, secundária à hidrocefalia, pode acarretar papiledema com progressiva perda visual (NYHAN & OZAND, 1998) somando-se àquele já existente pelas alterações oftalmológicas específicas.

Pode ocorrer mielopatia cervical ou toracolombar, secundária a uma ou várias alterações, como ao espessamento das meninges e tecidos adjacentes, instabilidade atlanto-axial, estreitamento ósseo do canal craniovertebral e hipertrofia do ligamento longitudinal posterior (BOOR et al, 2000, SCHWARTZ et al, 2001; THORNE et al, 2001). A mielopatia pode levar à tetraparesia, podendo ainda, estar associada à cifoescoliose ou deformidades toracolombares (NEUFELD & MUENZER, 2001; NYHAN & OZAND, 1998). A mielopatia cervical é particularmente comum na MPS VI, já tendo sido descrito um caso de siringomielia associado à deposição de GAGS na dura-máter ao nível da junção crânio-cervical (HITE et al, 1997). Displasia da apófise do odontóide é comum, e, com o aumento da idade, a hiperplasia do ligamento posterior longitudinal e a estenose do canal espinhal começam a ficar mais importantes. Instabilidade franca é um achado incomum na MPS VI (THORNE et al, 2001).

Para o diagnóstico dessas alterações neurológicas é utilizado, principalmente, a ressonância magnética. Alguns autores citam a medida do potencial evocado somatosensorial de grupos específicos de nervos (mediano e tibial posterior) como medida mais sensível para a detecção de alterações (BOOR et al, 2000). A Ressonância Magnética (RM) tem assumido um papel importante no diagnóstico de alterações relacionadas a doenças metabólicas (CHEON et al, 2002 e FAERBER et al, 2002). Além disto, a avaliação quantitativa das lesões cerebrais está se tornando importante na monitorização das lesões e resposta

terapêutica, principalmente em ensaios clínicos (GABRIELLI et al, 2004; MATHEUS et al, 2004; VEDOLIN et al, 2007). Avanços consideráveis na RM têm permitido a quantificação de varias lesões, entre elas, a atrofia cerebral, carga lesional na substância branca e a ventriculomegalia. O resultado combinado dos exames de imagem e da genética molecular tem o potencial de permitir um melhor entendimento da patofisiologia da doença.

Síndromes de compressão nervosa são comuns, especialmente a síndrome do túnel do carpo (NEUFELD & MUENZER, 2001), que ocorre pela compressão do nervo mediano, secundária ao acúmulo de GAGs no retináculo dos flexores e à presença de alterações anatômicas nos ossos do carpo (SCHWARTZ, 2000). Diferente do que ocorre com outros pacientes, os sintomas secundários a Síndrome do Túnel do Carpo, podem muitas vezes passar despercebidos pelo paciente com MPS.

O sistema nervoso autonômico também pode ser afetado, causando alterações exageradas de temperatura e cor dos membros e, talvez, episódios de diarreia (SCHWARTZ et al, 2001).

Pode haver comprometimento da hipófise anterior, ocasionando um atraso no aparecimento dos caracteres sexuais secundários (NYHAN & OZAND, 1998).

Manifestações Digestivas / Abdominais

O abdome habitualmente é protuberante e hepatoesplenomegalia costuma estar presente após os seis anos de idade em cerca de 50% dos pacientes (NYHAN & OZAND, 1998). A hepatoesplenomegalia é geralmente assintomática e associada com hérnia umbilical e/ou inguinal (NYHAN & OZAND, 1998 e SCHWARTZ et al, 2001). Há relato de rompimento de hérnias umbilicais mais volumosas (BY et al, 2004).

Alguns pacientes podem apresentar episódios de diarreia (NYHAN & OZAND, 1998), alternada com evacuações normais ou constipação. Essas

alterações parecem ser secundárias ao depósito de GAG intestinal e à disfunção do sistema nervoso autonômico já citada.

Muitos pacientes referem intolerâncias específicas, como ao leite ou à carne, mas não se tem conhecimento de trabalhos nesta área que esclareçam o assunto.

Manifestações em Pele / Tecido Conjuntivo

A pele costuma ser espessa e com hipertricose moderada (NYHAN & OZAND, 1998; NEUFELD & MUENZER, 2001 e SCHWARTZ et al, 2001). Há infiltração generalizada em tecido conjuntivo, podendo poupar os membros inferiores, que podem ficar com um aspecto emagrecido. Devido a essa infiltração é que as crianças ficam com características faciais grosseiras. Mãos, principalmente, e às vezes pés ficam infiltrados, o que dificulta mais ainda a movimentação normal, já prejudicada pelas alterações ósteo-articulares.

Manifestações Hematológicas/ Celulares

Podemos observar, nas MPS, inclusões citoplasmáticas lisossomais, vistas como grânulações metacromáticas e que ocorrem com mais frequência na MPS VI (NYHAN & OZAND, 1998). Essas grânulações ocorrem em 90 a 100% dos granulócitos e em 50% dos leucócitos. Inclusões lisossomais também ocorrem em células de Kupffer, hepatócitos, plaquetas, células da conjuntiva, córnea e pele. Os fibroblastos podem conter inclusões abundantes, justanucleares, de cor clara (NYHAN & OZAND, 1998). Há outras alterações vistas nos pacientes, como alteração de provas de coagulação, tendência à leucopenia e alteração em provas de função hepática que precisam ser melhor estudadas.

Tratamento

Manejo Geral

O atendimento de pacientes com MPS VI, assim como das demais MPS, deve ser realizado por equipe multidisciplinar, já que é uma doença multissistêmica.

Na área otorrinolaringológica, devem ser realizados de rotina exames de triagem para verificação da acuidade auditiva. Também deve ser realizado controle das otites de repetição. Muitas vezes, são necessárias cirurgias como tonsilectomias, adenoidectomias e traqueostomia como recursos para o controle das infecções respiratórias de repetição e/ou obstrução de vias aéreas. A fisioterapia respiratória também é um recurso importante neste controle (SCHWARTZ et al, 2001).

Na área oftalmológica, a tonometria ocular e a medida da acuidade visual também devem ser realizadas de rotina. Podem ser necessárias outras cirurgias, como transplante de córnea, mesmo com a possibilidade de recorrência de depósito de GAGs na córnea pós-transplante (CASANOVA et al, 2002).

No aspecto osteo-articular, pode ser realizada fisioterapia motora e cirurgias corretivas específicas. Embora alguns autores não estejam certos do benefício da fisioterapia (NEUFELD & MUENZER, 2001), outros mostram evidências de que promove auxílio na manutenção da função articular (SCHWARTZ et al, 2001). Nessa área, outros procedimentos cirúrgicos podem ser usados para correção da síndrome do túnel do carpo, valgismo e outras alterações (NYHAN & OZAND, 1998).

Outras cirurgias podem ser necessárias, como para a correção das hérnias, derivação ventrículo-peritoneal, valvuloplastias (WRAITH, 1996; SCHWARTZ et al, 2001), laminectomia ou fusão cervical (NYHAN & OZAND, 1998). Sempre deve ser considerado o risco cirúrgico relacionado à anestesia, devido, principalmente, à dificuldade de intubação endotraqueal neste grupo de pacientes. Recomenda-se que os procedimentos cirúrgicos sejam realizados em hospitais com unidades adequadas de tratamento intensivo e com anestesista

experiente em manutenção de via aérea pediátrica. A mortalidade perioperatória deste grupo de pacientes pode chegar a 20% (SCHWARTZ et al, 2001), sendo que as principais complicações associadas são: dificuldade de intubação com necessidade de traqueostomia de urgência e parada cardíaca intra-operatória (WRAITH, 1996; SCHWARTZ et al, 2001).

Com relação às cirurgias neurológicas, neurocirurgias agressivas, como manejo da compressão medular, por exemplo, podem se preconizadas, sendo necessário sempre levar em conta todos os riscos anestésicos. Alguns autores falam em traqueostomia profilática pré-cirurgia para alguns pacientes (THORNE et al, 2001). THORNE et al (2001) acompanharam nove crianças com MPS VI pós-cirurgia de descompressão cervical. Todas apresentaram melhora nos sinais e sintomas pós-cirurgia. Em pacientes assintomáticos, cirurgia profilática não é indicada, já que os riscos de um evento agudo grave relacionado a compressão medular são pequenos. Nestes pacientes, é importante levar em conta a presença de cifose tracolombar, pois há relatos de paraparesia secundária à isquemia medular, pós-cirúrgica, ao nível da cifose (THORNE et al, 2001).

Transplante de Células Hematopoiéticas

O Transplante de Células Hematopoiéticas (TCH) é uma alternativa terapêutica utilizada como tentativa de correção de defeitos enzimáticos desde 1980 (LANGE et al, 2006). Baseia-se principalmente no fato de que a enzima produzida pelas células do transplante é liberada no plasma e pode ser absorvida por células enzimaticamente deficientes (MATTE, 1998). Pretende-se a reconstituição do sistema hematopoiético do paciente com células tronco de um doador saudável, imunocompatível, a fim de estabelecer uma duradoura fonte enzimática (CAILLAND & POENARU, 2000).

A maior parte dos trabalhos publicados relacionando TCH em MPS, envolve pacientes com MPS I e demonstram que a relação risco-benefício favorece a realização do TCH em pacientes menores de 2 anos, pois, apesar de não haver melhora das alterações esqueléticas, parece existir atenuação das

dismorfias faciais, melhora do comprometimento visceral e um efeito benéfico no desempenho intelectual (SCHWARTZ, 2000). Outros autores referem, ainda, aumento da mobilidade articular (WRAITH, 1996), melhora das alterações viscerais, função cardíaca e da obstrução das vias aéreas (CAILLAND & POENARU, 2000 e BECK, 2000).

HERSKHOVITZ et al (1999) descrevem o “follow-up” de quatro crianças com MPS VI pós TCH, realizados entre 1996 e 1998. A indicação de três dos quatro casos foi cardiomiopatia e no quarto paciente, foi presença de apnéia obstrutiva noturna, não resolvida com tonsilectomia. Os pacientes foram seguidos por uma média de 4,5 anos e tinham idades entre 3 e 9,5 anos. O acompanhamento mostrou melhora, especialmente da mobilidade articular, comprometimento cardíaco e apnéia obstrutiva do sono. Todavia, os autores admitem que a heterogeneidade clínica não permite conclusões definitivas sobre os efeitos do TCH na sobrevivência dessas crianças, o que talvez ocorra após estudos mais detalhados de análise molecular e bioquímica determinando com maior precisão os pacientes elegíveis a usar esse tratamento (HERSKHOVITZ et al, 1999).

Sabe-se que o TCH melhorou alguns aspectos clínicos relacionados à MPS VI, como as organomegalias, diminuiu a progressão das anormalidades esqueléticas e aumentou a atividade da ARSB (HITE et al, 1997), mas a aplicação dessa forma de terapia é limitada pela sua alta morbidade e mortalidade. CAILLAND & POENARU (2000) descrevem uma mortalidade de 10 a 20% e a dificuldade em encontrar doadores compatíveis (WRAITH, 1996). Além disso, é descrito um insucesso de 10 a 15% dessa forma de tratamento (CAILLAND & POENARU, 2000). No Brasil, um estudo realizado por LANGE et al (2006) mostra a experiência com pacientes com doenças de depósito onde foi encontrada uma taxa de mortalidade de 50% nos pacientes com MPS submetidos à transplante.

Terapia de Reposição Enzimática

Outras formas de tratamento têm sido consideradas para a MPS VI. Uma delas é a reposição enzimática, que consiste em administrar por via intravenosa uma forma recombinante da enzima com a atividade deficiente semelhante à sua forma ativa. A Terapia de Reposição Enzimática (TRE.) tem sido realizada com sucesso em outras DL, como a Doença de Gaucher (CAILLAND & POENARU, 2000), Doença de Fabry, MPS I e II (WRAITH et al, 2004). Na MPS I a TRE já é uma forma de terapia estabelecida trazendo benefícios aos indivíduos tratados. Estudos iniciais mostraram normalização do tamanho hepático, da excreção de GAGs pela urina e aumento do peso e altura dos pacientes (CAILLAND & POENARU, 2000).

Os estudos para desenvolvimento da TRE em MPS VI iniciaram com estudos *in vitro*, mostrando que a enzima ativa podia ser produzida em células de ovário de hamster chinês de forma a sofrer endocitose eficiente por células em cultura (fibroblastos com receptores específicos), resultando na correção do defeito enzimático (FULLER et al, 1998). As pesquisas evoluíram para estudos *in vivo*, em modelos animais (gatos), que mostraram uma melhora importante de alguns sinais relacionados à doença (BIELICHI et al, 1999). O gato é considerado como um modelo animal adequado que se presta à pesquisa na MPS VI, não só no desenvolvimento da TRE, mas também no desenvolvimento de terapia gênica (CRAWLEY et al, 1998; YOGALINGAM, 1998; YOGALINGAM et al, 1999 e MACRI et al, 2002), já que, além de ser um modelo natural, a evolução da doença em gatos se comporta de forma semelhante à forma grave da doença em humanos (YOGALINGAM et al, 1999). A maioria das pesquisas é realizada em gatos com MPS VI de uma colônia na Austrália e a partir dela observam-se algumas diferenças em relação à doença em humanos: nessa colônia todos os gatos doentes têm mutações homogêneas, o que não ocorre na espécie humana, onde há muitas mutações descritas em um número pequeno de indivíduos. Além disso, os gatos têm, em geral, uma maior concentração de proteína mutante, o que pode alterar a evolução, no caso de TRE. Os resultados destes estudos com TRE em modelo animal mostraram diminuição do depósito de GAGs em órgãos e

aumento da mobilidade articular em gatos jovens (CRAWLEY et al, 1996). Em gatos tratados desde o nascimento houve prevenção ou lenta progressão da doença esquelética relacionada à MPS VI (AUCLAIR et al, 2003). O tratamento não foi efetivo com relação ao acúmulo de GAG em queratócitos corneanos, em leucócitos sanguíneos e em cartilagens (BIELICHI et al,1999). Outro estudo com TRE em gatos com MPS VI, demonstrou um efeito positivo no desenvolvimento ósseo dos animais jovens tratados precocemente (BYERS et al, 1997). Um problema demonstrado em alguns desses estudos é a resposta imune do organismo à terapia com a enzima, que pode levar a efeitos adversos, como reações de hipersensibilidade, podendo chegar à anafilaxia e à inativação ou degradação enzimática, prejudicando em muito a eficácia da terapia (TUNNER et al,1999). A formação desses anticorpos está relacionada a uma reação cruzada da enzima exógena com proteína mutante dos indivíduos doentes. Essa reação depende, também, de características específicas da enzima recombinante (origem, estrutura molecular), como dose e frequência de infusão e ainda a quantidade de proteína mutante no indivíduo tratado (TUNNER et al, 1999). Há estudos sobre a terapia de reposição com a alfa-iduronidase recombinante (terapia de reposição enzimática para MPS I) mostrando que, apesar de haver uma importante formação de anticorpos, isso não parece afetar a eficácia da terapia ou causar reações de hipersensibilidade importantes (KAVANAKOS et al, 2003).

O primeiro ensaio clínico em indivíduos com MPS VI utilizando a Arilsulfatase B recombinante (rhASB), mostrou que o tratamento foi bem tolerado e estabeleceu a dose de medicação a ser utilizada. Como resultado principal mostrou uma diminuição da excreção urinária de GAG (HARMATZ et al, 2001). Os estudos seguintes demonstraram, além da redução da excreção de GAG urinários, melhora da mobilidade articular (HARMATZ et al, 2005) e melhora da resistência geral do indivíduo medida através dos testes da caminhada (HARMATZ et al, 2006). Há estudos preliminares sugerindo que a TRE na MPS VI pode melhorar também a apnéia obstrutiva do sono relacionada à doença (KETTERIDGE et al, 2005).

Em maio de 2005, a rhASB foi aprovada para comercialização e uso nos Estados Unidos com o nome comercial de Naglazyme e em janeiro de 2006 recebeu a aprovação para uso e comercialização pela Comunidade Européia. Não há ainda estudos mostrando os efeitos desta terapia a longo prazo.

Terapia Gênica

A terapia gênica para DL multissistêmicas, como as MPS, necessita que o gene se expresse em todo o organismo, produzindo a enzima necessária para todo o corpo (CAILLAND & POENARU, 2000). Trabalhos *in vitro* com terapia gênica usando vetores virais corrigiram defeitos enzimáticos em células animais e humanas com deficiência de ARSB (PETERS et al, 1991; WRAITH, 1996; BECK, 2000). Já foram realizados estudos pré-clínicos de terapia gênica para a MPS VI em gatos, usando como vetor o citomegalovírus, mas não houve a expressão do gene *in vivo*, como já havia ocorrido *in vitro*, sendo, portanto necessárias mais pesquisas nessa área (YOGALINGAM et al, 1999).

3- Objetivos

Principal

Identificar fatores associados à gravidade em indivíduos com MPS VI.

Secundários

1- Caracterizar, por meio de testagem de QI e de RM de cérebro o envolvimento do sistema nervoso central em indivíduos com MPS VI;

2- Caracterizar, por meio de RX de mãos e coluna lombar, as alterações ósseas em indivíduos com MPS VI;

3- Correlacionar achados clínicos, bioquímicos, neurológicos e radiológicos em indivíduos com MPS VI.

4- Métodos

Trata-se de um estudo transversal de uma amostra de 25 pacientes com diagnóstico clínico e bioquímico confirmado de MPS VI (atividade da ARSB < 10% do limite inferior da normalidade com atividade de outras sulfatases normal e excreção urinária aumentada de sulfato de dermatan) atendidos no ambulatório de MPS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estima-se haverem cerca de 65 pacientes com MPS VI diagnosticada no Brasil, sendo, portanto a nossa correspondendo a 38,5 % deste número. Todos os pacientes, provenientes de diversos estados do Brasil, predominantemente, foram vistos regularmente, de 2004 a 2006, no ambulatório citado, centro de referência para diagnóstico e tratamento de MPS na América do Sul. Em uma das visitas a este Serviço, quando foram realizados também outras avaliações e exames de rotina, eles participaram deste trabalho. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde foi realizado. Após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1), durante o período de uma semana, aproximadamente, foram realizadas as seguintes avaliações:

Anamnese

Com ênfase especial para dados relacionados às variáveis estudadas: sexo, idade, idade de diagnóstico, idade de início dos sintomas, sintoma inicial e consangüinidade. Uma revisão de prontuário também foi realizada, para confirmar dados e buscar outros importantes como colocação de derivação ventrículo-peritoneal, déficit visual e auditivo importantes, entre outros. No Anexo III ficha de coleta de dados.

Exame físico

Com ênfase especial na antropometria, com a finalidade de comparar as medidas antropométricas atuais (peso e altura), com as esperadas em uma criança da mesma idade usando as curvas do *National Center of Health Statistics percentiles*. (HAMIL et al, 1979).

Um dos sinais mais clássicos e freqüentes nos indivíduos com MPS VI é hepatoesplenomegalia. Esta variável não foi estudada por ser a sua avaliação, por exame físico simples, muito susceptível a vieses de aferição e por se modificar de modo importante com a TRE (HARMATZ et al, 2001; HARMATZ et al, 2005; HARMATZ et al, 2006)

Testagem de Quociente de Inteligência (QI)

Realizada por uma única psicóloga que possui experiência em testes semelhantes em pacientes com MPS. Foram utilizadas as Escalas de Wechsler (THE PSYCHOLOGICAL CORPORATION- USA, 1994) da seguinte maneira: WPPSI (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*)- para crianças entre 4 e 6 anos; WISC III (*Wechsler Intelligence Scale for Children*) - para avaliar crianças entre 6 e 16 anos; WAIS-III (*Wechsler Adult Intelligence Scale*)- para maiores de 16 anos. Os instrumentos WISC-III e WAIS-III têm validação no Brasil (NASCIMENTO e FIGUEIREDO, 2002), o mesmo ainda não ocorre com o WIPPSI. Foram determinados o QI total (a partir do QI verbal e do QI de execução) e o potencial cognitivo (apartir de subtestes específicos da área verbal e de execução). O QI total foi classificado da seguinte maneira segundo WECHSLER: acima da média da população (=120); na média da população (80-119); abaixo da média da população limítrofe (70-79) e retardo mental (=69). Para quantificar o Potencial cognitivo foram considerados os seguintes valores, segundo WECHSLER: acima da média da população (=14); na média da população (6-13), abaixo da média da população limítrofe (4-5) e deficiente mental (=3).

Raio X de mãos e coluna lombar

Todos os RX foram analisados de maneira cegada (idade, sexo, nome, características clínicas) pelo mesmo radiologista experiente em doença lisossômica. As variáveis analisadas foram (ficha de coleta de dados no Anexo IV):

- Alterações morfológicas em corpos vertebrais que deveriam ser citadas e especificada (s) a (s) vértebra(s) alterada(s);

- Angulação da giba lombar em graus com especificação da vértebra de vértice e alteração relacionada. O ângulo foi medido de acordo com a Figura 3. Em indivíduos sem alterações vertebrais este ângulo não existe ou é próximo de zero;
- Angulação radio-ulnar em graus. O ângulo distal do rádio em relação a ulna foi medido de acordo com a Figura 4 em ambos os membros. Em indivíduos sem alterações este ângulo não existe ou é próximo de zero;
- Tamanho dos metacarpos no seu maior eixo em milímetros em ambas as mãos;
- Tamanho das vértebras no seu eixo longitudinal e transversal em milímetros.

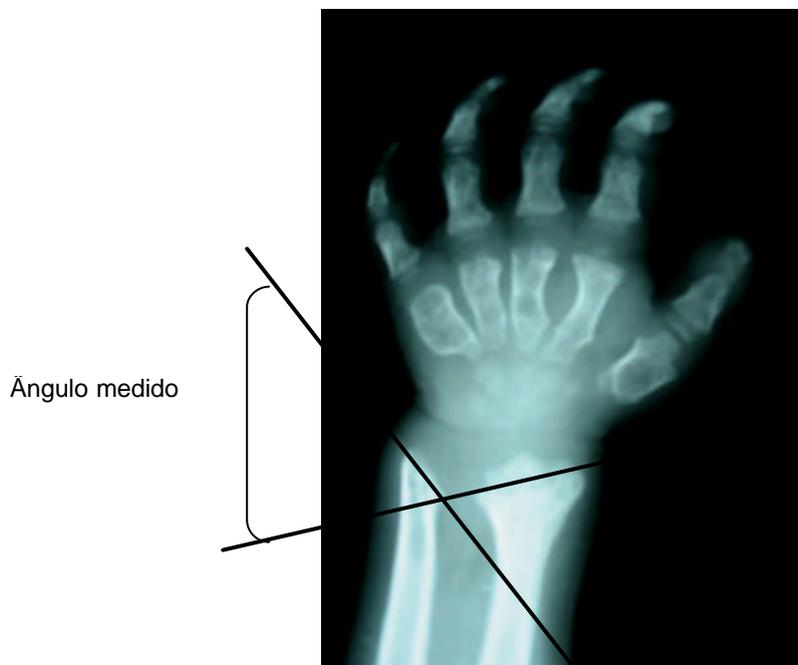


Figura 3: Medida da angulação rádio-ulnar em RX de membro superior esquerdo de pacientes com MPS VI (12 anos)

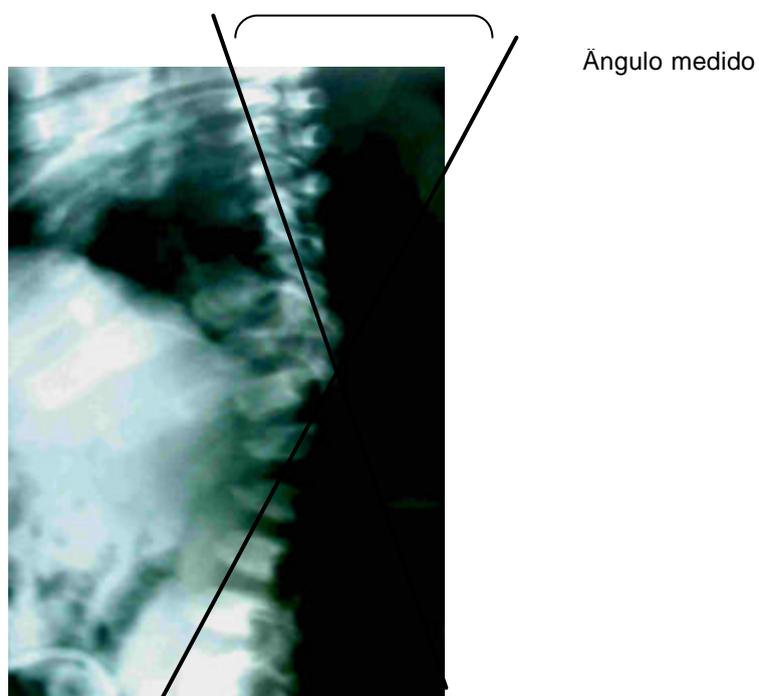


Figura 4: Medida da angulação da giba lombar em RX de coluna lombar de paciente com MPS VI (12 anos).

Ressonância Magnética (RM) de encéfalo

Todos os pacientes foram submetidos a RM em aparelho de 1.5 Tesla (*Synphony, Siemens, Erlangen, Germany*). O protocolo de RM incluiu cortes axiais paralelos a uma linha que une as porções ântero-inferior e pósteroinferior do corpo caloso. Duas seqüências de pulso foram analisadas: FLAIR e T2. As variáveis qualitativas foram avaliadas por dois pesquisadores cegados para todas as características clínicas dos pacientes e as discrepâncias analisadas em consenso. As variáveis quantitativas foram avaliadas pelo mesmo profissional, habilitado e com experiência na realização destes exames em pacientes com MPS. Não foi realizado qualquer tipo de anestesia ou sedação para realização do exame. Foram analisadas as seguintes variáveis quantitativas: carga lesional da substância branca normalizada (CLN- medida quantitativa numérica da lesão de substância branca normalizada para o tamanho da caixa craniana), volume do líquido cefalorraquidiano normalizado (VLCRN- medida quantitativa numérica do volume do líquido céfalo-raquidiano normalizado para o tamanho da caixa craniana), volume ventricular normalizado (VVN- medida quantitativa numérica do volume ventricular normalizada para o tamanho da caixa craniana) todos medidos através de técnica de segmentação automática e ainda a variável volume cerebral normalizado (VCN medida quantitativa numérica do volume cerebral normalizada para o tamanho da caixa craniana), medido através de técnica semi-automática. As variáveis qualitativas analisadas foram: lesão de substância branca (leve, moderada ou grave), hidrocefalia (presente ou ausente), dilatação de espaços perivasculares (DEP- leve, moderada ou grave), megacisterna magna (presente ou ausente) e atrofia cerebral segundo critérios de VEDOLIN et al (2007) e MATHEUS et al (2004)

Dosagem de GAG urinários

Foi realizada através da coleta de amostra de urina ocasional pelo teste espectrofotométrico do azul do 1,9 dimetilmetileno descrito por JONG et al (1992).

Análises Estatísticas

Os resultados foram analisados através do SPSS V14.0 sob a orientação do Grupo de Pesquisa e Pós Graduação ligado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Foram considerados significativos valores de $p < 0.05$. Variáveis categóricas foram descritas através de freqüências simples e percentagens. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas através de média com desvio padrão, valores mínimos e máximos. Variáveis contínuas com distribuição assimétrica foram descritas usando mediana com intervalo interquartil (percentis 25 e 75), valores mínimos e máximos. O teste t de Students e de Mann-Whitney foram usados para análise de variáveis contínuas com distribuição normal e assimétrica, respectivamente. As variáveis categóricas foram analisadas usando o teste de Qui-quadrado (χ^2) ou teste Exato de Fischer. O coeficiente de correlação de Pearson (r) foi utilizado para correlacionar variáveis com distribuição simétrica e o coeficiente de correlação de Serman para as demais, para um $\alpha = 0.05$ e $\beta = 80\%$.

Referências

1. Albano LM, Sugayama SS, Bertola DR, Andrade CE, Utagawa CY, Puppi F, Nader HB, Toma L, Coelho J, Leistner S, Burin M, Giugliani R, Chong AK. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 2000; Nov-Dec 55: 213-8.
2. Alpoz AR, Coker M, Celen E, Ersin NK, Gokcen D, van Diggelenc OP, Huijmansc JG. The oral manifestation of Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI): A case report. [Miscellaneous Article]. *Oral surgery, medicine, Pathology, Radiology & Endodontics* 2006; 101 (5):632-37.
3. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*. 2000; 105: 109-205.
4. Auclair D, Hopwood JJ, Brooks DA, Lemontt JF, Crawley AC. Replacement Therapy in Mucopolisaccharidosis VI: advantages of early onset therapy. *Mol Genet Metab*. 2003 Mar;78(3): 163-74
5. Azevedo AC, Estudo Clínico e Bioquímico de 28 Pacientes com Mucopolissacaridose tipo VI. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2002
6. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin M, Leinster S, Beheregary AP, Boy R, Mabe P, Giugliani, R. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clinical Genetics*, 2004; 66, 208-213.
7. 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;28:1011-7.
8. Beck M. Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. In Fernandes J, Saudubray M, Van der Berghe G Eds. *Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment*. 3rd ed. New York: Springer; 2000. p. 415-21.

9. Bielicki J, Crawley AC, Davey RCA, Varnai JC. Advantages of using same species enzyme for replacement therapy in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI. *The journal of biological chemistry* 1999; 274: 36335-43.
10. Boor R, Miebach E, Brühl K, Beck M. Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive cervical myelopathy in mucopolysaccharidoses. *Neuropediatrics* 2000; 31: 122-7.
11. Bradford MT, Litjens T, Parkinson EJ, Hopwood JJ, Brooks DA. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome) a Y210C mutation causes either altered protein handling or altered protein function of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase at multiple points in the vacuolar network. *Biochemistry*. 2002; Apr 41: 4962-71.
12. Buyukgebitz B, Eroglu Y, Kovanlikaya I, Sen A, Buyukgebitz A. Maroteaux-Lamy syndrome associated with growth hormone deficiency. *J pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8 (4):305-7.
13. Byers S, Nuttall JD, Crawley AC, Hopwood JJ, Smith K, Fazzalari NL. Effect of enzyme replacement therapy on bone formation in a feline model of mucopolisaccharidosis type VI. *Bone* 1997 Nov;21 (5):425-31.
14. Cailland C, Poenaru L. Gene therapy in lysosomal diseases. *Biome & Pharmacother*. 2000; 54: 505-12.
15. Casanova FHC, Adan CBD, Allemann N, Freitas D. Findings in the anterior segment on ultrasound biomicroscopy in Maroteaux-Lamy syndrome. *Cornea* 2001; 20: 333-8.
16. Chamoles N, Campoy C, Jorge L, Fusca M, Menescau M, Blanco M, Schenone A, Fuertes A. Detección de enfermedades metabólicas en un período de 24 años. Abstract of 11^o Latin American Congress of Genetics. Puerto Valarta. Mexico. 1994. n^o 418.
17. 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: 650-4.

18. Collins MLZ, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology* 1990; 97: 1445-9.
19. Crawley AC, Brooks DA, Muller VJ, Petersen BA, Isaac EL, Bielick J, et al. Enzyme Replacement Therapy in a Feline Model of Maroteaux-Lamy Syndrome. *J Clin Invest* 1996 apr 1597 (8): 1864-73.
20. Crawley AC, Yogalingam G, Muller VJ, Hopwood JJ. Two mutation within a feline mucopolisaccharidosis type VI colony cause three different clinical phenotypes. *J Clin Invest* 1998; 101: 109-19.
21. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders – clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur. J. Pediatr* 1998; 157: 534-8.
22. Fraser J, Wraith JF, Delatycki MB. Sleep disturbance in mucopolysaccharidosis Type III (Snfilippo syndrome): a survey of managing clinicians. *Cil Gent* 2002; 62: 418-21.
23. Garrod AE, Lond OFR. The incidence of alkaptonúria: a study in chemical individuality. *The Lancet*.1908;13: 1616-20. www.ssiem.org.uk . 2004.
24. Giugliani R. Erros inatos do metabolismo: uma visão panorâmica. *Pediatria Moderna*. 1988; 23: 29-38.
25. Hamil PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physial growth: National Center of Health Statistics percentiles. *Am J Cl Nutr* 1979; 32: 607-29.
26. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda CS, Wraith E, Beck M, Arash L, Scarpa M, Yu ZF, wittes J, Berger KI, Newman MS, Lowe AM, Kakkis E, Swiedler SJ and MPS Study Group. Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis VI: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinacional Study of Recombinant Human N-Acetylgalactosamine4-Sulfatase (Recombinant Human Arylsulfatase B or RhASB) and Follow-on Open-label Extension Study. *The Journal of Pediatrics*. 2006; April: 533-539.

27. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al, Direct comparasion of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of Mucopolisaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-labem clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics*. 2005; Jun:115 (6):e681-e689.
28. Harmatz P, Whitley C, Belani K, Waber L, Pais R, Steiner R, et al. A Phase I/II randomized double-blind two dose group study of recombinant human n-acetylgalactosamine-4-sulfatase (rhASB) enzyme replacement tharapy in patients with Mucopolisaccharidosis (MPS) VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). *Am J hum Genet*. 2001;69 (4):674.
29. Harmatz, Whitley, Waber, Pais, Steiner, Plecko et al. Enzime replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). *J Pediatr* 2004;144 (5), 574-580.
30. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, Vellodi A. bone marrow tranplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long term follow up. *J. Innher. Metabo. Dis*. 1999; 22: 50-62.
31. Hite SH, Krivit W, Haines SJ, Whitley CB. Syringomyelia in mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): imaging findings following bone marrow transplantation. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 736-8.
32. <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/>. Human Gene Mutation Database (HGMD) 2007.
33. Jong JCN, Wevers RA, Liebrand-van Sambeek R. Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue. *Clin Chem* 1992; 38: 803-7.
34. Karageorgos L, Harmatz P, Simon J, Pollard A, Clements PR, Brooks DA, Hopwood JJ. Mutatioin Analysis of Mucopolisaccharidosis Type VI Patients Undergoing a Trial of Enzyme replacement Therapy. *Human Mutation* 2004. 23; 229-233.

35. Kavanakos R, Turner CT, Hopwood JJ, Kakkis ED, Brooks DA. Immune tolerance after long-term enzyme-replacement therapy among patients who have mucopolysaccharidosis I. *Lancet* 2003; 361:1608-13.
36. Ketteridge D, Oates S, Kennedy D, Martin J, Simons J, Hopwood J, Lubitz I, Sillence D, Frischmann W, Harmatz P. Changes in Sleep Apnoea With Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis Type VI. In: Besley GTN, Pollitt RJ, Brown GK, Hoffmann GF, Gibson KM editors. SSIEM 42st Annual Symposium, 2005. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005; 28 (1): 192.
37. Lange MC, Teive HAG, Troiano AR, Bitencourt M, Funke VAM, Setúbal DC, Neto JZ, Medeiros CR, Werneck LC, Pasquini R, Bonfim CMS. Bone Marrow Transplantation in Patients with Storage Disease- A developing country experience. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64 (1):1-4.
38. Leighton SEJ, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disorders breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2001; 58: 127-38.
39. Litjens T, Baker EG, Beckmann KR, Morris CP, Hopwood JJ, Callen DF. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. *Hum Genet* 1989; 82: 67-8.
40. Litjens T, Hopwood J.J. Mucopolysaccharidosis type VI: structural and clinical implications of mutation in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Hum Mutat* 2001; 18: 282-95.
41. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet.* 1990;85:389-90.
42. Mabe P, Leistner S, Schwartz I, Matte U, Giugliani R. Mucopolisacaridosis. In: Colombo M, Cornejo V, Raimann E, eds. *Errores innatos en el metabolismo del niño.* 2ª ed. Santiago de Chile. Editora Universitaria. 2003. p. 225-56.
43. Macri B, Marino F, Mazzullo G, Trusso A, De Maria F, Amedeu S, Divari S, Castagnaro M. Mucopolysaccharidosis VI in a siameses/short-haired European cat. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin Med.* 2002; 49: 438-42.

44. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology* 2004; 46: 666-72.
45. 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.
46. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
47. Michelakakis H, Dimitrou E, Tsaggaraki S, Giououroukos S, Schulpis K, Bartsocas CA. Lysosomal storage diseases in Greece. *Genetic Counseling* 1995; 6: 43-7.
48. Motamed M, Thorne S, Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2000; 53: 121-4.
49. Nascimento E, Figueiredo VLM. WISC-II e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. *Psicol.Reflex. Crit.* 2002; 15- 3-10.
50. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: Practical composite international and interracial graphs. *Pediatr* 1968; 41:106-14.
51. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet.* 1997; 101: 355-8.
52. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolisaccharidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* 8ª ed. New York: McGraw-Hill. 2001.p.3421-52.
53. Nyhan WL, Ozand PT. Maroteux-Lamy disease/ Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI)/ N-Acetylgalactosamine-4-sulfatase deficiency. In Nyhan WL, Ozand PT. *Atlas of Metabolic Diseases.* 1a ed. London: Chapman & Hall Medical. 1998. p 477- 81.
54. Peters C, Rommerskirk W, Modaressi S and Von Figura K. Restoration of arylsulfatase B activity in human mucopolysaccharidosis-type-VI fibroblast

- by retroviral-vector-mediated gene transfer. *Biochem J. Great Britain.* 1991
276,499-5043
55. Peters C, Schmidt B, Rommerskirch W. Phylogenetic conservation of arylsulfatases; cDNA cloning and expression of human arylsulfatase B. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 3374-81.
56. Petry MGF, Dieter T, Burin M, Giugliani R, Leistner S. Identification of a novel mutation in the ARSB gene that is frequent among Brazilian MPS VI patients. *Genetic Testing* 2003 7:347-349
57. Petry MGF, Nonemacher K, Sebben JC, Schwartz IVD, Azevedo ACM, Burin MG, De Rezende RA, Kin CA, Giugliani R, Leistner-Segal S. Mucopolysaccharidosis type VI: Identification of novel mutation on the arylsulfatase B gene in South-American patients. *J Inherit Metab Dis* 2005 Sep 28 1-8.
58. Pilz H, von Figura K and Goebel H. Deficiency of arylsulafatase B in broders aged 40 and 38 years (Maroteaux-Lamy syndrome type B). *Ann Neurol.* 1979 Oct; 6 (4): 315-25
59. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet.* 2004; Feb;12(2):87-92.
60. 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: 151-6.
61. Saul RA, Stevenson RE, Taylor HA. Atypical presentation with normal stature in Marotaux-lamy syndrome (MPS VI). *Proc Greenwood Genet Center* 1984; 3: 49-52.
62. Schwartz IVD, Matte US, Leistner S, Giugliani R. Mucopolissacaridoses. In: Carakushanski G. *Doenças Genéticas em Pediatria.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 180-4.
63. Schwartz IVD. Mucopolissacaridose tipo I – análise da variabilidade clínica e sua associação com o genótipo em pacientes brasileiros [dissertação de

- mestrado]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.
64. Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolisaccharidoses – CT evaluation. *Acta Radiologica* 2002; 43: 40-3.
 65. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, Wraith JE, Roberts J, Ketteridge D, Hopwood JJ, Guffon N, Sá Miranda MC, Teles EL, Berger KI, Pisciá-Nichols C. 2005. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A* 134:144-150.
 66. Taybi H and Lillachman RS. *Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias*, 4^a ed. St. Louis, Missouri: Mosby; 1996. p. 670-682.
 67. The Psychological Corporation. USA. Wechsler Intelligence Scale for Children. WISC III Manual. Translated and Adapted by permission. Adaptación y supervisión de la versión castellana del Equipo de Especialistas dirigido por las profesoras María Martina Casullo Y Haydee Echeverría. 1994. Editorial Paidós, Buenos Aires. P 21-30.
 68. Thompson JN. The Mucopolysaccharidoses. In Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, eds. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 2a ed. New York. Springer. 2003 p 377-393.
 69. Thorne JA, Javadpour M, Hughes DG, Wraith E, Cowie RA. Craniovertebral abnormalities in type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy syndrome). *Neurosurgery* 2001; 48: 849-53.
 70. Tunner CT, Hopwood JJ, Bond CS, Brooks DA. Immune response to enzyme replacement therapy: 4-sulfatase epitope reactivity of plasma antibodies from MPS VI cats. *Mol. Genet. Metab.* 1999; 67: 194-205.
 71. Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Lugowska A, Górská D. The prevalence and diagnosis of lysosomal storage diseases in Poland. *Eur. J. Pediatrics* 2001; 160: 261-2.

72. Varssano D, Cohen J, Nelson LB, Eagle RC. Corneal Transplantation in Maroteaux-Lamy Syndrome. *Arch Ophthalmology* 1997; 115 (3):428-31.
73. Vedollin LM, Schwartz IVD, Schuch A, Komlos M, Puga AC, Pinto LLC, Pires AP, Giugliani R. Mucopolysaccharidosis type II: are MRI and MRS findings markers of brain dysfunction?. *Am J Neuroradiology* 2007; 28:1029-1033.
74. Vestermark S, Tonnesen T, Andersen MS, Guttler F. Mental Retardation in a Patient with Maoteaux-Lamy. *Clin Genet*.1987 Feb;31 (2):114-7.
75. Von Muhlendahl KE and Bradac GB. Empty sella syndrome in a boy with mucopolisaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy). *Helv Paediatr Acta* 1975; 30 (2):185-90.
76. Vougioukas VI, Berlis A, Kopp MV, Korinthenberg R, Spreer J. Neurological Interventions in Children with Maroteaux-Lamy Syndrome. *Pediatric Neurosurgery* 2001; 35: 35-38.
77. Wenger DA, Coppola S, Shu-Ling. Lysosomal storage disorders: Diagnostic dilemmas and prospect for therapy. *Genetics in Medic* 2002; 4: 412-19.
78. Whitley CB. The Mucopolysaccharidoses. In Beighton, eds. *McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue*. 5^a ed. St. Louis. Mosby. 1993 p 367-499.
79. Wicker G, Prill V, Brooks D, Gibson G, Hopwood J, von Figura K, Peters C. Mucopolisaccharidosis VI (maroteaux-Lamy sindrom) an intermediate clinical phenotype caused by substitution of valine for glycine at position 137 of arylsulfatase B. *J Biol Chem* 1991; 266:21386-91.
80. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme Replacement Therapy for Mucopolisaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinacional study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Iaronidase). *J Pediatr* 2004 May;144 (5): 581-8.
81. Wraith JE. The mucopolisaccharidoses: a clinical review and guide to manegement. *Arch. Dis. Chil.* 1996; 72: 263-7.
82. Yogalingam G, Hopwood JJ, Crawley A, Anson DS. Mild feline mucopolysaccharidosis type VI. Identification of an N-acetylgalactosamine-

4-sulfatase mutation causing instability and increased specific activity. *J Biol Chem* 1998; 273: 3421-9.

83. Yogalingam G, Muller V, Hopwood JJ, Anson DS. Regulation of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase expression in retrovirus transduced feline mucopolysaccharidosis type VI muscle cells. *DNA Cell Biol* 1999; 18: 187-95.

Considerações Finais

Esta tese vem como uma continuação, mais aprofundada da Dissertação sob o título: Estudo Clínico e Bioquímico de 28 pacientes com Mucopolissacaridose tipo VI buscando refinar os dados obtidos em busca de critérios mais objetivos para determinar a gravidade da doença. A gravidade ou a progressão da doença? Na verdade este é um dilema ainda não esclarecido, pois existem pesquisadores que se referem a formas lentamente ou rapidamente progressiva da doença ou formas leves, moderadas ou graves da doença. Preferimos chamar de gravidade e não progressão da doença, na medida que acreditamos que um paciente pode ser grave sem ter uma doença rapidamente progressiva, que seria o seu equivalente.

A amostra de pacientes deste trabalho, em parte, fez parte do trabalho de SWIEDLER et al (2005), no qual é sugerido um ponto de corte de GAG urinário de 200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creat. para diferenciar pacientes com a forma rapidamente progressiva e forma mais leve, assim como eles inferem que pacientes com menos de 100 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creat. teriam uma maior sobrevida. Sabendo disso, constatamos a gravidade de doença da nossa amostra, onde não há nenhum paciente com GAG urinário <100 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creat. e apenas 2 pacientes com GAG urinário <200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ creat. Acreditamos que por ser essa amostra homogênea (grave) e, de todo modo pequena, não tenha sido possível dividi-la em grupos leve, moderado e grave a fim de estabelecer mais claramente critérios de gravidade da doença.

Outra consideração a ser feita é sobre a causa de aparentemente termos predominantemente pacientes graves. Um possível viés de seleção explicaria pacientes com doença mais leve, já que os pacientes precisaram se deslocar de suas cidades até Porto Alegre. Sabendo da dificuldade diagnóstica e mesmo de suspeição inicial da doença, acreditamos que talvez os pacientes com doença mais leve no Brasil, não chegam a ser diagnosticados. O artigo: MPS VI: Uma revisão para Pediatras submetido à publicação na Revista da Escola Paulista de

Medicina, pretende melhorar o conhecimento do profissional a quem primeiro procura uma família com criança suspeita de MPS.

Finalmente, de acordo com a literatura e levando em conta os achados deste trabalho, acreditamos que quanto maior o déficit de peso, déficit de altura, excreção de GAG urinário, encurtamento de metacarpos e lesão de substância branca, mais grave será o paciente. Pelo já estabelecido e demonstrado neste estudo, quanto mais precoce for o início dos sintomas, mais grave é a doença.

Acreditamos que seja importante ainda levar em conta, para considerar a gravidade da doença, fatores importantes na determinação da mortalidade precoce associada a doença, como as alterações cardiológicas e pulmonares, especialmente a apnéia obstrutiva do sono que não foram estudados neste trabalho.

Com o início da TRE, é importante termos critérios de gravidade de doença, até para saber até que ponto esta terapia poderá modificar a história natural da doença de maneira positiva. Este trabalho pretende contribuir para a determinação destes critérios de gravidade.

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre Esclarecido
CONSENTIMENTO PARA SER UM PACIENTE DA
PESQUISA

Título: Fatores Preditivos Associados a Gravidade na Mucopolissacaridose Tipo VI

Nome do Médico do Estudo: Dra Ana Cecília Azevedo e Dr. Roberto Giugliani

Telefone de Contato de Emergência: (051) 9994-6066

Telefone de Contato: (51) 3333-2125

Você está sendo convidado a participar deste estudo porque você tem Mucopolissacaridose VI (MPS VI) e não produz a enzima *N*-acetilgalactosamina 4-sulfatase (arilsulfatase B ou ARSB) em quantidade ou qualidade suficiente. Por causa disto, o seu corpo acumula os glicosaminoglicanos (ou mucopolissacarídeos), substâncias que deveriam ser destruídas pela enzima ARSB. O acúmulo (depósito) de glicosaminoglicanos ou mucopolissacarídeos no seu corpo ocasiona as manifestações clínicas da MPS VI.

As pessoas que possuem MPS VI possuem diversas alterações físicas e fisiológicas relacionadas com a doença que podem ser mais atenuadas ou mais graves. Até hoje não se tem um consenso em se dizer quais alterações são características de uma forma de outra da doença. Acredita-se que uma caracterização mais precisa de gravidade seja importante por que a partir dela poderia se prever o aparecimento de alterações que prejudicam muito a qualidade de vida dos indivíduos com a doença, por exemplo, a mielopatia cervical (que pode levar a uma forma de paralisia), a hidrocefalia (que pode levar a cegueira). A partir desta classificação também se poderia fazer uma correlação mais adequada também entre as alterações clínicas e àquelas genéticas o que seria útil também no prognóstico e no planejamento e monitorização de resposta ao tratamento.

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Por favor, peça ao seu médico para explicar quaisquer palavras ou informações que você não entenda claramente. Não assine este formulário a menos que você tenha a chance de fazer todas as perguntas e esteja satisfeito com as respostas a todas as suas questões.

Este estudo está sendo conduzido para determinar fatores associados com a gravidade da doença em indivíduos com MPS VI e para fazer uma correlação entre as alterações clínicas, bioquímica e radiológicas de cada paciente. Foi realizado um estudo em 2002 que estudou os sinais e sintomas apresentados por pacientes com MPS VI. Os resultados deste estudo serviram de base para a elaboração deste estudo.

Para participar deste estudo você/ seu filho (a) deve ter diagnóstico clínico e bioquímico de MPS VI e consentir em participar das avaliações relacionadas.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO E DURAÇÃO

É estimada a inclusão de cerca de 30 pacientes com diagnóstico clínico e bioquímico de MPS VI. Este estudo será conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por tanto você e seu filho (a) deverá ficar nesta cidade por um determinado tempo (de 3 a 5 dias) para realizar as avaliações necessárias citadas abaixo.

Exame Físico: um exame físico completo padrão será realizado incluindo medidas de altura quando sentado e em pé, medida de peso, de perímetro cefálico, de pressão arterial, ausculta cardíaca e pulmonar, exame do abdome e dos membros.

História Médica: será questionada a existência de sinais e sintomas relacionados a MPS VI, bem como toda a história médica.

Raio X de mãos e coluna lombar: será realizado um exame de RX das mãos e coluna lombar para identificar alterações relacionadas a MPS VI.

Ressonância Magnética de Encéfalo: será realizado com a finalidade de identificar as alterações no encéfalo (cérebro) relacionadas a MPS, como hidrocefalia. Não será realizado qualquer tipo de anestesia ou sedação para a realização deste exame. Se esse exame já foi realizado pelo mesmo profissional em outro momento, não será necessário repeti-lo.

Coleta de urina: será coletada a primeira urina da manhã através do uso de recipiente estéril (fornecido ao pacientes) ou saco coletor (fornecido ao paciente) para a dosagem de glicosaminoglicanos na urina.

Testagem de quociente de inteligência (QI): será usado um teste aplicado por uma psicóloga com experiência em avaliação de pacientes com Mucopolissacaridose.

Todos os exames e avaliações realizados não oferecem risco ou desconforto importantes, sendo não invasivos e indolores.

Sua participação no estudo pode auxiliar os médicos do estudo a ter maiores informações sobre a doença MPS VI e seu comportamento

As informações sobre você e sobre sua saúde que estaremos coletando durante o estudo serão mantidas em formulários especiais usados para o estudo e no seu prontuário médico. É solicitado a você que nos deixe divulgar seus dados a outras pessoas também envolvidas no estudo. Caso você não esteja disposto a divulgar seus dados a outras pessoas envolvidas no estudo, você não poderá participar do estudo. Você será informado sobre os resultados obtidos nos exames através de um relatório médico que também poderá ser enviado ao seu médico, com seu consentimento.

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode deixar o estudo a qualquer momento e por qualquer razão. Se você decidir não participar do estudo ou sair do estudo, você continuará a ter os cuidados médicos necessários de seu médico local. Não há penalidade ou perda de benefício caso você decida em não participar do estudo ou se você desejar sair do estudo.

Caso você tenha qualquer problema médico relacionado ao estudo você deve contactar o Dr. Roberto Giugliani no telefone (051) 2101-8011, localizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou Dra. Ana Cecília Azevedo nos telefones 2101-8011 ou 9994-6066 (24 horas ao dia) para cuidados médicos apropriados.

Se você tiver alguma pergunta sobre o estudo, antes de decidir se participa do estudo ou mesmo, durante o estudo dirija suas perguntas a equipe do Dr. Roberto Giugliani no telefone (051) 2101-8011 ou ao Dra. Ana Cecília Azevedo no número 2101-8011 ou 9994-6066 (24 horas por dia).

Se você tiver dúvidas quanto aos seus direitos como paciente neste estudo e gostaria de fazer perguntas para pessoas que não estão envolvidas com este estudo, por favor contate o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no número (051) 2101-8304.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE DO ESTUDO E ASSINATURA:

Ao assinar abaixo você está indicando que :

Eu li e entendi as informações acima, eu tive a oportunidade de fazer perguntas e estas perguntas me foram respondidas de acordo com a minha satisfação, eu voluntariamente concordo em participar ou ter meu filho participando do estudo e irei receber uma cópia deste termo de consentimento assinado.

Assinatura do Participante (se participante maior de 18 anos) e data

Nome do Participante: _____

Assinatura do Familiar/ Responsável (se participante menor de 18 anos) e data

Nome do Familiar/ Responsável: _____

CONSENTIMENTO PARA A PARTICIPAÇÃO DE CRIANÇA

Se você receber explicações sobre este estudo, teve a oportunidade de fazer todas as perguntas que você queria e você concorda em participar, assine no local abaixo.

Assinatura da Criança (se participante menor de 18 anos) e a Data

Nome da Criança : _____

DECLARAÇÃO DO INVESTIGADOR OU PESSOAL AUTORIZADO:

Eu certifico que eu expliquei às pessoas acima citadas a natureza e proposta do estudo, benefícios potenciais e possíveis riscos associados com a participação neste estudo ao paciente e/ou pessoa autorizada a consentir para este estudo. Eu respondi quaisquer perguntas que tenham sido feitas e testemunhei as assinaturas acima. Eu expliquei o acima exposto ao paciente e/ou pessoa autorizada a consentir para este estudo na data deste termo de consentimento. Eu sou qualificado para realizar esta tarefa.

Assinatura do Investigador ou Pessoa que está Obtendo o Consentimento e a Data

Nome do Investigador ou Pessoa que está Obtendo o Consentimento:

ANEXO II

FICHA CLÍNICA

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Cirurgia de descompressão medular (se sim, descrever o tipo de cirurgia e a idade de realização)
Cirurgia de derivação ventrículo-peritoneal (se sim, descrever o tipo de cirurgia e a idade de realização)
Outras cirurgias com descrição e idade de realização

DOSAGEM GAGs URINÁRIOS

Quantificação (em mg/mmol creat.):
Valor de referência para a idade:
% acima do limite superior da normalidade:
Vezes acima do limite superior da normalidade:
EXAME FÍSICO (descrição em anexo)

ANTROPOMETRIA		
Peso (g):	Percentil p/ idade:	Idade no percentil 50 para o peso atual:
Altura (cm):	Percentil p/ idade:	Idade no percentil 50 para a altura
Per.cefálico (cm):	Percentil p/ idade:	Idade no percentil 50 para o
AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA (descrição em anexo)		

AVALIAÇÃO POR RM (descrição em anexo)

ANEXO III

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA DE PACIENTES COM MPS VI

Paciente: _____

Estudo radiológico de mãos e punhos:

1) Aumento da angulação da porção distal do rádio em relação à ulna¹?

() sim: ângulo : _____ () não () não foi possível a aferição

2) Metacarpos:

Metacarpos D	Eixo longitudinal(mm)
1	
2	
3	
4	
5	
Metacarpos E	Eixo longitudinal(mm)
1	
2	
3	
4	
5	

3) Observações:

Estudo radiológico de coluna lombar:

1) Giba toracolombar: () sim. Vértebra : _____ Angulação ____ () não

2) Vértebras lombares:

	Normal	Alteração	Eixo longitudinal(mm)	Eixo transversal(mm)
1				
2				
3				
4				
5				

3) Observações:

¹ Isoladamente chamada de Deformidade de Madelung

ANEXO IV

AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO

Todos os pacientes foram examinados com um aparelho de RM de 1.5T (Symphony, Siemens, Erlangen, Germany).

Variáveis Analisadas:

Qualitativas:

Atrofia Cerebral (presente ou ausente)

Dilatação de espaços perivasculares (leve, moderada ou grave)

Lesão de substância branca (leve, moderada ou grave)

Hidrocefalia (presente ou ausente)

Megacisterna Magna (presente ou ausente)

Quantitativas:

Volume Cerebral Normalizado (VCN):

Volume do Líquido Cefalorraquidiano Normalizado (VLCRN)

Volume Ventricular Normalizado (VVN)

Carga Lesional Normalizada (CLN) na substância branca (SB)

Método Empregado e Protocolo de Realização:

Para quantificação das variáveis de RM, foi utilizado método de segmentação semi-automático e automático. Foram realizados cortes axiais paralelos a uma linha que une as porções ântero-inferior e póstero-inferior do corpo caloso e duas seqüências de pulso foram utilizadas: (1) FLAIR (tempo de repetição de 9000 msec, tempo de eco de 114msec e tempo de inversão de 2500

mseg) e (2) T2 (tempo de repetição de 4000 msec e tempo de eco de 99 msec). A espessura das imagens foi de 5 mm, o campo de visão (FOV) variou entre 180 a 230 mm e o tamanho dos pixels ficou entre 0.45 to 0.55 cm. Não foi utilizado contraste paramagnético.

A análise das imagens foi realizada em uma estação de trabalho por dois pesquisadores. Eles estavam cegados para os dados clínicos dos pacientes

As variáveis qualitativas foram analisadas em separado e as discrepâncias decididas em consenso.

Análise das imagens

Para o pré-processamento, segmentação e análise quantitativa foi utilizado o Image J (<http://rsb.info.nih.gov/ij>) do National Institute of Health (NIH). Esta ferramenta utiliza técnicas automáticas e semi-automáticas de segmentação. Os volumes foram quantificados em voxels usando o programa Voxel Counter do Image J. Para normalização, a tábua externa do crânio foi definida como a margem periférica do volume estudado. Volumes normalizados corrigidos para diferentes tamanhos de crânio foram usados para análise estatística.

O VCN foi medido usando-se uma técnica semi-automática. O método consiste na definição de regiões de interesse que são mapeadas de acordo com algoritmo de crescimento (seeded region growing algorithm). As bordas do crânio e dos hemisférios cerebrais foram delimitadas com a utilização da ferramenta Multi Cell Outliner tool (<http://rsb.info.nih.gov/ij/plugins/multi-cell-outliner.html>). Nós também aplicamos a correção manual para considerar os ocasionais erros de classificação de áreas não-cerebrais. Em alguns indivíduos com maior volume craniano, as regiões mais superiores ou mais inferiores (5 a 10 mm) não foram incluídas na análise de volume. Devido à normalização, a cobertura incompleta não afeta o volume normalizado final.

O VLCRN, VVN e CLN foram medidos utilizando-se uma técnica de segmentação automática. Um algoritmo em duas etapas foi realizado.

Primeiramente, a estrutura que seria estudada foi delimitada por um pesquisador treinado, experiente no uso de técnicas de segmentação. Para o VLCRN e o VVN uma imagem axial ponderada em T2 foi usada. Para o volume de CLN uma imagem axial FLAIR foi empregada para realização das medidas. Logo após, a técnica de threshold foi usado nas estruturas para se obter o volume absoluto totais. O VVN foi medido nos ventrículos laterais de forma que o III e o IV ventrículos não foram incluídos na análise. O padrão utilizado para determinação das variáveis qualitativas segue o realizado por VEDOLIN et al (2007) e MATHEUS et al (2004).

ANEXO V

TABELA GERAL COM RESULTADOS BRUTOS

#	Idade cronológica (anos)	Idade início (anos/meses)	Idade diagnóstico (anos)	Consanguinidade e.	Déficit visual	Déficit auditivo	Uso de CPAP	Apnéia do sono	QI Total	QI Verbal	QI Execução	Potencial Cognitivo
1	4,4	0,3/3,0	2,3						65,0	67,0	69,0	7,0
2	4,6	0,5/6,0	1,0						94	105	85	8,0
3	5,6	0,3/4,0	1,2				X	X	82,0	75,0	93,0	5,0
4	5,6	0,3/4,0	2,1	X					71	75	73	5,0
5	5,9	0,6/7,0	0,2	X				X	59,0	59,0	67,0	2,0
6	6,9	0,3/4,0	0,5					X	72	64	86	2,0
7	7,4	0,0/0,0	7,4		X			X	-	76	-	8,0
8	7,5	0,0/0,0	1,5	X			X	X	74,0	67,0	86,0	7,0
9	8,2	1,7/20	1,7					X	125,0	124,0	122,0	17,0
10	9,2	0,0/0,0	3,9	X				X	50,0	53,0	54,0	4,0
11	10,0	3,5/42	4,5					X	75,0	87,0	67,0	7,0
12	10,2	1,0/12	7,0					X	83,0	87,0	82,0	9,0
13	10,5	1,5/18	2,7		X			X	66,0	79,0	57,0	7,0
14	10,6	0,0/0,0	3,0		X			X	-	78	-	6,0
15	10,7	0,7/9	1,3					X	65,0	87,0	47,0	10,0
16	11,7	1,7/20	3,0			X			71	71	77	7,0
17	12,2	0,7/8,0	9,1					X	78,0	79,0	79,0	7,0
18	12,8	0,5/6	2,0		X			X	-	81,0	-	8,0
19	12,8	0,2/2,0	12,0		X			X	-	98	-	10,0
20	12,9	2,5/9,0	9,0					X	75,0	79,0	75,0	8,0
21	13,0	1,5/18	9,5	X	X	X		X	-	45	-	2,0
22	14,1	0,0/0,0	14,1		X	X		X	-	45	-	2,0
23	15,4	2,5/30	4,5		X	X	X	X	-	121,0	-	12,0
24	19,6	0,3/3,0	3,5	X	X		X	X	-	89	-	7,0
25	23,4	5,5/66	13,0		X	X		X	-	71	-	4,0

Os pacientes nº 7, 14, 18, 19, 21, 22, 23, 24 e 25 não conseguiram concluir todos os subtestes de execução por déficit visual e/ou auditivo importantes não sendo para estes quantificado o QI total.

#	Idade cronológica (anos)	volume cerebral normalizado (%)	Lesão substância branca normalizada(%)	Volume Liquor normalizado (%)	Hidrocefalia	Lesões Subst. Branca	Megacisterna Magna	Atrofia cortical	Espaços Perivasculares dilatados
1	4,4	-	-	-	-	-	-	-	-
2	4,6	58,07	3,57	4,72	Não	Grave	Presente	Ausente	Leve
3	5,6	54,05	1,99	6,43	Não	Moderada	Ausente	Presente	Leve
4	5,6	59,55	0,96	12,09	Sim	Leve	Presente	Presente	Moderada
5	5,9	58,42	0,00	9,24	Não	Leve	Ausente	Presente	Leve
6	6,9	57,98	3,11	2,36	Sim	Leve	Ausente	Ausente	Leve
7	7,4	60,10	0,91	2,27	Sim	Grave	Ausente	Ausente	Moderada
8	7,5	49,57	2,00	10,70	Não	Moderada	Ausente	Presente	Leve
9	8,2	55,35	0,30	5,48	Não	Não tem	Ausente	Ausente	Leve
10	9,2	-	-	-	-	-	-	-	-
11	10,0	54,49	0,06	8,14	Sim	Leve	Ausente	Ausente	Ausente
12	10,2	53,29	0,85	4,60	Sim	Não tem	Ausente	Ausente	Ausente
13	10,5	51,16	0,67	3,20	Sim	Leve	Ausente	Ausente	Moderada
14	10,6	48,49	7,95	2,64	Sim	Grave	Ausente	Ausente	Leve
15	10,7	55,04	4,68	6,5	Não	Grave	Ausente	Presente	Leve
16	11,7	-	-	-	-	-	-	-	-
17	12,2	48,70	0,52	2,81	Sim	Não tem	Ausente	Ausente	Leve
18	12,8	51,80	3,50	11,52	Sim	Leve	Ausente	Presente	Moderada
19	12,8	53,73	3,32	4,91	Sim	Grave	Ausente	Ausente	Moderada
20	12,9	51,07	1,92	6,01	Não	Leve	Presente	Presente	Grave
21	13,0	56,27	6,90	9,21	Sim	Grave	Presente	Presente	Grave
22	14,1	49,03	3,62	5,18	Sim	Grave	Presente	Presente	Leve
23	15,4	51,00	5,51	8,99	Não	Leve	Presente	Presente	Leve
24	19,6	-	-	-	-	-	-	-	-
25	23,4	51,41	5,89	10,28	Não	Grave	Presente	Ausente	Grave

Os pacientes 1, 10, 16 e 24 não colaboraram com a realização da Ressonância Magnética.

#	Idade cronológica (anos)	Gag urina (µg Gag/mg creat)	Déficit Peso	Déficit Altura	Densidade óssea	Ângulo rádio-ulnar (alterado ou não)	Ângulo rádio-ulnar (graus)	Giba lombar (presente ou não)	Ângulo giba lombar (graus)
1	4,4	710,0	42,42%	23,17%	Diminuída	2	0	Presente	29
2	4,6	615,0	38,67%	24,20%	Diminuída	1	44	Presente	34
3	5,6	751,4	16,17%	9,62%	-	-	-	-	0
4	5,6	221,0	60,95%	36,35%	Diminuída	1	23	Presente	42
5	5,9	775,0	5,44%	11,58%	Diminuída	2	0	Presente	56
6	6,9	620,0	63,77%	36,72%	Diminuída	1	61	Ausente	0
7	7,4	521,6	52,89%	36,54%	Diminuída	1	61	Ausente	0
8	7,5	189,0	0,86%	9,81%	Diminuída	1	98	Presente	58
9	8,2	285,0	21,69%	22,52%	Diminuída	1	96	Presente	14
10	9,2	689,5	25,00%	18,55%	Diminuída	1	58	Presente	27
11	10,0	238,7	19,53%	16,51%	Diminuída	2	0	Ausente	0
12	10,2	282,9	36,11%	31,80%	Diminuída	1	124	Ausente	0
13	10,5	309,4	48,47%	27,69%	Diminuída	1	119	Presente	57
14	10,6	574,6	61,14%	40,75%	Diminuída	2	0	Presente	19
15	10,7	459,7	47,60%	33,05%	Diminuída	1	81	Presente	18
16	11,7	420,0	64,56%	40,07%	Diminuída	2	0	Ausente	0
17	12,2	565,8	38,65%	26,30%	Diminuída	1	98	Presente	20
18	12,8	309,4	23,08%	19,28%	Diminuída	1	70	Presente	42
19	12,8	555,0	32,96%	28,52%	Diminuída	1	93	Presente	23
20	12,9	680,0	34,25%	26,05%	Diminuída	-	-	Presente	47
21	13,0	750,0	37,04%	29,39%	Diminuída	2	0	Ausente	0
22	14,1	620,0	60,28%	39,41%	Diminuída	1	24	Ausente	0
23	15,4	459,7	38,08%	25,51%	Diminuída	1	37	Presente	46
24	19,6	282,9	56,19%	29,61%	Diminuída	1	106	Presente	32
25	23,4	480,0	60,61%	44,21%	Diminuída	1	36	Ausente	0

O paciente nº 3 teve seus Rx extraviados, assim como o RX de mãos do paciente nº 20

ARTIGOS RELACIONADOS À TESE

Mucopolissacaridose tipo VI: Um Estudo Clínico e Radiológico Visando a Identificação de Fatores Associados à Gravidade da Doença

ARTIGO N° 1

Mucopolissacaridose tipo VI- Uma Revisão para Pediatras

ARTIGO Nº 2

Avaliação Radiológica de Pacientes com Mucopolissacaridose Tipo VI: achados de mãos e coluna lombar

ARTIGO N^o 3

Achados em Ressonância Magnética de Crânio em Pacientes com Mucopolissacaridose Tipo VI

ARTIGO Nº 4

Estudo Clínico para Investigação de Fatores Associados com a Gravidade na Mucopolissacaridose tipo VI

VERSÕES EM INGLÊS E/OU PDF

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)