



Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II

Avaliação prospectiva de 11 pacientes brasileiros com mucopolissacaridose II

**Louise L. C. Pinto¹, Ida V. D. Schwartz¹, Ana C. S. Puga², Taiane A. Vieira²,
Maria Verônica R. Munoz², Roberto Giugliani¹; Grupo de Estudos sobre MPS II³**

Resumo

Objetivo: Avaliar a progressão da mucopolissacaridose II, durante um período de 12 meses, em 11 pacientes brasileiros.

Métodos: Onze pacientes brasileiros com mucopolissacaridose II foram avaliados prospectivamente no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As avaliações realizadas na visita inicial e na de 12 meses foram: anamnese, exame físico, ressonância nuclear magnética abdominal, ecocardiograma, teste da caminhada em 6 minutos, audiometria, exames bioquímicos séricos e dosagem urinária de glicosaminoglicanos.

Resultados: Os principais achados relativos à comparação entre as duas visitas foram: 1) dois pacientes apresentaram retardo de crescimento; 2) dois pacientes apresentaram variação negativa em relação ao peso; 3) um paciente apresentou variação de obesidade para sobrepeso; 4) três pacientes desenvolveram alargamento do ventrículo esquerdo; destes, dois aumentaram o número de lesões nas valvas cardíacas; 5) não foi encontrada diferença estatística significativa entre a média das distâncias percorridas no teste da caminhada em 6 minutos; 6) houve aumento do volume esplênico; 7) ocorreu aumento dos níveis de gamaglutamiltransferase; 8) não houve alteração dos níveis urinários de glicosaminoglicanos.

Conclusões: De uma maneira geral, a única variável que apresentou, no período estudado, piora com potencial repercussão clínica imediata foram os achados ecocardiográficos. Embora o período de 12 meses seja curto para medir alterações na maioria dos parâmetros comprometidos na mucopolissacaridose II, sua natureza progressiva deve ser levada em conta na avaliação da eficácia dos protocolos de tratamento para essa condição.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(4):273-8: Glicosaminoglicanos, mucopolissacaridose II, síndrome de Hunter, iduronato sulfatase.

Abstract

Objective: To assess the progression of mucopolysaccharidosis II in 11 Brazilian patients over a 12-month period.

Methods: Eleven Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II were prospectively studied at the Division of Medical Genetics of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The initial assessment and the assessment at 12 months included: anamnesis, physical examination, abdominal nuclear magnetic resonance, echocardiogram, 6-minute walk test, audiometry, serum biochemical tests and urinary glycosaminoglycan concentration.

Results: The major findings after comparing the assessments were: 1) two patients had growth retardation; 2) two patients showed negative weight change; 3) one patient went from obese to overweight; 4) three patients revealed left ventricle hypertrophy; of these, two increased the number of cardiac valve lesions; 5) there was no statistically significant difference between the mean distances obtained on the 6-minute walk test; 6) there was splenic enlargement; 7) there was an increase in gamma-glutamyltransferase levels; 8) the urinary concentration of glycosaminoglycans remained unchanged.

Conclusions: In general, echocardiographic findings were the only variable with deterioration and possible immediate clinical consequences. Although a 12-month period is too short to detect changes in most variables related to mucopolysaccharidosis II, its progressive nature should be taken into account when evaluating the efficiency of treatment protocols.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(4):273-8: Glycosaminoglycans, mucopolysaccharidosis II, Hunter syndrome, iduronate sulfatase.

1. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.
2. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.
3. Grupo de Estudos sobre MPS II: Sílvia Brustolin, Adriana Pires, Maria Ângela Moreira, Patrícia Barrios, Simão Piltcher, Letícia Schmidt, Luciana Cigana, Leonardo Vedolin, Raquel Boy, Emerson Santos, Marcia Ribeiro, Denise Norato, Ruy Oliveira Sobrinho, Angelina Acosta, Julie Lieb, Anne Conway; Serviços de Pneumologia, Cardiologia e Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS; Serviço de Radiologia, Hospital Mãe de Deus Center, Porto Alegre, RS; Departamento de Pediatria, Universidade Estadual do Rio Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ; Departamento de Pediatria, Fundação Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas, Maceió, AL; Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ; Departamento de Genética Médica, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP; Departamento de Genética, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA; Transkaryotic Therapies Inc., Cambridge, USA.

Artigo submetido em 08.11.05, aceito em 17.03.06.

Como citar este artigo: Pinto LL, Schwartz IV, Puga AC, Vieira TA, Munoz MV, Giugliani R, et al. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:273-8.

Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças genéticas causadas pela deficiência de uma das enzimas lisossômicas responsáveis por uma etapa específica na degradação dos glicosaminoglicanos (GAG). A mucopolissacaridose II (MPS II ou síndrome de Hunter) apresenta herança ligada ao X, sendo causada pela atividade deficiente da enzima iduronato sulfatase (IDS), com conseqüente aumento da concentração urinária dos GAG dermatan sulfato e heparan sulfato¹. A incidência da MPS II é estimada, com base em estudos internacionais, em 1:68.000-1:320.000 recém-nascidos vivos^{2,3}. Embora não sejam conhecidos dados exatos sobre a incidência das MPS no Brasil, a MPS II parece ser um dos tipos mais freqüentemente diagnosticados em nosso país: no Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, laboratório de referência para o diagnóstico das MPS no Brasil, 104 pacientes brasileiros com MPS foram diagnosticados entre abril de 2004 e setembro de 2005, sendo 33 MPS I, 25 MPS II, 14 MPS III, 12 MPS IV, 18 MPS VI e 2 MPS VII⁴.

A maioria da literatura disponível sobre a MPS II está disposta sob a forma de relatos de caso e/ou séries de caso que incluem pacientes com outras MPS⁵⁻⁸. Estudos sobre a história natural das MPS II são raros e, quando existentes, retrospectivos⁹; os pacientes costumam ser normais ao nascimento, e um curso progressivo é a regra, embora as etapas dessa progressão não estejam bem delineadas na literatura^{1,10}. As manifestações clínicas mais freqüentemente encontradas são face grosseira, alterações esqueléticas, baixa estatura, contraturas articulares, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, infecções recorrentes de vias aéreas superiores e inferiores, surdez e cardiopatia. Opacificação de córnea e giba tóraco-lombar não são freqüentes. Lesões papulares no dorso, braços e nádegas são típicas da MPS II, ocorrendo muito raramente em outras MPS^{11,12}. As manifestações esqueléticas são conjuntamente chamadas de disostose múltipla e incluem macrocefalia, sela túrsica em J, redução do diâmetro ântero-posterior das vértebras, coxa valga, irregularidade da diáfise dos ossos longos e displasia da epífise dos ossos tubulares curtos. A MPS II está associada a uma grande heterogeneidade clínica e costuma ser classificada de acordo com a presença de atraso de desenvolvimento e/ou retardo mental, em formas neuronopática ou não-neuronopática¹⁰.

O presente estudo teve como objetivo a avaliação da progressão da MPS II em 11 pacientes brasileiros no período de 1 ano, e, conseqüentemente, uma melhor caracterização da história natural desse tipo de MPS e da sua progressão.

Material e métodos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e seguiu, durante todo o período de sua realização, as normas de boas práticas em pesquisa clínica. Todos os pacientes e/ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo. De acordo com os critérios de inclusão, os pacientes deveriam ser do sexo masculino, apresentar

atividade deficiente da IDS em plasma e/ou leucócitos e atividade normal de outra sulfatase e não haver sido submetido a tratamento específico para a MPS II (transplante de medula óssea ou terapia de reposição enzimática). Os potenciais participantes foram identificados a partir do ambulatório de MPS do Serviço de Genética Médica do HCPA (SGM-HCPA), um centro de referência nacional para o diagnóstico e tratamento desse grupo de doenças. Desde 1998, tal ambulatório prestou atendimento a aproximadamente 100 pacientes com MPS, provenientes de vários estados brasileiros. O estudo foi desenhado para a inclusão de 20 pacientes, sendo que aproximadamente metade da amostra deveria apresentar a forma neuronopática da MPS II. As avaliações foram realizadas através de duas visitas ao centro do estudo (SGM-HCPA); a primeira, no momento 0 (visita 1), e a segunda, 12 meses após (visita 2), incluindo: anamnese, exame físico, ressonância magnética de abdome para medida de volume hepático e esplênico, ecocardiograma, teste da caminhada dos 6 minutos (TC6M), audiometria, testes bioquímicos séricos e quantificação da excreção urinária de GAG. Na tentativa de diminuir potenciais vieses em relação às avaliações, os examinadores de cada área foram sempre os mesmos. Na visita 1, os pacientes também foram submetidos a testagem psicológica para avaliação do desenvolvimento e do quociente de inteligência, a fim de serem classificados como portadores da forma neuropática ou não-neuronopática da MPS II.

A anamnese foi realizada com pacientes e responsáveis, sendo que as seguintes variáveis foram tabuladas: data de nascimento, naturalidade, idade na avaliação, medicações em uso contínuo, capacidade de deambulação, presença de cegueira, uso de pressão positiva contínua em vias aéreas e história de traqueostomia. Em relação ao exame físico, foram analisadas as medidas antropométricas (peso, altura, perímetro cefálico) e a presença das lesões papulares típicas da MPS II. Para avaliação do volume hepático e esplênico, foram utilizadas as medidas obtidas por meio da ressonância magnética de abdome superior. As medidas dos volumes hepático e esplênico foram comparadas com a normalidade utilizando os critérios de Weinreb et al.¹³.

O TC6M foi realizado em 2 dias alternados em ambas as visitas (quatro testes no total) e de acordo com as regras da American Thoracic Society¹⁴. Os percentis para o perímetro cefálico foram calculados utilizando a curva padrão de Nelhaus¹⁵. Para as medidas antropométricas, os indicadores foram expressos em escore z^{16,17}, e a curva National Center of Health Statistics (NCHS)¹⁸ foi utilizada como referência. Os indicadores estatura/idade (E/I), peso/idade (P/I) e peso/estatura (P/E) foram subdivididos nos seguintes parâmetros: < -2 escore z (déficit estatural), -2 a -1 escore z (risco nutricional), -1 a +1 escore z, +1 a +2 escore z e > +2 escore z. Utilizou-se o programa Epi-Info, versão 6.0 para a análise dos dados relativos a essa variável.

De acordo com o protocolo do estudo, a avaliação do desenvolvimento foi realizada nos pacientes de 3 a 10 anos, e a testagem do quociente de inteligência, nos pacientes acima de 11 anos. A avaliação do desenvolvimento incluiu os testes *Bayley Scales of Infant Development - Second Edition* (BSID-II) (crianças até 42 meses)¹⁹ e o *Weschler*

*Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised (WIPPSI-R)*²⁰ (crianças entre 43 meses e 10 anos). Para a avaliação da inteligência, foi utilizado o *Leiter-R*²¹. Pacientes que apresentavam resultados alterados na avaliação de desenvolvimento e/ou na testagem de QI foram classificados como portadores da forma neuronopática da MPS II.

A análise estatística foi realizada por meio dos programas SPSS 11.0 e NCSS 5.0. As variáveis contínuas foram comparadas, entre as duas visitas, por meio de teste *t* para amostras não-paramétricas (teste de Wilcoxon.). O nível de significância considerado foi $p = 0,05$. Os testes realizados utilizaram o programa SPSS 11.0 e NCSS 5.0.

Foram consideradas para a elaboração deste artigo somente as variáveis obtidas em, pelo menos, 50% dos pacientes.

Resultados

Vinte pacientes foram incluídos no estudo. Entretanto, seis deles (todos com a forma não-neuronopática), foram posteriormente excluídos, pois iniciaram tratamento com terapia de reposição enzimática, e três não puderam retornar para a visita 2 (um óbito e dois pacientes com piora clínica importante). Os três pacientes que não puderam retornar na segunda visita tinham a forma neuronopática. Assim sendo, a avaliação relativa à visita 2 só foi realizada em 11 pacientes, e apenas os dados desse grupo foram utilizados no presente trabalho. Esses pacientes foram provenientes das Regiões Sudeste (36,4%), Nordeste (36,4%) e Sul (27,2%) do Brasil. Em 10/11 pacientes, algum grau de comprometimento neurológico foi observado, caracterizando a forma neuronopática da MPS II e explicando a falta de aderência a algumas das avaliações previstas pelo protocolo. Os resultados estão resumidos nas Tabelas 1, 2 e 3.

A amostra estudada foi composta basicamente por crianças. Na visita 1, a média de idade foi de 7,3 anos (DP ± 3,6) e, na visita 2, foi de 8,4 anos (DP ± 3,6). Somente um apresentava a forma não-neuronopática (11,2 anos) da MPS II, tendo realizado a testagem de QI.

Dados obtidos na anamnese na visita 1: 10/11 tinham deambulação autônoma preservada, nenhum apresentava cegueira, 1/11 fazia uso de CPAP, 1/11 utilizava medicamentos cardiológicos; na visita 2: 9/11 mantinham deambulação autônoma preservada, nenhum paciente relatava cegueira, 1/11 fazia o uso CPAP, 2/11 utilizavam medicamentos para as manifestações cardíacas da doença. Em relação aos dados do exame físico, a média do perímetro cefálico na visita 1 foi de 55,5 cm (DP ± 1,97) e, na visita 2, foi de 56,1 cm (DP ± 1,44). Na visita 1, ao exame físico, 3/11 pacientes apresentavam as lesões papulares e, na visita 2, em 4/11 pacientes foram identificadas essas lesões.

Nos 11 pacientes avaliados, um pior desempenho foi observado nos seguintes exames e avaliações: na relação E/I (4/7); na relação P/I (4/7); piora cardiológica ecográfica (3/11); aumento do volume esplênico na ressonância abdominal (3/11) e aumento dos níveis séricos de gama-glutamilttransferase (gama-GT) (4/11) (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos indicadores de peso, idade e estatura nos pacientes com mucopolissacaridose tipo II (n = 11)

Indicador	Visita 1 (n = 7/11)	Visita 2 (n = 7/11)
Estatura/Idade		
< -2 escore z (déficit estatural)	1	3
-2 a -1 escore z (risco nutricional)	2	2
-1 a +1 escore z	2	1
+1 a + 2 escore z	2	1
> + 2 escore z	0	0
Peso/Idade		
< -2 escore z (déficit estatural)	1	1
-2 a -1 escore z (risco nutricional)	1	2
-1 a +1 escore z	0	1
+1 a + 2 escore z	2	1
> + 2 escore z	3	2
Peso/Estatura		
< -2 escore z (déficit estatural)	0	0
-2 a -1 escore z (risco nutricional)	0	0
-1 a +1 escore z	0	0
+1 a + 2 escore z	2	3
> + 2 escore z	5	4

Quatro pacientes foram excluídos desta análise por não apresentarem condições adequadas para a aferição do peso e estatura.

Por outro lado, os outros parâmetros avaliados nesse período e que se mantiveram estáveis foram: a média dos níveis de GAG urinários, a média das distâncias percorridas nos TC6M, a medida do volume hepático e os demais testes bioquímicos séricos coletados (Tabela 2).

Discussão

Este é o primeiro estudo prospectivo realizado em pacientes com MPS II. Embora os dados apresentados sejam relativos aos 11 pacientes avaliados que compareceram às visitas 1 e 2, frisamos que, no intervalo de 12 meses, ocorreu piora clínica importante de outros três pacientes com a forma neuronopática previamente incluídos no estudo (incluindo um óbito), fato que enfatiza o curso progressivo dessa doença.

A amostra estudada foi composta basicamente por crianças que apresentavam a forma neuronopática da MPS II. Isso pode ter ocorrido por duas razões: 1) a forma neuronopática é a mais freqüente na MPS II⁸; 2) devido ao recrutamento da amostra ter sido realizado em um centro de referência, é possível que pacientes mais graves tenham tido um interesse maior em participar do estudo por já estarem em acompanhamento no ambulatório. É importante ressaltar que dois subtipos neuronopáticos e não-neuronopáticos não podem ser diferenciados pelos resultados da investigação bioquímica²², sendo que o critério fundamental para a divisão dos pacientes nesses subgrupos é o declínio intelectual¹¹. Acrescentamos, também, que os

Tabela 2 – História natural da mucopolissacaridose II: avaliações realizadas em uma amostra de pacientes brasileiros (n = 11)

Avaliações	n	Visita 1 * Resultados	Visita 2 * Resultados
Ecocardiograma	10/11		
Normal		1/10	1/10
Valvulopatia aórtica		7/10	7/10
Valvulopatia mitral		6/10	07/10/06
Valvulopatia tricúspide		01/10	02/10
Fração de ejeção normal		9/10	9/10
Hipertrofia do ventrículo esquerdo		1/10	4/10
Teste da caminhada dos 6 minutos (m)	6/11		
Teste 1 (média ± DP)		308,3±45,6	349,0±74,6
Teste 2 (média ± DP)		336,5±67,2	334,5±61,0
Audiometria	7/11		
Perda auditiva		7/7	7/7
Ressonância de abdome (cm ³)	7/11		
Volume hepático (média ± DP)		604,6±101,4	615,3±63,3
Hepatomegalia		0/7	0/7
Volume esplênico (média ± DP)		172,9±81,8	269,1±129,9
Esplenomegalia		1/7 †	4/7 †
Níveis urinários de glicosaminoglicanos ‡	10/11		
Número de vezes acima do limite superior da normalidade (média±DP)		5,4±2,3	7,4±5,7

DP = desvio padrão.

* O intervalo entre as visitas 1 e 2 foi de aproximadamente 12 meses.

† p < 0,05.

‡ Os limites de normalidade dos glicosaminoglicanos urinários variam conforme a faixa etária.

testes realizados nesse pacientes não são específicos para a avaliação de pacientes com a síndrome de Hunter. O fato de termos mantido o paciente com a forma não-neuronopática na amostra é porque o comprometimento neurológico por si só não prediz o comprometimento pior em outras áreas.

Dos 11 pacientes, somente sete puderam ser avaliados em relação ao escore z, por dois motivos: 1) em dois pacientes, não foi possível medir a estatura em razão de importantes contraturas articulares; 2) os outros dois pacientes tinham 11 e 14 anos, não podendo ser avaliados por esses critérios. A interpretação desses resultados exige cautela, tendo em vista que esses pacientes em um dado momento de seu crescimento linear acabam tendo baixa estatura ao serem comparados com as curvas normais para a idade. Em que momento ocorre parada do crescimento nesses pacientes não está definido, sendo necessários outros estudos por um período mais longo e com um número maior de aferições. Em relação ao peso desses pacientes, visto que eles têm baixa estatura, a relação dessa variável com outro parâmetro (por exemplo, estatura e idade) deve ser interpretada com o mesmo cuidado. Para algumas síndromes, já existem curvas específicas de acompanhamento, o que torna mais preciso o acompanhamento dos dados antropométricos. Ainda que a avaliação nutricional não tenha sido feita no nosso trabalho, as informações

obtidas nos levam a sugerir que essas crianças sejam acompanhadas também do ponto de vista nutricional.

De uma maneira geral, a única variável que apresentou, no período estudado, piora com potencial repercussão clínica imediata foram os achados ecocardiográficos. Outras variáveis que apresentaram progressão (aqui definida como a piora de lesões preexistentes ou o surgimento de novas) foram a altura, as lesões cutâneas papulares, o volume esplênico e os níveis de gama-GT (Tabelas 1, 2 e 3). Apesar do curso progressivo da doença, o período de 1 ano não parece ter sido suficiente para detectar alterações nos demais parâmetros avaliados.

Testes como o TC6M e a determinação dos níveis urinários de GAG têm sido utilizados como desfechos de estudos de avaliação da eficácia de terapia de reposição enzimática para MPS I e MPS VI^{23,24} – o aumento da distância percorrida e uma diminuição dos níveis de GAG seriam indicativos de uma melhora do paciente, em decorrência do tratamento. Na ausência de tratamento específico, poderíamos esperar tanto uma melhora do TC6M (por uma melhor execução do teste devido ao melhor entendimento do paciente associado ao aumento da idade) quanto uma estabilização ou piora. O TC6M faz parte da avaliação da condição cardiopulmonar e articular desses pacientes, sendo um teste funcional^{14,25}. Não foi encontrada, no nosso estudo, diferença estatisticamente significativa (teste t

Tabela 3 - História natural da mucopolissacaridose II: investigação bioquímica realizada em uma amostra de pacientes brasileiros (n = 11)

Exames	Alterações (n)	Visita 1 * Média±DP	Alterações (n)	Visita 2 * Média±DP	Alterações (n)
LDH (U/L)	9/11	331,5±129,1	8/9	248,2±47,3	6/9
AST (U/L)	11/11	39,8±11,4	4/11	39,4±10,7	4/11
ALT (U/L)	11/11	32,5±11,4	2/11	38,9±17,6	4/11
Colesterol (mg/dL)	11/11	165,1±36,2	2/11	168,8±56,8	2/11
Gama-GT † (U/L)	11/11	22,5±13,0	0/11	46,2±29,0	4/11
Glicose (mg/dL)	11/11	95±7,0	1/11	85,4±9,1	0/11
Fosfatase alcalina (U/L)	11/11	577,2±240,6	1/11	516,2±188,7	0/11

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; gama-GT = gamaglutamiltransferase; DP = desvio padrão; LDH = lactato desidrogenase.

* O intervalo entre as visitas 1 e 2 foi de aproximadamente 12 meses.

† p < 0,05.

Valores de referência (Laboratório Geral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre): LDH 230-460U/L; ALT 10-40U/L; AST 15-40U/L; colesterol < 200 mg/dL; gama-GT 2-30U/L; glicose 70-100 mg/dL; fosfatase alcalina (até 15 anos) < 640U/L.

para amostras não-paramétricas) entre as médias das distâncias percorridas nas duas visitas (Tabela 2), sugerindo que a piora ecocardiográfica ainda não tenha se refletido em piora funcional no período estudado. Na nossa amostra, 54% (6/11) conseguiram realizar o TC6M, sendo que a maioria dos pacientes não colaborou para a realização desse exame devido ao déficit cognitivo, tendo sido considerados somente os pacientes que realizaram esse exame de forma completa nos 2 dias alternados. Como pode ser visto na Tabela 2, a distância percorrida tende a ser menor no primeiro teste realizado (teste 1 da visita 1), sugerindo um efeito de aprendizado do paciente.

Já em relação aos GAG urinários, observamos que houve um aparente aumento da sua excreção, mas acreditamos que esse achado tenha sido influenciado pelos resultados de um único paciente, o qual apresentou um aumento significativo dessa variável na segunda visita.

Como conclusão, nossos achados sugerem que avaliações cardiológicas periódicas com ecocardiograma devem ser realizadas pelo menos anualmente em pacientes com MPS II e que outros estudos de seguimento são necessários para o estabelecimento de diretrizes para o acompanhamento desses pacientes. O caráter progressivo da MPS II, confirmado neste trabalho, deve ser levado em consideração na avaliação da eficácia de protocolos de tratamento para essa condição.

Agradecimentos

Este estudo foi parte de um protocolo internacional colaborativo coordenado e com suporte da Transkaryotic Therapies (TKT). Agradecemos à CAPES pela bolsa de mestrado da médica Louise Lapagesse de Camargo Pinto.

Referências

- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Volgesltein B, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. Am J Med Genet A. 2003;123:310-3.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [site na internet]. Baltimore: Johns Hopkins University. <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Acesso: 30/05/2006.
- Giugliani R, Schwartz I. MPS Brazil Network: an alternative approach to improve diagnosis of metabolic disorders in developing countries. J Metab Genet. 2006 (In Press).
- Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. Adv Pediatr. 1986;33:269-302.
- Whitley CB. The mucopolysaccharidoses. In: Beighton P, editor. McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue. St Louis: Mosby; 1993. p. 367-498.
- Lonergan CL, Payne AR, Wilson WG, Patterson JW, English JC 3rd. What syndrome is this? Hunter Syndrome. Pediatr Dermatol. 2004;21:679-81.
- Albano LM, Sugayama SS, Bertola DR, Andrade CE, Utigawa CY, Puppi F, et al.. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2000;55:213-8.
- Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. Dev Med Child Neurol. 1983;25:481-9.
- Young ID, Harper PS, Archer IM, Newcombe RG. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 1. Heterogeneity. J Med Genet. 1982;19:401-7.
- Knoell KA, Tunnessen WW Jr. Picture of the month. Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis IIA). Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154:85-6.
- Demitsu T, Kakurait M, Okubo Y, Shibayama C, Kikuchi Y, Mori Y, et al. Skin eruption as the presenting sign of Hunter syndrome IIB. Clin Exp Dermatol. 1999;24:179-82.
- Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med. 2002;113:112-9.

14. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. American Thoracic Society Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7.
15. Nelhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: practical composite international and interracial graphs. *Pediatr.* 1968;41:106-14.
16. Motta MEFA, Silva GAP. Desnutrição e obesidade em crianças: delineamento do perfil de uma comunidade de baixa renda. *J Pediatr (Rio J).* 1977;4:288-293.
17. Hamil PV, Drizd TA, Jonhson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center of Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr.* 1979;32:607-29.
18. World Health Organization. Physical status: the use and the interpretation of anthropometry. Tech Rep Ser 854. Geneva: WHO; 1995.
19. Black MM, Matula K. Essentials of Bayley Scales of Infant Development II Assessment. New York: Wiley; 1999.
20. Weschler D. WPPSI-R Manual Wechsler preschool and primary scale of intelligence-revised. New York: Psychological Corporation; 1989.
21. Roid GH, Miller LJ. A totally non-verbal intelligence & cognitive abilities test. St. Louis: Stoelting; 2000.
22. Schwartz IVD. Estudo clínico, bioquímico e genético de pacientes com mucopolissacaridose tipo II e de possíveis heterozigotas [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
23. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant α -L-iduronidase (Laronidase). *J Pediatr.* 2004;144:581-8.
24. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics.* 2005;115:e681-9.
25. Solway S, Broocks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest.* 2001;119:256-70.

Correspondência:

Louise L. C. Pinto

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350

CEP 90035-003 – Porto Alegre, RS

Tel.: (51) 2101.8011 – Fax: (51) 2101.8010

E-mail: loulapagesse@ibest.com.br