

2. Lumeng JC, Chervin RD. [Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea](#). Proc Am Thorac Soc. 2008;5:242-52.
3. Goodwin JL, Babar SI, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, et al. [Symptoms related to sleep-disordered breathing in white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study](#). Chest 2003;124:196-203.
4. Tang JP, Rosen CL, Larkin EK, DiFiore JM, Arnold JL, Surovec SA, et al. [Identification of sleep-disordered breathing in children: variation with event definition](#). Sleep. 2002;25:72-9.
5. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. [Pediatric Obstructive Sleep Apnea Complications, Management, and Long-term Outcomes](#). Proc Am Thorac Soc. 2008;5:274-82.
6. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. [Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome](#). Sleep. 2004;27:761-6.
7. Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, Broia V, Montesano M, Ronchetti R. [Randomized controlled study of an oral jaw-positioning appliance for the treatment of obstructive sleep apnea in children with malocclusion](#). Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:123-7.
8. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. [Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children](#). Chest. 1995;108:610-8.
9. Chervin RD, Weatherly RA, Ruzicka DL, Burns JW, Giordani BJ, Dillon JE, et al. [Subjective sleepiness and polysomnographic correlates in children scheduled for adenotonsillectomy vs other surgical care](#). Sleep. 2006;29:495-503.
10. Perez-Chada D, Perez-Lloret S, Videla AJ, Cardinali D, Bergna MA, Fernández-Acquier M, et al. [Sleep disordered breathing and daytime sleepiness are associated with poor academic performance in teenagers. A study using the pediatric daytime sleepiness scale \(PDSS\)](#). Sleep. 2007;30:1698-703.
11. Chervin RD, Archbold KH, Panahi P, Pituch KH. [Sleep problems seldom addressed at two general pediatric clinics](#). Pediatrics. 2001;107:1375-80.

Correspondência:

Oliviero Bruni
 Pediatric Sleep Center
 Department of Developmental Neurology and Psychiatry
 Sapienza University
 Via dei Sabelli, 108
 00185 - Roma - Itália
 Tel.: +39 (064) 471.2257
 Fax: +39 (064) 957857
 E-mail: oliviero.bruni@uniroma1.it

Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment

O início de uma nova era no tratamento da mucopolissacaridose tipo VI: uma busca por melhores marcadores de evolução da doença e resposta ao tratamento

Paul Harmatz*

A mucopolissacaridose (MPS) tipo VI é uma doença genética rara, de transmissão autossômica recessiva, que envolve mutação e funcionamento anormal da enzima lisossômica N-acetilgalactosamina (arilsulfatase B - ASB)¹. A atividade deficiente desta enzima gera degradação incompleta do glicosaminoglicano (GAG) dermatan sulfato, levando ao acúmulo de metabólitos nas células e tecidos, em um processo que acaba resultando em dano ao lisossoma, morte celular e disfunção orgânica. Apesar de um amplo espectro da gravidade clínica associada à doença, nos pacientes significativamente afetados, as manifestações clínicas típicas incluem

baixa estatura, sinais de disostose múltipla, doença articular, doença valvular cardíaca, doença pulmonar obstrutiva e restritiva, infecções respiratórias freqüentes e perda auditiva, doença ocular incluindo opacificação corneana e glaucoma, doença do nervo óptico, hepatoesplenomegalia moderada e hérnia abdominal. Diferentemente de outros tipos de MPS, doenças do sistema nervoso central (SNC) primário e retardo mental não fazem parte do espectro clínico da MPS VI. Até recentemente, o tratamento de pacientes com MPS VI envolvia principalmente tratamento de apoio médico e cirúrgico².

* MD. Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital & Research Center Oakland, Oakland, CA, USA.

Dr. Harmatz prestou consultoria à BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, EUA.

Como citar este artigo: Harmatz P. Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment. J Pediatr (Rio J). 2008;84(2):103-106

doi:10.2223/1768

Alguns relatos de caso de MPS VI descrevem êxito no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)^{3,4}, entretanto o risco do transplante é significativo e a obtenção de doadores compatíveis ainda é difícil. Em 2005, o Naglazyme® (galsulfase; N-acetilgalactosamina 4-sulfatase humana recombinante, rhASB) foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) como uma terapia de reposição enzimática (TRE) intravenosa para MPS VI. O ensaio clínico fase III do rhASB⁵ demonstrou uma melhora significativa na resistência em um teste de caminhada de 12 minutos e também uma redução da concentração de GAG na urina em um estudo randomizado de 6 meses, duplo-cego e controlado por placebo, que apoiou achados similares de estudos anteriores fase I/II⁶ e II⁷. A terapia foi bem tolerada e apresentou um perfil de segurança favorável. Embora tenham sido incluídas nos ensaios clínicos as medidas da mobilidade da articulação do ombro e das forças de garra e de pinça, esses parâmetros não foram examinados como biomarcadores de gravidade ou evolução da doença, como descrito no presente estudo.

No presente artigo, Cardoso-Santos et al.⁸ examinam sistematicamente as anormalidades esqueléticas da mobilidade articular e a redução das forças de garra e de pinça como marcadores de gravidade e evolução da MPS tipo VI e avaliam a relação desses marcadores da doença com outros marcadores já reconhecidos, que incluem excreção urinária de GAG, atividade da enzima ASB ou distância percorrida em um teste de caminhada de 6 minutos. A identificação de marcadores clínicos, bioquímicos e de desempenho, para a MPS VI e outras doenças MPS tem representado um constante desafio. Apesar da indicação dos oligossacarídeos⁹⁻¹¹ e a heparina¹² na urina, a excreção urinária de GAG tem sido o único biomarcador a ser amplamente aceito para o depósito de GAG. Antes de considerarmos as correlações dos marcadores de desempenho com os marcadores bioquímicos feitas pelos autores, é importante reenfatar a dificuldade do teste de desempenho nesta população. Como observam os próprios autores, os testes de garra usando o dinamômetro Jamar não foram viáveis devido ao tamanho pequeno da mão e da pouca força de garra. Dificuldades similares devido a tamanho, doença articular, força limitada e amplo espectro da doença são encontradas quando tentamos utilizar outros aparelhos padronizados para realização de testes de resistência e de força, como esteiras, bicicletas ergométricas e calorimetria indireta com aparelhos portáteis. Esta população pode ser testada de uma melhor forma utilizando-se atividades simples, padronizadas e validadas como testes, que incorporam atividades exigidas na vida diária, como o ato de caminhar, de subir escadas, a função respiratória, o movimento articular, o teste para a força de pinça, o monitoramento da saturação de oxigênio noturna (como o utilizado nos ensaios clínicos para TRE). No presente estudo, os autores apresentam o valor das medidas de mobilidade articular usando técnicas bem validadas por operadores consistentes. Como era esperado, a flexão da articulação do ombro apresentou a maior limitação,

***Veja artigo relacionado
na página 130***

presente precocemente, mas surpreendentemente não apresentando alterações progressivas com a idade, o que teria implicado em evolução da doença. Eles sugerem a explicação mais provável – que a gravidade é tal que a mudança com a idade não é aparente. Em contraste, a flexão de cotovelo e a flexão de joelho foram anormais e sofreram alterações com a idade. Interessantemente, apesar de não demonstrar alterações com a idade, a flexão de ombro apresentou forte correlação com o teste de caminhada de 6 minutos, o parâmetro que melhor demonstrou o efeito benéfico da TRE sobre a resistência. Embora um comprovado benefício do Naglazyme® para a mobilidade articular não tenha sido estabelecido nos ensaios clínicos de curta duração, será importante avaliar a resposta da flexão de ombro, assim como de outros movimentos articulares, na TRE de longa duração. Como um parâmetro, a flexão da articulação do ombro pode vir a melhorar no teste de caminhada de 6 minutos, já que este último teste pode sofrer impacto ao longo do tempo por processos secundários, como a compressão da medula cervical ou a deformidade debilitante

funcional e estrutural da articulação do quadril, que podem ser menos responsivas à TRE. A avaliação da capacidade passiva da mobilidade articular pode também contribuir na avaliação da criança que ainda não tem idade suficiente para realizar o teste de caminhada. Embora a excreção urinária de GAG seja claramente uma boa medida bioquímica de resposta a terapia enzimática, o GAG urinário não se correlacionou com restrição articular ou força de pinça como medida de gravidade de doença no presente estudo. É possível que a redução normal de GAG urinário que ocorre com a idade possa estar obscurecendo esta relação. Pode também haver um efeito limiar para o GAG urinário acima do qual a doença grave é sinalizada e as diferenças nas medidas de restrição articular ou de desempenho individual podem não se correlacionar bem com o GAG urinário. Esse efeito limiar foi sugerido em um estudo de levantamento realizado por Swiedler et al.¹³ com 121 pacientes com MPS VI, no qual os autores observaram que altos valores de GAG urinário maiores do que 200 µg/mg de creatinina urinária estavam associados a um acelerado curso clínico.

Os autores sugerem que a restrição da flexão de ombro seja um achado presente precocemente na doença MPS VI e que a gravidade da restrição não apresente correlação com a idade. Esse achado destaca a importância do diagnóstico e do tratamento precoce. Estudos da MPS VI em modelo felino¹⁴⁻¹⁶ demonstraram claramente que o tratamento com rhASB iniciado precocemente resultou em anormalidades mais moderadas no desenvolvimento ósseo, na patologia articular, no espessamento das válvulas cardíacas e na estrutura da cartilagem traqueal. Além disso, os animais tratados desde o nascimento apresentaram anticorpos insignificantes contra rhASB, em contraste com os tratados após os 5 meses de

idade, e haviam reduzido os depósitos de GAG em tecidos como as válvulas aorta ou cardíaca, em contraste com os animais com aumento de anticorpos. A introdução precoce do rhASB produz um estado de tolerância imunológica e elevada eficácia enzimática no modelo felino; esperamos que achados similares sejam demonstrados em humanos após a introdução precoce de TRE. Embora estudos com crianças recebendo Naglazyme® estejam em andamento, o relato de McGill et al.¹⁷ de dois irmãos com MPS VI apóia esses achados. Nesse caso, um menino, irmão mais novo de uma menina afetada, foi diagnosticado com MPS VI e a terapia com rhASB foi iniciada a 8 semanas de idade. A irmã mais velha iniciou TRE ao mesmo tempo (aos 3,5 anos de idade). O menino é descrito pelo Dr. McGill após 3 anos de terapia como não tendo hepatoesplenomegalia, apresentando mobilidade articular total e bom crescimento. No entanto, ele desenvolveu algumas alterações esqueléticas, incluindo *pectus excavatum*, alargamento das costelas e giba precoce, tem opacificação corneana e displasia mínima da válvula mitral. Notou-se na irmã mais velha aumento da escoliose, redução da hepatoesplenomegalia e melhora da mobilidade articular. Esperamos ansiosamente por um relato detalhado desse importante estudo. As medidas adicionais para mobilidade articular descritas pelos autores no presente estudo serão de grande valor para a avaliação da resposta a terapia nestas crianças mais novas.

Se a terapia precoce trará os benefícios relatados em estudos com animais e com os dois irmãos descrito acima, a identificação precoce de crianças com MPS VI torna-se crucial. No caso dos dois irmãos, o diagnóstico conhecido na família possibilitou a confirmação precoce no irmão recém-nascido. Na ausência de um irmão mais velho com MPS VI na família, não é usual o diagnóstico ser feito no primeiro ano de vida. A informação de que a flexão de ombro é um sinal precoce e severo de doença MPS VI deveria alertar os médicos e outros profissionais da saúde a considerar este diagnóstico. Entretanto, é provável que o diagnóstico realmente precoce dependa da implementação de programas de triagem para recém-nascidos. Duas abordagens para a triagem de recém-nascidos foram relatadas como bem-sucedidas: uma baseia-se na espectroscopia de massa em tandem e na análise de atividades enzimáticas múltiplas em amostra com uma única gota de sangue¹⁸; a segunda utiliza ensaios imunoenzimáticos múltiplos em amostra com uma gota de sangue^{19,20}. Os dois métodos estão em processo de projeto-piloto em larga escala em um volume grande de recém-nascidos e em fase de implementação na população geral. Apenas com a realização da triagem em recém-nascidos para o reconhecimento precoce da MPS VI é que aproveitaremos em toda extensão os recentes avanços no tratamento para MPS VI. Como destacam os autores, a administração eficaz e o monitoramento do tratamento claramente exigem conhecimento sobre os perfis de mobilidade e força dos pacientes com MPS VI, como os fornecidos no presente estudo.

Referências

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Volgeshtein B, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
2. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. [Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI](#). *Pediatrics*. 2007;120:405-18.
3. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, et al. [Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome \(MPS VI\): long-term follow-up](#). *J Inher Metab Dis*. 1999; 22:50-62.
4. Lange MC, Teive HA, Troiano AR, Bitencourt M, Funke VA, Setúbal DC, et al. [Bone marrow transplantation in patients with storage diseases: a developing country experience](#). *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64:1-4.
5. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al.; MPS VI Phase 3 Study Group. [Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase \(recombinant human arylsulfatase B or rhASB\) and follow-on, open-label extension study](#). *J Pediatr*. 2006; 148:533-9.
6. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. [Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI \(Maroteaux-Lamy syndrome\)](#). *J Pediatr*. 2004;144:574-80.
7. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al.; MPS VI Study Group. [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.
8. Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagundes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(2):130-5
9. Crawley A, Ramsay SL, Byers S, Hopwood J, Meikle PJ. [Monitoring dose response of enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis type VI by tandem mass spectrometry](#). *Pediatr Res*. 2004;55:585-91.
10. Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. [Glycosaminoglycan degradation fragments in mucopolysaccharidosis I](#). *Glycobiology*. 2004; 14:443-50.
11. Fuller M, Brooks DA, Evangelista M, Hein LK, Hopwood JJ, Meikle PJ. [Prediction of neuropathology in mucopolysaccharidosis I patients](#). *Mol Genet Metab*. 1005;84:18-24.
12. Randall DR, Sinclair GB, Colobong KE, Hetty E, Clarke LA. [Heparin cofactor II-thrombin complex in MPS I: a biomarker of MPS disease](#). *Mol Genet Metab*. 2006;88:235-43.
13. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, et al. [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*. 2005;134:144-50.
14. 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 mucopolysaccharidosis type VI](#). *Bone*. 1997;21:425-31.
15. Crawley AC, Niedzielski KH, Isaac EL, Davey RC, Byers S, Hopwood JJ. [Enzyme replacement therapy from birth in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI](#). *J Clin Invest*. 1997; 99:651-62.
16. Auclair D, Hopwood JJ, Brooks DA, Lemontt JF, Crawley AC. [Replacement therapy in Mucopolysaccharidosis type VI: advantages of early onset of therapy](#). *Mol Genet Metab*. 2003; 78:163-74.

17. McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, Skinner J, Morris B. Enzyme replacement therapy for MPS VI with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase (rhASB) from 8 weeks of age – a sibling control study. *J Inher Metab Dis.* 2006; 29 Suppl 1:65.
18. Turecek F, Scott CR, Gelb MH. [Tandem mass spectrometry in the detection of inborn errors of metabolism for newborn screening.](#) *Methods Mol Biol.* 2007;359:143-57.
19. Hein LK, Meikle PJ, Dean CJ, Bockmann MR, Auclair D, Hopwood JJ, et al. [Development of an assay for the detection of mucopolysaccharidosis type VI patients using dried blood-spots.](#) *Clin Chim Acta.* 2005;353:67-74.
20. Meikle PJ, Grasby DJ, Dean CJ, Lang DL, Bockmann M, Whittle AM, et al. [Newborn screening for lysosomal storage disorders.](#) *Mol Genet Metab.* 2006;88:307-14.

Correspondência:

Paul Harmatz
Children's Hospital & Research Center Oakland
94563 - Oakland, CA – EUA
Tel.: +1 (510) 428.3058
Fax: +1 (510) 450.5813
E-mail: pharmatz@mail.cho.org