

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

**UM ESTUDO SOBRE A HISTÓRIA NATURAL DA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO
II (SÍNDROME DE HUNTER) EM PACIENTES BRASILEIROS.**

**Dissertação de mestrado submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Genética e Biologia
Molecular da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul como requisito parcial para obtenção do
grau de Mestre**

**Aluna: Louise Lapagesse de Camargo Pinto
Orientador: Dr. Roberto Giugliani
Co-orientadora: Ida V.D. Schwartz**

**Porto Alegre
Abril de 2005**

Essa dissertação foi desenvolvida no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de maio de 2003 a março de 2005, sob a orientação do Professor Roberto Giugliani e foi realizada com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que concedeu uma bolsa de mestrado, e da *Transkariotic Therapies (TKT)*; que arcou com os custos de alguns procedimentos e avaliações realizadas ao longo do trabalho.

ESTRUTURA

Após os capítulos INTRODUÇÃO e OBJETIVOS esta dissertação apresenta dois artigos científicos; já submetidos para publicação no capítulo ARTIGOS CIENTÍFICOS.

MATERIAL E MÉTODOS, RESULTADOS E DISCUSSÃO encontram-se nos próprios artigos. As referências bibliográficas de cada artigo aparecem no formato específico dos periódicos aos quais foram submetidos.

O capítulo DISCUSSÃO contém interpretações, comentários e comparação com a literatura sobre os dois artigos científicos apresentados e sobre o conjunto deste trabalho. O capítulo CONCLUSÕES contém as considerações gerais da dissertação.

O capítulo REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS inclui somente as citações que aparecem no texto da dissertação.

O capítulo ANEXO contém dados complementares da dissertação.

Aos meus pais, com carinho

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Roberto Giugliani, pela oportunidade de trabalhar com ele, pelos seus ensinamentos bem como à confiança que depositou em mim e pelo seu carinho;

À Dra. Ida Schwartz pelo seu auxílio durante todas as horas necessárias; obrigada pela sua “co-orientação” e pela amizade;

À toda equipe MPS que trabalhou junto para que esse trabalho pudesse ser realizado;

Às “meninas MPS”: Ana Puga, Aninha, Sílvia e Luciane que me ensinaram a trabalhar em equipe. Muito obrigada pelo carinho e amizade que me dedicaram;

À amiga Vero que sempre tem uma palavra confortável para dizer, sua amizade é muito valiosa;

À amiga Tai que sempre trabalhou junto comigo, agradeço seu carinho, confiança e amizade;

A pessoas especiais como Ana Paula, Isabel e Fabiano e tantas outras que permitiram meu crescimento pessoal e profissional, muito obrigada pelo apoio;

À uma amiga muito especial Rê aonde não existem palavras suficientes para dizer tudo que significa para mim, é muito bom ter você por perto;

Às minhas amigas eternas, muito do que construí até aqui devo a vocês;

A todos os médicos que encaminharam e avaliaram pacientes, muito obrigada;

Aos pacientes e que sem eles a medicina não teria sentido;

Aos meus pais que me criaram e cuidam de mim com muito amor e carinho;

Aos meus professores que me permitiram chegar até aqui;

Aos amigos Elmo e Ellen, muito obrigada, por tudo;

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que esse caminho fosse trilhado permitindo a realização desse sonho.

“O homem nada mais é que um projeto e só é feliz na medida em que o realiza”.

Jean Paul-Sartre

SUMÁRIO

1. Introdução	2
1.2 Mucopolissacaridose tipo II	4
1.2.1 Incidência	4
1.2.2 A enzima iduronato sulfatase	5
1.2.3 Alterações moleculares	5
1.2.4 Manifestações clínicas	6
1.2.4.1 Trato respiratório	7
1.2.4.2 Pele e anexos	7
1.2.4.3 Trato gastrointestinal	8
1.2.4.4 Aparelho cardiovascular	8
1.2.4.5 Olhos	8
1.2.4.6 Ossos	8
1.2.4.7 Ouvidos	9
1.2.4.8 Sistemas nervoso central e periférico	9
1.2.4.9 Riscos anestésicos	9
1.2.5 Diagnóstico Laboratorial	10
1.2.6 Diagnóstico Diferencial	10
1.2.7 Tratamento	11
1.2.7.1 Tratamento das complicações crônicas	11
1.2.7.2 Tratamentos em desenvolvimento	11
2. Objetivos	15
3. Artigos	
3.1 Capítulo I	17
3.2 Capítulo II	38
4. Discussão	52
4.1 Delineamento do estudo	52
4.2 Procedência dos pacientes	53
4.3 Início da sintomatologia / manifestações clínicas iniciais / idade ao diagnóstico	53
4.4 Correlação entre fenótipo bioquímico e fenótipo clínico	54
4.5 Medicações	55
4.6 Achados do exame físico	55
4.7 Classificação do fenótipo clínico da MPS II e avaliação de QI/desenvolvimento	55
4.8 Teste da caminhada em seis minutos	56
4.9 Classificação da hepatoesplenomegalia	57
4.10 GAGs urinários	57
4.11 Acompanhamento clínico dos pacientes com MPS I	58
5. Conclusões	65
6. Referências	68
7. Anexos	73
Anexo I – Termo de consentimento informado	73
Anexo II – Termo de consentimento (imagem)	81
Anexo III – Ficha clínica	82
Anexo IV – Valores laboratoriais de referência	84
Anexo V - Exames bioquímicos e hematológicos	86
Anexo VI - Exames de imagem	88
Anexo VII – Sumário clínico dos pacientes	90

LISTA DE ABREVIATURAS

MPS: mucopolissacaridose

GAGs: glicosaminoglicanos

MPS I: Mucopolissacaridose tipo I/Síndrome de Hurler (subtipos: Hurler/Scheie e Scheie)

MPS II: Mucopolissacaridose tipo II/Síndrome de Hunter

MPS III: Mucopolissacaridose tipo III/Síndrome de Sanfilippo

MPS IV: Mucopolissacaridose tipo IV/Síndrome de Morquio

MPS VI: Mucopolissacaridose tipo VI/Síndrome de Maroteaux-Lamy

MPS VII: Mucopolissacaridose tipo VII/Síndrome de Sly

MPS IX: Mucopolissacaridose tipo IX

IDS: iduronato sulfatase

kb: kilobase

FMR2: *Fragil site mental retardation 2 gene*

LREIM-HCPA: Laboratório Regional de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital de clínicas de Porto Alegre

CPAP: pressão contínua positiva das vias aéreas

Teste de QI: teste de Quociente de Inteligência

AST: aspartato transaminase

ALT: alanina transaminase

GGT: gamaglutiltransferase

LDH: lactato desidrogenase

WIPPSI-R: Weschsler Preschool and Primary Scale Of Intelligence – Revised

BSID –II: Teste Bayley Scales of Infant Development – Second Edition

CID 10: Classificação Internacional de Doenças

DP: desvios-padrão

P: peso

E: estatura

PC: perímetro cefálico

FE: fração de ejeção

PIO: pressão intra-ocular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Primeiros sinais e sintomas dos pacientes

Figura 2. Especialidades que suspeitaram do diagnóstico

Figura 3. Organograma da trajetória do diagnóstico em pacientes com MPS II

Figura 4. Comparação entre o peso das 2 visitas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Incidência da MPS II em recém-nascidos vivos

Tabela 2. Resultado da testagem do desenvolvimento e/ou inteligência

Tabela 3. Valores dos exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos da primeira visita

Tabela 4. Medicamentos de uso crônico utilizados pelos pacientes na primeira visita

Tabela 5. Valores laboratoriais bioquímicos dos 11 pacientes com MPS II

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo longitudinal e observacional em pacientes masculinos com mucopolissacaridose tipo II / síndrome de Hunter foi de contribuir para o melhor entendimento da história natural dessa doença e estabelecer parâmetros que permitam avaliar a eficácia de protocolos de tratamento atualmente em desenvolvimento.

Material e Métodos: Foram realizadas 2 avaliações num intervalo de um ano. Na visita inicial, 20 pacientes com MPS II (confirmados pela deficiência da iduronato sulfatase), realizaram: anamnese, exame físico, ressonâncias magnéticas nucleares do abdome e do sistema nervoso central, ecocardiograma e eletrocardiograma, teste da caminhada em 6 minutos, polissonografia, testes de função pulmonar, audiometria, testes de desenvolvimento e inteligência, avaliação oftalmológica, testes bioquímicos e hematológicos, e análise de glicosaminoglicanos na urina. Onze dos 20 pacientes também foram avaliados um ano após (visita de 12 meses) quando realizaram: anamnese, exame físico, ressonância magnética nuclear do abdome, ecocardiograma, teste da caminhada em 6 minutos, testes de função pulmonar, audiometria, exames de bioquímicos e análise de glicosaminoglicanos na urina.

Resultados relativos à visita inicial: 1. Os pacientes vieram das seguintes regiões brasileiras: Sudeste (10/20), Nordeste (6/20) e Sul (4/20); 2. A média da atividade de IDS em plasma foi de 4,1 nanomoles/4h/mL (intervalo: 1,1-10,0); 3. A média de idade na avaliação foi de 9,4 anos; 4. Os primeiros sintomas mais freqüentemente relatados foram: hepatoesplenomegalia (5/20) e infecções respiratórias (5/20); 5. A média de idade do início dos sintomas foi 27,4 meses; 6. A média de idade do diagnóstico bioquímico foi 70,8 meses; 7. A estatura estava abaixo de 2 desvios-padrão em 10/17 pacientes; 8. O perímetro cefálico estava no e/ou acima do percentil 98 em 18/20; 9. Pápulas esbranquiçadas e nódulos foram observadas em 4/20 pacientes e uma mancha mongólica extensa em um paciente; 10. Em 16/19 pacientes foi observada regurgitação mitral no ecocardiograma; 11. Foi encontrada diferença estatisticamente

significativa entre a média das distâncias caminhadas pelos pacientes entre os 2 dias do teste da caminhada em 6 minutos de ($p < 0,05$); 12. Na espirometria, 5/20 pacientes apresentaram diminuição da capacidade vital forçada; 13. Os resultados da polissonografia foram anormais em 13/20 pacientes; 14. Na audiometria, 13/20 pacientes apresentaram algum grau de hipoacusia; 15. Nenhum dos pacientes apresentava opacificação de córnea, sendo o edema de coróide o achado ocular mais comum (8/20); 16. Em 14/20 pacientes comprometimento neurológico foi identificado; 17. Lesões hiperintensas e isointensas na substância branca foram os achados mais freqüentes na ressonância nuclear magnética cerebral (18/19); 18. A ressonância nuclear magnética do abdome evidenciou a presença hepatomegalia (sem esplenomegalia) em três pacientes e em outros dois esplenomegalia (sem hepatomegalia). 19. Os resultados dos exames laboratoriais demonstraram aumento de: LDH (12/14), ALT (6/20), AST (6/20), atividade da fosfatase alcalina (6/20), colesterol (2/19); glicose (1/20) e GGT (1/20). Outros achados: hemoconcentração (3/17) e plaquetopenia (3/17). Os glicosaminoglicanos urinários estavam, em média, cinco vezes maiores que os valores normais para a faixa etária (média da amostra: 49,8mg/mmolcreat); 20. Não foi encontrada correlação entre a atividade de IDS e a idade de início dos sintomas; 21. Não foi encontrada correlação entre a excreção urinária de GAGs e a média da distância percorrida no teste da caminhada em 6 minutos e nem entre a média da distância percorrida e 1) a gravidade da lesão aórtica e 2) a gravidade da apnéia obstrutiva do sono.

Resultados relativos à comparação entre a visita inicial e a de 12 meses: 1. Na visita de 12 meses o número de pacientes foi reduzido para onze porque seis deles migraram para um protocolo de tratamento e três não apresentavam mais condições clínicas de realizarem os testes; 2. Os pacientes vieram das seguintes regiões brasileiras: Sudeste (4/11), Nordeste (3/11) e Sul (4/11); 3. Como os pacientes mais velhos saíram desse estudo, a média da idade na segunda visita foi de 7,3 anos; 4. Três pacientes apresentaram declínio dos seus percentis em relação à altura; 5. Um paciente desenvolveu as pápulas esbranquiçadas nesse ano e os outros 3 já as apresentavam desde a visita inicial. 5. Dois pacientes tiveram o aumento do número

de lesões cardíacas e 4 apresentaram aumento da espessura ventrículo esquerdo. Um paciente teve piora da fração de ejeção; 6. Não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre a média das distâncias percorridas, pelos mesmos pacientes, no teste da caminhada em 6 minutos entre as 2 visitas; 7. Os três pacientes que realizaram espirometria tinham comprometida a sua capacidade pulmonar; o único paciente que estava repetindo esse exame manteve as alterações da visita inicial; 8. A perda de audição foi confirmada em 7/11 pacientes; 9. Foi observado um aumento significativo do volume esplênico entre as 2 visitas ($p < 0,05$), ao contrário do volume hepático que não apresentou diferença significativa; 10. Foi observado um aumento significativo dos níveis de GGT entre as 2 visitas ($p < 0,05$). 12. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa da excreção urinária de GAGs entre as 2 visitas.

Discussão: A nossa amostra foi predominantemente composta por pacientes com a forma grave e ainda assim o diagnóstico foi realizado após um longo tempo do início da sintomatologia. Nós acreditamos que isso se deva provavelmente à falta de conhecimento a respeito dessa doença. O achado de que o aumento do volume esplênico foi maior do que o do volume hepático é intrigante e merece estudos adicionais. Nossos achados confirmam que a MPS II é uma doença mulissistêmica lentamente progressiva e que um manejo multidisciplinar é necessário. Nós esperamos que nossos dados possam contribuir para o melhor entendimento da história natural dessa doença.

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this observational and longitudinal study with Brazilian male patients with mucopolysaccharidosis type II/Hunter syndrome was to contribute to the better understanding of the natural history of this disease and to establish the standards to allow the evaluations of the efficacy of treatment protocols presently in development.

Materials and Methods: The 2 evaluations were performed with one year interval. At the baseline visit, 20 patients with MPS II (confirmed by deficiency of iduronate sulfatase), performed: anamnesis, physical exam, brain and abdominal MRI, echocardiogram (ECHO), electrocardiogram (EKG), 6 minute walk test (6MWT), polysomnography, pulmonary function tests, audiometry, developmental and intelligence tests, ophthalmological evaluation, hemogram/routine blood chemistry tests and urinary glycosaminoglycan analysis. Eleven of these patients were also evaluated one year later (12 month-visit) when they did: anamnesis, physical exam, abdominal MRI, echocardiogram, 6 minute walk test, pulmonary function tests, audiometry, routine blood chemistry and urinary glycosaminoglycans analysis.

Results related to the baseline evaluation: 1. Patients were from Southeast (10/20), Northeast (6/20) and South (4/20) regions of Brazil; 2. Mean IDS activity in plasma was 4.1 nanomoles/4h/mL (ranges: 1.1-10.0); 3. Mean age at evaluation was 9.4 years; 4. The first symptoms most frequently reported were hepatosplenomegaly (5/20) and respiratory infections (5/20); 5. Mean age at the onset of symptoms was 27.4 months; 6. Mean age at the biochemical diagnosis was 70.8 months; 7. Standing height was below 2 standard deviations in 10/17 patients; 8. Head circumference was in percentile 98 or above in 18/20 patients; 9. Ivory-white papules and nodules were observed in 4/20 patients and a mongolic extensive spot in one patient; 10. In 16/19 patients a mitral regurgitation at the echocardiogram was observed; 11. A statistically significant difference was found between the distance walked by patients between the 2 days of 6MWT ($p<0.05$); 12. On spirometry 5/20 patients showed decreased forced vital

capacity; 13. Polysomnography results were abnormal in 13/20 patients; 14. On audiometry 13/20 patients showed some degree of hypoacusy; 15. None of them had corneal opacification and choroid swelling was the most common ocular finding (8/20); 16. In 14 patients showed a cognitive impairment was found; 17. Isointense and hyperintense lesions in the white matter were the most frequent findings on brain MRI (18/19); 18. The abdominal MRI showed hepatomegaly (without splenomegaly) in 3 patients and in other 2 splenomegaly (without hepatomegaly). 19. Laboratory results showed increasing: LDH (12/14), AST (6/20), ALT (6/20), alkaline phosphatase activity (6/20), cholesterol (2/19); glucose (1/20) and GGT (1/20). Other findings: hemoconcentration (3/18) and low platelet count (3/20). Urinary glycosaminoglycans were, on average, 5 times higher than normal values (mean value: 49.8 mg/mmolcreat); 20. It was not found correlation between the activity of IDS and the age of onset of the symptomatology; 21. It was not found correlation between GAGs in urine and the distance walked in the 6MWT, nor between that distance and the severity of aortic lesions and the severity of sleep obstructive apnea.

Results (comparison between baseline and 12 month-visits): 1. At the 12 month-visit the number of patients was reduced to eleven as six of them migrate to a treatment protocol and three did not had clinical conditions to return and perform the evaluations. 2. Patients were from Southeast (4/11), Northeast (3/11) and South (4/11) regions of Brazil; 3. As some older patients dropped-out, the mean age at the second visit was 7.3 years; 4. Three patients declined their percentiles in standing height 5. One patient developed the ivory-white papules in this year and the other 3 already had these at the first visit; 5. Two patients had increased the number of hearth lesions and four had increased the left ventricule. One patient worsened his ejection fraction; 6. It was not found a statistically significant difference between the distance walked in the 6MWT performed by the same patients between the two visits; 7. Spirometry was performed on 3 patients, and one of them had the same result as in the baseline. Two have performed it for the first time on the second visit; 8. Hearing loss was confirmed in 7/11; 9. It was observed a significant increase of spleen volume between the two visits ($p < 0.05$); the hepatic volume did not show significant difference; 10. It was observed a

significant increase in the levels of GGT between baseline and the 12-month visit ($p < 0.005$). 12. It was no significant difference in the urinary GAGs between both visits.

Discussion: Our sample was predominantly composed of patients with the severe form of this disease and even in these patients the diagnosis was made long time after the onset of the symptomatology. We believe that it is probably due to the lack of awareness of the disease. The finding that the spleen volume was more affected than the liver volume is striking and needs further studies. Our findings confirmed that MPS II is a slowly progressive multisystemic disease and that a multidisciplinary approach to its management is necessary. We hope that our data will contribute to the better understanding of the natural history of this disease.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo heterogêneo de doenças de depósito causadas pela deficiência de enzimas lisossômicas necessárias para a degradação dos mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (GAGs). Os pacientes com MPS acumulam GAGs que, ao serem excretados em excesso na urina podem ser identificados por testes bioquímicos. A classificação das MPS é baseada na deficiência enzimática específica, embora existam diferentes fenótipos clínicos para o mesmo defeito enzimático, bem como fenótipos semelhantes para deficiências enzimáticas diferentes (Quadro 1). As MPS são doenças raras isoladamente, mas no seu conjunto tem como incidência estimada de 1:10.000 a 1:25.000 nascimentos (revisado em Schwartz *et al.*, 2001). Estas doenças são transmitidas de modo autossômico recessivo, com exceção da MPS II (síndrome de Hunter), que é ligada ao X.

Os proteoglicanos são macromoléculas que existem na superfície celular ou na matriz extracelular (Neufeld & Muenzer, 2001). Os GAGs se ligam à proteína central dos proteoglicanos e são constituintes essenciais do tecido conjuntivo, incluindo a cartilagem e os vasos sanguíneos. Os GAGs são sintetizados no complexo de Golgi e degradados nos lisossomos. Ao todo os 7 tipos de GAGs são: ácido hialurônico, condroitin sulfato, queratan sulfato I e II, heparina, heparan sulfato e dermatan sulfato. Bioquimicamente, um glicosaminoglicano consiste de um polissacarídeo produzido a partir de dissacarídeos repetidos, um dos quais é sempre um açúcar ou um amino-açúcar. O outro componente repetido é o ácido urônico (glicurônico ou idurônico) ou uma hexose (galactose) bem como uma hexosamina (galactosamina ou glicosamina). Então, temos cadeias longas de açúcares altamente sulfatadas, alternadas com ácidos urônicos e resíduos de hexosamina em unidades repetidas. Dependendo da composição de cada uma destas unidades, diferentes mucopolissacarídeos serão formados (Murray & Kelley, 1998).

Quadro 1. Classificação das MPS (adaptado de Neufeld & Meunzer, 2001).

<i>Tipo</i>	<i>Epônimo</i>	<i>Deficiência enzimática</i>	<i>Glicosaminoglicanos excretados em excesso na urina</i>
MPS I	Hurler Hurler/Scheie Scheie	α -L-iduronidase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS II	Hunter	Iduronato sulfatase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS III	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D	Heparan N-sulfatase α -N-acetil-glicosaminidase Acetil-coa- α -glicosamina acetiltransferase N-acetil-glicosamina-6- sulfatase	Heparan sulfato
MPS IV	Morquio A Morquio B	Galactose 6-sulfatase β -galactosidase	Queratan sulfato
MPS VI	Maroteaux- Lamy	N-acetil-galactosamina 4- sulfatase	Dermatan sulfato Condroitin sulfato
MPS VII	Sly	β -Glicuronidase	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS IX	Natowicz	Hialuronidase	Ácido hialurônico

As MPS são doenças multisistêmicas decorrentes da incapacidade do organismo em realizar um passo metabólico específico da degradação lisossômica dos GAGs. Os pacientes afetados podem apresentar, de acordo com o tipo de GAGs acumulado, face grosseira, alterações esqueléticas, visceromegalias, doenças pulmonares, cardiopatias e retardo mental. Estes pacientes são usualmente fenotipicamente normais ao nascimento e progressivamente vão adquirindo as características da doença. As manifestações clínicas e a gravidade são variáveis, mas

em todos os casos o acúmulo anormal dos GAGs pode ser observado. Estas doenças são crônicas, progressivas e em algum grau incapacitantes. O diagnóstico laboratorial pode ser sugerido pela análise dos GAGs urinários, mas o diagnóstico definitivo do tipo MPS é feito pela medida da atividade enzimática específica em plasma, leucócitos ou fibroblastos.

1.2 Mucopolissacaridose tipo II (MPS II ou síndrome de Hunter)

1.2.1 Incidência

A mucopolissacaridose tipo II (MPS II ou síndrome de Hunter/OMIM#309900) foi descrita pela primeira vez em 1917 por Charles Hunter (Jones, 1998). A MPS II é uma doença rara, com frequência variável entre os grupos populacionais (Tabela 1). Na Grécia, por exemplo, um estudo revelou que a síndrome de Hunter seria a terceira doença lisossômica mais frequente, correspondendo a 7,6% dos casos diagnosticados (Michelakakis *et al.*, 1995).

No Brasil não temos dados exatos sobre a incidência das mucopolissacaridoses, embora se saiba que elas têm uma alta frequência relativa entre os erros inatos do metabolismo (Coelho *et al.*, 1997). A MPS II é uma das mais frequentemente diagnosticadas, no Brasil, entre as MPS (Rede MPS/Brasil, comunicação pessoal).

Tabela 1. Incidência da MPS II em recém-nascidos vivos.

Local	Incidência	Referência
Reino Unido	1:264.000	Young <i>et al.</i> , 1982 a
British Columbia, Canadá	1:221.900	Lowry <i>et al.</i> , 1990
Irlanda do Norte	1:140. 000	Nelson, 1997
Austrália	1:320.500	Nelson <i>et al.</i> , 2003
Israel	1:68.000	www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

1.2.2 A enzima iduronato sulfatase

A MPS II tem padrão de herança ligada ao X sendo causada pela deficiência da enzima lisossômica iduronato-2-sulfatase (IDS). Esta enzima é uma glicoproteína monomérica contendo 550 aminoácidos (incluindo uma seqüência sinal de 25 aminoácidos) e 8 sítios potenciais de N-glicosilação. Especificamente esta enzima tem a função de remover o grupo sulfato da posição 2 do ácido L-idurônico presente no dermatan sulfato e no heparan sulfato (Bond *et al.*, 1997). Com isso ocorre um bloqueio no catabolismo do dermatan sulfato e do heparan sulfato, que se acumulam nos lisossomos (Neufeld & Muenzer, 2001).

1.2.3 Alterações moleculares

O gene que codifica a IDS tem 9 exons e 8 introns, totalizando aproximadamente 24 kb (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). Existe um pseudogene que é formado pelas seqüências homólogas dos exons II e III e do intron VII e que está localizado a aproximadamente 20 kb do gene ativo. O gene da IDS se situa no braço longo do cromossomo X (Xq28) e estudos realizados em pacientes com MPS II têm revelado deleções, rearranjos cromossômicos e mutações de ponto. A maioria das mutações se caracteriza por serem do tipo sem sentido ou de troca de sentido (Kim *et al.*, 2003). Cerca de 75 a 80% dos casos decorrem de mutações de ponto e lesões pequenas (deleções, inserções e duplicações de menos de 20 pares de base). A distribuição destas mutações pequenas parece ser ao acaso, mas uma alta proporção de mutações de ponto tem sido encontradas nos exons III, VIII e IX. (Timms *et al.*, 1998; Rarthmann *et al.*, 1996). Tem sido sugerido que 20 a 25% dos pacientes podem ter deleção parcial ou total, ou rearranjos no gene da IDS. A deleção de todo o gene da IDS pode levar a um fenótipo atípico, provavelmente, por envolver genes adjacentes. Em aproximadamente 13% dos pacientes com MPS II pode existir uma recombinação homóloga entre o gene da IDS e o seu pseudogene e estes indivíduos têm um fenótipo mais grave (Timms *et al.*, 1997). No entanto, para as demais mutações, a relação genótipo-fenótipo ainda precisa ser melhor estabelecida (Li *et al.*, 1999). Segundo Schwartz (2004), também não foi possível encontrar uma correlação

genótipo-fenótipo consistente, possivelmente pela existência de vários fatores ainda desconhecidos que influenciam a expressão gênica. A síndrome de Hunter já foi identificada em pacientes do sexo feminino em raras ocasiões (Neufeld & Muenzer, 2001).

1.2.4 Manifestações clínicas

As manifestações principais encontradas na MPS II são: face grosseira, alterações esqueléticas, baixa estatura, contraturas articulares, retardo mental, infecções recorrentes, surdez e cardiopatia. Podemos distinguir duas variantes de acordo com a clínica: a) a forma grave – MPS IIA - com início ao redor dos 2 anos caracterizada por face grosseira, baixa estatura, disostose múltipla, surdez, hepatoesplenomegalia, deterioração mental progressiva e morte ao redor da segunda década de vida e b) a forma atenuada – MPS IIB - caracterizada por iniciar mais tardiamente, com leve ou nenhum retardo mental e com alguns pacientes sobrevivendo até a quinta ou sexta década. Os dois subtipos não podem ser diferenciados pelos resultados da investigação bioquímica (Muenzer, 1986). O critério fundamental para a divisão dos pacientes nestes subgrupos é o declínio intelectual (Young *et al.*, 1982a). A forma grave é suspeitada, mais precocemente, podendo ter como primeiro sintoma surdez, infecções respiratórias/otites de repetição, hepatoesplenomegalia, ou hérnia umbilical. Outras manifestações, como atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, baixa estatura, mãos em garra e contraturas articulares, face grosseira, hirsutismo e lesões papulares, diarreia crônica, aparecem gradualmente, embora não necessariamente nesta ordem e nem em todos os casos. Young *et al.* (1982a) também observaram que a forma grave foi 3,38 vezes mais freqüente que a leve. Já em relação ao diagnóstico da forma atenuada, este é, em geral, mais tardio e decorre principalmente das manifestações faciais, esqueléticas e da baixa estatura (Young & Harper, 1982).

Algumas crianças podem ter dismorfias adicionais e crises convulsivas, situações que têm sido associadas a grandes deleções com o possível envolvimento

de outros genes próximos ao gene da IDS, como o gene FMR2 no caso das convulsões (Timms *et al.*, 1997).

Cada órgão e sistema afetado poderão apresentar manifestações decorrentes do acúmulo de GAGs de diferentes maneiras:

1.2.4.1 Trato respiratório

No trato respiratório o acúmulo de GAGs pode levar à obstrução das vias aéreas superiores, secundariamente agravada pela macroglossia, ao estreitamento supraglótico e pela traqueomalácia. Estas alterações podem provocar apnéia do sono e levar a um importante comprometimento de atividades diárias ou até a morte do paciente. O depósito dos GAGs pode ocorrer no parênquima pulmonar e levar a uma doença crônica intersticial que resultará em algum grau de distúrbio ventilatório (Dinwiddie, 2000). Outras alterações já descritas incluem as mudanças na configuração das cordas vocais e da traquéia tornando-a mais estreita (Shih *et al.*, 2002). Também é freqüente que estes pacientes relatem na história médica pneumonias e infecções respiratórias de repetição.

1.2.4.2 Pele e anexos

Os pacientes com MPS II podem apresentar lesões papulares e nodulares que se distribuem simetricamente nas escápulas, linhas axilares posteriores, no tórax, pescoço e nos membros superiores (Demitsu *et al.*, 1999). Estas lesões são unicamente encontradas na síndrome de Hunter, sendo consideradas como “lesões marcadoras” da doença (Knoel & Tunnesten, 2000). Embora estas lesões sejam consideradas patognomônicas, a sua existência não parece se correlacionar com o prognóstico e nem com a gravidade da doença (Neufeld & Muenzer, 2001; Muenzer, 1986). No entanto, pouco se sabe sobre a incidência destas lesões cutâneas, e a maioria dos autores tem relatado o seu aparecimento antes dos 10 anos de idade, podendo desaparecer espontaneamente (Demitsu *et al.*, 1999).

1.2.4.3 Trato gastrointestinal

Os depósitos de GAGs em órgãos como fígado e baço podem levar a visceromegalias com o comprometimento de suas funções. A distensão abdominal causada por este aumento pode levar a hérnias umbilicais e/ou inguinais, muitas vezes necessitando de intervenção cirúrgica para a sua correção. Alguns pacientes da forma grave podem apresentar diarreia crônica (Young *et al.*, 1982b).

1.2.4.4 Aparelho cardiovascular

O comprometimento cardíaco é um dos achados mais freqüentes, podendo ocorrer em até 91% dos pacientes com MPS II (Young & Harper, 1982). Várias alterações têm sido descritas: valvulopatias mitral e/ou aórtica, cardiomegalia, alterações do ritmo e da condução cardíaca, infarto do miocárdio, aneurisma ventricular esquerdo, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva (Kettles *et al.*, 2002). A regurgitação mitral parece ser a cardiopatia mais freqüente (Mohan *et al.*, 2002). A incidência de morte súbita, nestes pacientes, pode chegar a 11% (Hishitani *et al.*, 2000). A doença cardiovascular é uma das principais causas de morbimortalidade entre estes pacientes (Young & Harper, 1982; Young *et al.*, 1982a).

1.2.4.5 Olhos

Ao contrário dos outros tipos de MPS, principalmente nas MPS I e VI, o achado de opacificação de córnea não é um achado comum. Entretanto os pacientes podem apresentar degeneração da retina, papiledema, vícios de refração e glaucoma (Neufeld & Muenzer, 2001).

1.2.4.6 Ossos

As alterações ósseas se caracterizam por dificuldades na mobilidade articular, mãos em garra, baixa estatura e disostose múltipla. (Shapiro *et al.*, 1995). A disostose múltipla é um complexo de malformações ósseas que se caracteriza principalmente por: macrocefalia, alargamento de costelas e/ou clavículas, achatamento dos corpos vertebrais, encurtamento dos ossos tubulares, e osteoporose. Também é comum

encontrar nestes pacientes o achado de dolicocefalia ao exame do crânio (Spranger, 2002).

1.2.4.7 Ouvidos

A surdez é um sintoma comum nos pacientes com MPS II podendo ser atribuída a três causas: infecções recorrentes, deformidades dos ossículos e anormalidades do ouvido interno. A surdez em geral é do tipo mista, envolvendo os componentes neurossensorial e condutivo (Neufeld & Meunzer, 2001).

1.2.4.8 Sistemas nervoso central e periférico

As manifestações neurológicas destes pacientes são variáveis incluindo hidrocefalia, convulsões, síndrome do túnel do carpo, miopatias da coluna cervical (compressão da medula espinhal e/ou estreitamento do canal medular).

O depósito dos GAGs no sistema nervoso central tem sido associado com a deterioração mental, agressividade e com o comportamento hiperativo (Knoel & Tunnesten, 2000). O aumento dos ventrículos cerebrais nos pacientes com MPS II parece ser decorrente da combinação de atrofia cortical secundária à degeneração do sistema nervoso central e pela não reabsorção suficiente do líquido cérebro espinhal. Lesões de baixa intensidade na substância branca, tálamo e gânglios da base podem ser observados através da tomografia computadorizada cerebral. Na ressonância nuclear magnética do sistema nervoso central podemos encontrar: 1) sinais hiperintensos em T2 na substância branca profunda, 2) áreas de aumento e diminuição dos sinais em T1 e T2 no tálamo e gânglios da base e 3) diminuição do contraste nas substâncias cinza e branca, em T2, (Taybi, 1998).

1.2.4.9 Riscos anestésicos

Os pacientes com MPS II apresentam vários obstáculos para a realização de procedimentos que envolvam a intubação: macroglossia, impossibilidade de hiperextensão do pescoço, pescoço curto, hipertrofias de adenóides e amídalas (Semenza *et al.*, 1988). Pode existir também o estreitamento da traquéia que é outra

situação que acaba por dificultar ainda mais a entubação destes pacientes (Shih *et al.*, 2002). Algumas potenciais complicações que podem ocorrer após a entubação incluem: o desenvolvimento da instabilidade atlanto-axial e a aspiração de secreções com desenvolvimento posterior de pneumonia. A mortalidade perioperatória em pacientes com MPS pode chegar a 20%, aumentando com a idade (Schwartz *et al.*, 2001).

1.2.5 Diagnóstico laboratorial

Nas MPS os GAGs parcialmente degradados são armazenados nos lisossomos e excretados na urina em grandes quantidades. Diante de uma suspeita clínica de MPS podemos realizar primariamente exames na urina, que servem para o direcionamento da investigação da doença (Schwartz *et al.*, 2001; Beck, 2000). Os exames iniciais que são realizados na urina podem ser classificados em quantitativos e qualitativos. Os testes quantitativos servem para medir a quantidade de GAGs excretados e os testes qualitativos (como a cromatografia ou a eletroforese) para identificar quais os GAGs aumentados. No caso da MPS II, encontramos dermatan sulfato e heparan sulfato em excesso. O diagnóstico definitivo, no entanto, é realizado através da dosagem da atividade enzimática da IDS em plasma, leucócitos ou fibroblastos.

É possível realizar diagnóstico pré-natal da deficiência de IDS através da medida da atividade enzimática em células cultivadas do líquido amniótico e nas vilosidades coriônicas. Como a atividade da IDS nas mulheres portadoras é usualmente normal (Neufeld & Muenzer, 2001), sua identificação se baseia na pesquisa da mutação previamente identificada no caso índice desta família (Rarthmann *et al.*, 1996).

1.2.6 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com as demais mucopolissacaridoses e com algumas das outras doenças lisossômicas, o que clinicamente nem sempre é possível, exigindo exames complementares e dosagens enzimáticas específicas. A

possibilidade da deficiência múltipla de sulfatases também deve ser considerada quando se encontra a deficiência de IDS, porque esta condição apresenta além da deficiência de IDS, semelhanças clínicas com as mucopolissacaridoses. Esta distinção pode ser feita pela medida da atividade de uma outra sulfatase como, por exemplo, a arilsulfatase A.

1.2.7 Tratamento

1.2.7.1 *Tratamento das complicações crônicas*

O tratamento oferecido até o momento é dirigido para as complicações da doença, baseando-se no controle dos sintomas. O acompanhamento periódico destes pacientes por uma equipe multidisciplinar é fundamental.

Os sintomas de hidrocefalia podem ser confundidos com a doença neurológica primária, sendo pouco freqüente a ocorrência de sintomas/sinais agudos. Alguns pacientes podem se beneficiar com a derivação ventrículo-peritoneal e o reconhecimento, bem como o tratamento precoce do aumento dos ventrículos cerebrais parece estar relacionado a um melhor prognóstico (Neufeld & Muenzer, 2001).

Reavaliações periódicas nos pacientes com MPS II por oftalmologistas mesmo na ausência de sinais e sintomas devem ser encorajadas tendo em vista o curso progressivo e crônico da doença.

O uso de tubos de ventilação pode diminuir risco de seqüelas auditivas ainda maiores nestes pacientes. Está indicada a utilização de aparelhos auditivos, tendo em vista o benefício que esta medida pode trazer (Neufeld & Muenzer, 2001).

Os problemas osteoarticulares têm grande impacto na qualidade de vida destes pacientes. A fisioterapia orientada para as dificuldades parece promover benefícios em alguns pacientes.

A síndrome do túnel do carpo é freqüente em pacientes com MPS II, mas os sintomas clínicos de parestesias e/ou dores noturnas em geral não são encontrados. Está indicada realização de rotina de eletroneuromiografia e de testes de condução

nervosa nestes pacientes, a fim de rastrear a doença (Schwartz *et al.*, 2001). O tratamento definitivo é a cirurgia e a indicação deve ser precoce para obtenção de melhores resultados.

Em pacientes adultos que desenvolvem distúrbios graves relacionados ao sono o uso de CPAP (pressão positiva contínua das vias aéreas) particularmente à noite, tem se mostrado eficaz. Em alguns casos, para a melhora da obstrução das vias aéreas, em situação de emergência, pode ser necessário realizar traqueostomia. Também é freqüente nestes pacientes a realização de adenoidectomia e/ou amigdalectomia com os objetivos de redução das alterações da tuba de Eustáquio e a desobstrução da via aérea.

Os procedimentos cirúrgicos, se necessários devem ser avaliados levando-se em conta a relação risco benefício. A fim de tentar minimizar as complicações da anestesia estes pacientes devem realizar no pré-operatório: determinação da gravidade da obstrução das vias aérea superiores, radiografias da coluna cervical (para detectar a instabilidade atlanto-axial) e uma avaliação cardiológica bem como outras avaliações que se façam necessárias devido ao comprometimento multisistêmico da doença.

O tratamento das cardiopatias deve incluir avaliações regulares para monitorização do funcionamento cardíaco através de ecocardiografias seriadas. Em geral, o tratamento é clínico e está indicada a profilaxia para endocardite bacteriana para procedimentos cirúrgicos (Dangel *et al.*, 1998).

1.2.7.2 Tratamentos em desenvolvimento

O transplante de medula óssea vem sendo realizado há mais de duas décadas para o tratamento das doenças de depósito e até o momento, no que diz respeito a MPS II ainda não está claro se ele é realmente efetivo (Shapiro *et al.*, 1995). E, embora os resultados tenham demonstrado redução na excreção urinária de GAGs, da visceromegalia e das alterações ósseas, o risco do transplante e o benefício neurológico, nem sempre observado, limitam este tipo de terapia (Neufeld & Muenzer, 2001). Em 16 crianças com MPS II que receberam o transplante de medula óssea, a

terapia foi considerada não eficaz porque elas continuaram com os sintomas da doença e com o QI abaixo de 50 (McKinnis *et al.*, 1996; Shapiro *et al.*, 1995).

Em relação aos tratamentos novos, têm sido utilizados modelos animais como camundongos e cachorros com o intuito de caracterizar melhor o padrão das mutações, da deficiência enzimática, do envolvimento de outros genes e das conseqüências patológicas da doença.

Está em desenvolvimento um protocolo de terapia de reposição enzimática com o uso da enzima recombinante produzida em laboratório e administrada periodicamente aos pacientes por via endovenosa (Muenzer, comunicação pessoal).

Protocolos pré-clínicos de terapia gênica estão sendo estabelecidos tendo esbarrado em um problema comum aos de outros protocolos: a ineficiência do vetor e a expressão transitória do gene (Neufeld & Muenzer, 2001). Acredita-se que estes obstáculos sejam superados e que esta terapia poderá vir a ser aplicada nesta doença no futuro.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- 1) Avaliar, através de estudos clínicos, laboratoriais, de imagem e eletrofisiológicos entre outros, uma amostra de pacientes brasileiros com MPS II, com vistas a contribuir para a melhor caracterização desta doença;
- 2) Avaliar um subgrupo destes pacientes, ao redor de, 12 meses após a primeira avaliação, de modo a obter informações sobre a progressão da doença;
- 3) Reunir os dados obtidos de modo a contribuir para o estabelecimento de um padrão de referência sobre as manifestações e a progressão da doença, que permita uma melhor avaliação dos resultados dos novos tratamentos que estão sendo desenvolvidos.

ARTIGOS CIENTÍFICOS

**3.1 Capítulo I. An Observational Evaluation of 20 Brazilian Patients with
Mucopolysaccharidoses Type II**

An Observational Evaluation of 20 Brazilian Patients with Mucopolysaccharidoses Type II

Pinto LLC^{1, 2}, Schwartz IVD¹, Puga AC¹, Kalakun L¹, Vieira TA¹, Brustolin S¹, Munoz MVR¹, Pacheco A¹, Barrios P^{1,3}, Piltcher S^{1,4}, Schimdt LP^{1,4}, Cigana L^{1,4}, Vedolin L^{1,5}, Marinho D^{1,6}, Esteves P^{1,6}, Boy R⁷, Valadares E⁸, Kim CA⁹, Santos ES¹⁰, Monlleo IL¹⁰, Fontes M¹⁰, Kahn E¹¹, Norato DYJ¹², Oliveira Sobrinho RP¹², Lieb J¹³, Conway AM¹³, Giugliani R^{1,2}.

1)MPS Study Group, Medical Genetics Service, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA),Porto Alegre, Brazil

2)Postgraduated Program in Genetics and Molecular Biology,UFRGS, Porto, Alegre, Brazil

3)Cardiological Service, HCPA,Porto Alegre, Brazil

4)Otorrinolaringological Service, HCPA, Porto Alegre, Brazil

5) Departamento de Neuroradiologia, Mãe de Deus Center, Porto Alegre, Brazil

6)Ophtalmological Service, HCPA ,Porto Alegre, Brazil

7)Department of Pediatrics, UERJ, Rio de Janeiro, Brazil

8)Department of Pediatrics, UFMG, Belo Horizonte, Brazil

9)Instituto da Criança, HC-FM-USP, São Paulo,Brazil

10)Department of Pediatrics, UNCISAL, Maceió ,Brazil

11)Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, UFRJ, Brazil

12)Department of Medical Genetics,UNICAMP, Campinas, Brazil

13)Transkaryotic Therapies Inc, Cambridge, MA,USA (TKT).

Key-words: glycosaminoglycans, mucopolysaccharidosis II, Hunter syndrome, lysosomal diseases, iduronate sulphatase

Manuscrito em etapa final de revisão a ser submetido para publicação no periódico *Clinical Genetics*

Abstract

A prospective observational study was conducted in 20 Brazilian MPS II male patients with mean age at evaluation of 9.4 years. The aim of this study was to characterize the natural history of this disease. All patients were evaluated through anamnesis, physical exam, echocardiogram, electrocardiogram, six-minute walk test, pulmonary function tests/polysomnography, audiometry, ophthalmological examination, developmental and IQ tests, brain and abdominal MRI, routine biochemical/hematological blood tests and urinary glycosaminoglycans. The main findings observed were: a) mean age at onset of symptomatology was 27.4 months; b) the first symptoms most frequently reported were increase in abdominal volume (5/20), and respiratory infections (5/20); c) mean age at biochemical diagnosis was 70.8 months; d) the main findings at physical exam were standing height below 2 standard deviations in 10/17 patients, head circumference above percentile 98 in 18 patients, mean weight of 30 kg, and ivory-white papules in 3 patients; e) abnormal echocardiogram in 18/19 patients (the most common finding being mitral regurgitation); f) sleep studies were abnormal in 13 patients; g) all patients who were able to perform audiometry had abnormal results (n:14); h) abnormal ophthalmological evaluation in 12 patients (the most frequent finding was choroid swelling in 8 patients); i) cognitive impairment in 14 patients; k) abnormal brain MRI in 18/19 patients (the most frequent finding was isointense and hyperintense lesions in the white matter); l) abnormal abdominal MRI in 5/19 patients (hepatomegaly in 3 and splenomegaly in another 2 patients); m) no significant correlation was found between the IDS level and the age of onset of symptoms; n) no correlation was found between urinary GAGs and mean distance walked in the 6MWT, neither between mean distance and severity of aortic lesions or the severity of obstructive sleep apnea. We concluded that MPS II patients showed a wide range of clinical presentations and that, when compared with the data found in the literature, our patients were diagnosed later and showed both a lower frequency of hepatosplenomegaly and a higher frequency of choroid swelling. We hope that our data will contribute to a better understanding of the natural history of this disease.

Introduction

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of hereditary diseases caused by the deficiency of one of the lysosomal enzymes involved in the degradation of glycosaminoglycans (GAGs). The enzymatic deficiency leads to the accumulation of GAGs in tissues and results in dysfunction of several organs. Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II/MPS II) is a genetic metabolic X-linked disease caused by iduronate sulfatase deficiency (1).

We conducted an observational study of 20 Brazilian MPS II male patients, referred from services located in many parts of the country to the Medical Genetics Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil. The present study was undertaken to: 1) evaluate cardiac, pulmonary, audiological, ophthalmological, neurological, and abdominal involvement; 2) evaluate images, physiological and laboratory results, and 3) give an overall contribution to a better understanding of the natural history of this disease.

Material and methods

This report includes data obtained from an international study of MPS II patients. The sponsor (*TKT*) agreed with publication. The data obtained at the Brazilian site were analyzed using SPSS 11.0 and NCSS 5.0. This study was approved by the local Institutional Review Board.

Twenty Brazilian male patients with MPS II were invited to participate in the study. Informed consent form was signed by their parents and/or patients themselves before the study started. In order to participate in the study, patients had to meet all inclusion criteria and could not have any of the exclusion criteria. The inclusion criteria were: 1) confirmed IDS deficiency; 2) normal activity of another sulfatase; 3) male gender, and 4) patients and/or their parents had to voluntarily sign an informed consent form. The exclusion criteria were: 1) previous specific treatment for the disease (e.g. bone marrow transplantation), and 2) patients and/or parents were unable to understand the nature and possible consequences of the study. The evaluations and

the exams performed in these patients are listed on Table 1.

The criteria used to classify the organomegaly were based on the criteria used in the International Gaucher Registry (2). To classify the neurological impairment two tests were used: Bayley Scales of Infant Development – Second Edition (BSID –II)- in children under 42 months (3) and Weschsler Preschool and Primary Scale Of Intelligence – Revised (WIPPSI –R) in children with 3-10 years (4). The intelligence test performed was Leiter-R (5).

Results

The 20 Brazilian patients belonged to 18 different families, and they were referred from three regions in Brazil: Southeast 10/20 (50%), Northeast 6/20 (30%), and South 4/20 (20%). Mean age at evaluation was 9.4 years (range: 3-26yr).

In 15 (75%) patients the physician who asked for a genetic evaluation was a pediatrician; in one patient (5%) it was an otorhinolarygologist; in one patient (5%) it was a neurologist, and in three patients (15%) it was unknown. The symptoms began on average at the age of 27.4 months (range: 6-60mo). The first symptoms/signs observed by father/mother were: increase in abdominal volume (5/20), respiratory infections (5/20), joint stiffness (4/20), delayed speech (3/20), delayed neuropsychomotor development (2/20), and small hands and feet (1/20). Mean age at biochemical diagnosis was 70.8 months (range: 36-168mo). Mean enzyme activity in plasma was 4.1 nanomoles/4h/mL (range: 1.1-10.0; normal range: 110-370). The delay in diagnosis after the onset of symptoms ranged from 12 to 120 months.

Not all evaluations could be carried out in all patients, for some did not cooperate (Table 1). Measurement of standing height of the 17 patients (in 3 patient this could not be performed) indicated that 10 patients were below 2 standard deviations (SD) (mean age: 12.4yr). Weight was also below 2 SD in 6 patients (mean age: 13.6yr) and above 2 SD in other six patients (mean age: 5.3yr). Mean weight at this evaluation was 30 Kg (medium: 27 kg). Head circumference was above percentile 98 in eighteen patients and normal in the other two patients (ages 4 and 5yr). Figures 1, 2 and 3 show, respectively, deviation of weight, height, and head circumference from

their percentiles. The curves used to analyze height and weights per age were obtained from the National Center of Health Statistics (NCHS) (6). Nelhaus' curve was used to relate age to head circumference (7). All patients had at least one of the typical features of MPS disorders: coarse facies, prominent forehead, macroglossia, short stature, joint stiffness, and claw hands. Three patients showed ivory-white papules and nodules, and an extensive Mongolic spot was observed in one patient.

No symptoms of heart disease were reported or observed in 11 patients. However, in 18/19 patients an abnormal cardiac result was observed at the echocardiogram (one patient did not make this evaluation). Mitral regurgitation was found in 16/19 patients (Table 2). Ten patients had normal findings in electrocardiogram (Table 3). Combined mitral and aortic regurgitation was present in 14 patients. One patient had an abnormal ejection fraction (32%; normal value >52%). Two patients started taking medication after these evaluations.

Thirteen patients performed the 6MWT on two different days. The mean distance walked on the first day was 289m (134-409m) and on the second day, 315m (165-433m). A significant increase in mean distance was found between the two days of the 6MWT ($p < 0.05$). Spirometry was adequately completed by 5/20 patients, and all of the patients showed decreased forced vital capacity (FVC), which ranged from 41.7 to 55.6% of the expected. An abnormal result was seen in the polysomnography 65% (13/20) of the patients (Table 4), and the most common finding was a mild obstructive sleep apnea, observed in seven patients. Continuous positive airway pressure (CPAP) was started in two patients. No correlation was found between urinary GAGs and the mean distance walked in the 6MWT ($p > 0.05$).

The audiometry performed in 14 patients showed that all had at least one degree of impairment: three mild-moderate; two moderate-severe; two severe; four severe-deep, and one deep. In one patient, audiometry was inconclusive. In another, it was impossible to classify the degree of impairment. The bone air conductive test could not be performed.

An ophthalmological evaluation was performed through a clinical exam and an ocular echography. In 12/15 patients, an ocular lesion was found, and in 4/4 patients

intraocular pressure was normal. One patient had peripheral bilateral storage. Choroid swelling was found in 8/10 patients. Other findings were: rarefaction of retinal pigment epithelium in 3/18 patients; mild retinal excavation in 2/18; papilledema in 1/18, and bilateral optic nerve atrophy in 1/18. One patient had convergent squint in the right eye. None of them was blind, but in 3/4 an impairment of visual activity was observed. Hydrocephalus was found in the two patients: one that had papilledema, and the other that had squint.

Delayed development of milestones was reported in 8 cases (mean age 5yr). A degree of neurological impairment was observed after psychological tests were performed in 14/20 patients. Speech delay, loss of toilet training, and loss of ability to walk was reported in these 14 patients. One patient aged 5 had a development test in the normal range. The other 5/20 patients had normal IQ test: 75, 80, 80, 112, and 116. All patients with normal intelligence were older than 5 (mean age: 15.7yr).

Fifteen patients had to undergo general anesthesia in order to undergo neuroimaging studies, for they were not collaborative. Isointense and hyperintense lesions in the white matter were the most frequent findings on MRI (18/19 patients). One patient did not undergo these studies. Hydrocephalus was found in 11 patients. A cognitive deficit was observed in eight of the patients with hydrocephalus. One patient had already a ventricular peritoneal shunt. Hepatomegaly was not a frequent finding at MRI and was detected in only 3/19 patients; another 2/19 had only splenomegaly. Mean hepatic volume was 752.7cm³, and mean spleen volume was 409.4cm³. The two patients with splenomegaly were 10 and 11 years old, and one of the two had neurological impairment.

Samples of urine and blood were obtained from all patients and 14 patients performed all laboratory tests. The most striking laboratory findings were increased LDH in 12/14 patients; AST in 6/20; ALT in 6/20; alkaline phosphatase in 6/20; cholesterol in 2/19; glucose in 1/20; hemoconcentration in 3/18, and low platelet count in 3/18. None of the patients had anemia. The result of gamma-glutamyltransferase (GGT) was abnormal in 2 patients. Levels of urinary GAGs were, on average, 5 times higher than normal values (ranges: 17.0-158 mg/mmolcreat). Mean iduronate sulphatase

activity in plasma was 4.1. nmol/4h/mL (range: 1.1-10.0; normal range 110-370). No significant correlation was found between IDS level and age of onset of symptoms ($p > 0.05$).

Discussion

The mean age at this evaluation was 9.4yr, which suggests that MPS II has mainly pediatric manifestations. Another observation that is in accordance with this finding is that, in 15 cases, the physicians who referred patients to a specialized evaluation were pediatricians. In our sample, the most frequently reported first signs were increase in abdominal volume (5/20) and respiratory infections (5/20), what differs from the report of Colville and Bax (8), who referred hearing problems and delayed development as first signs of the disease. Age at diagnosis depends on the mode of presentation, but some authors suggest an average of 3.4 to 4.2 years (9,8). In our sample, mean age at diagnosis was 5.9 years, which is higher than what reported in previous studies (9,8). Possible explanations for these findings in our sample are: a lack of awareness about the disease and less access to diagnostic tests. In order to diagnose a rare disease one needs to have a high index of suspicion (9) and access to diagnostic tools.

At physical exam, our patients showed classical clinical pictures (1). The “plebby” skin reported in three of our patients is characteristic of this disease (10). Although these lesions are not usually associated with severity of the disease (11), all three patients who presented these lesions had neurological disease. These lesions can be the first sign of Hunter syndrome (12). The extensive Mongolian spot, observed in one of our patients, has already been observed in Hunter syndrome as well as in other lysosomal disorders; nevertheless, the association between Hunter syndrome and Mongolian spots has not been well understood yet (13).

Most patients were macrocephalic, and macrocephaly was observed as early as at the age of 3. In the severe form, by the age of eight, the height of most patients is below the third percentile (14). In our sample, four patients with neurological impairment and short stature were below the third percentile. All patients aged 10 or up (7/19) were under the median for their heights. The seven heavier patients were under

7 years old (mean age 5.3yr), except one who was 22. Mental impairment was observed in six of these heavier patients, and their percentiles were in accordance with previous reports (14).

Abnormal findings at echocardiogram are common and occur in up to 91% of patients with MPS II (15). As previously reported by Rigante and Segni (16), most of our patients did not present related signs/symptoms at clinical evaluation. The most common lesions in MPS II are mitral regurgitation or stenosis and aortic regurgitation (17, 18, 19). In accordance with these reports, the most common affected valve in our sample was the mitral valve (16 cases), and the second most common was the aortic valve (12 cases). In none of the patients mitral regurgitation was severe, but 16.6% (2/12) had severe regurgitation in aortic valves. Six of the nine patients that had an abnormal clinical exam had the most severe lesions. Thus, our data also suggest that a complete heart investigation should be performed routinely in every patient with MPS, as pointed out by Dangel (19), even when the clinical exam is normal.

The most important ocular findings in MPS II patients described in the literature are dysfunction of retina and papilledema, since the cornea is not usually involved in this type of MPS (1). However, in our sample, the most common abnormality found was choroid swelling. We should point out that choroid swelling is diagnosed through ocular echography, i.e., a kind of evaluation that is not routinely conducted in these patients. In accordance with the literature, the second most frequent ocular structure affected is the retina. The only patient who had papilledema also had hydrocephaly. Collins *et al.*(20) suggest that patients with optic nerve head swelling should be carefully evaluated for evidence of increased intra-cranial pressure. As ocular findings are not always associated with symptoms, this evaluation should be carried out routinely.

Polysomnography results show that sleep disturbance is common among MPS II patients. Severity ranged from mild to severe, and the most common finding was mild obstructive sleep apnea (Table 4). Polysomnography studies need to be performed because this is the best way to diagnose this condition (21). We did not find an association between mental impairment and the degree of apnea. The diagnosis of apnea/hypopnea is very important because of the use of CPAP, which can improve

patients' quality of life. Unfortunately, other exams, such as spirometry, were not so informative, since they require cooperation on the part of patients. All patients who performed this exam (5/20) in our sample showed some degree of impairment. Yoskovitch *et al.* (22) proposed that accumulation of GAGs in airway and CNS is related to respiratory symptoms.

The 6MWT can be part of the evaluation of the cardiopulmonary disease (23). This test evaluates the responses of multiple organs and systems and can demonstrate functional capacity (24). We found a significant increase in the mean the distance walked on the second day of the 6MWT ($p < 0.05$), which probably reflects better adaptation of the patients to the procedure. We did not find the correlation between GAGs in the urine and the distance walked in the 6MWT that Swiedler *et al.* (25) found, perhaps due to our small sample size (Figure 4). We also did not find a correlation between the 6MWT test and the severity of the lesions in the aortic valve. Another correlation that we did not find was between 6MWT and the degree of sleep apnea. Further studies with larger samples should be conducted to test these possible correlations.

As previously reported (14), behavioral problems were the main obstacle to the obtainment of a reliable score at these tests in the 14 patients who were classified as having mental impairment. Of these 14 patients, who had neurological impairment (identified by the psychological tests), eight had neurological regression, which became clear by the age of 5 (range: 4-7yr), i.e., earlier than previous reports which show a mean of 8 years for the onset of regression (14). The other six patients who had neurological impairment had no history of regression, but these patients may be too young (mean age 4.9yr) and could still have loss of neurological skills. Hunter syndrome can be classified in two forms, depending on the presence or absence of mental impairment: the severe and mild forms (26, 27). According to this classification, 14 patients of our sample probably have the severe form.

To perform the MRI, 15/19 patients were submitted to general anesthesia because they did not cooperate. Because of the difficulty to intubate MPS patients, this procedure was done with laryngeal mask. None of the patients had problems with the

anesthesia. Alterations in white matter (WM) are frequently observed in patients with MPS, and correlation between their presence and mental retardation was already been reported (28, 29). These lesions were the most frequent finding in our study (18/19), and some neurological impairment was observed in 14 of these patients. We found hydrocephalus in 11 patients, which is another finding described in previous reports (30). Among patients with hydrocephalus, the most frequent clinical manifestation found was cognitive deficit.

Hearing loss was observed in 100% of our patients, as all the 13 patients who performed this exam showed some degree of hearing impairment. The true incidence of hearing deficit in MPS II is unknown and ranges from 28% to 100%, according to different reports (31, 32). Seven patients had history of use of ear tubes, and three were using hearing aids. The progressive nature of the hearing loss shows that these patients need to be followed continuously. The use of hearing aids does not prevent the continuous hearing loss, but needs to be stimulated, as it improves patients' quality of life. In our sample, it was not possible to identify the type of deafness. However, in MPS II, it is known to be mixed, conductive or neurosensory (14). Due to neurological impairment, audiometry gives limited information in these cases.

The presence of liver and/or spleen increased volume is one of the features of this disease (33). There is no criterion to measure adequately the visceromegaly in these patients. This is an important issue because patients are heavier and/or shorter than the normal children/adults at the same age. We classified organomegaly based on formulas that include weight, and these formulas were also used in other patients with storage lysosomal disorders (2). We did not find any patient with simultaneous hepatic and spleen enlargement, although we had few patients with only splenomegaly or only hepatomegaly. A striking finding in our sample was the low frequency of visceromegaly. These surprising findings may be related to the difficulty in defining reference values.

We believe that the high levels of AST, ALT, GGT, AP, and LDH found in some of our patients are mainly due to liver disease (34), although their occurrence was not found to be associated to the occurrence of hepatomegaly. Hypercholesterolemia was found in two siblings and is probably not related to MPS II. Three patients also showed

mild thrombocytopenia (range 113,000 – 143,000; normal range: 150,000-400,000), and this finding was associated to splenomegaly only in one of the patients. High levels of Hematocrit and Hemoglobin were found in three patients, and these high levels were not associated with the presence of obstructive sleep apnea or heart disease. The present data should be confirmed by other studies due to the relatively small sample of patients we analyzed.

We did not find any correlation between the level of IDS and the age at onset of symptoms. This may be due to the sample size, or perhaps this correlation does not exist at all.

In conclusion, our findings suggest that MPS II patients should be carefully followed and assessed throughout their lives, and that new clinical observational studies should be conducted in order to confirm the high frequency of choroid swelling and increased LDH, and the low frequency of hepatosplenomegaly. Although our study did not find a correlation between the 6MWT and GAGs in the urine, we think that it is important to find a biomarker related to severity in order to better follow this disease. Moreover, ways to improve physicians' awareness about the disease and to facilitate access to diagnostic tests should be developed to provide these patients with an earlier diagnosis, which will be especially important as therapeutic tools are developed.

ACKNOWLEDGEMENTS

This report is part of an international study coordinated and sponsored by Transkaryotic Therapies (TKT). We would like to thank CAPES for supporting the fellowship of LLCP.

REFERENCES

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: The metabolic and molecular basis of inherited disease, 8a edn (Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Volgesltein B, eds). New York: McGraw-Hill 2001:p3421-p3452.
2. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS and Zimran A (2002) 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* 113:112-119.
3. Black MM and Matula K. Essentials of Bayley Scales of Infant Development Assessment. Dec 1999 p1-162
4. Weschler D. WPPSI-R Wechsler preschool and primary scale of intelligence (revised). San Antonio; The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich 1989
5. Roid GH and Miller LJ. A totally non-verbal intelligence & cognitive abilities test. Stoelting, 2000.
6. Hami PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center of health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979: 32:607-629.
7. Nelhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: practical composite international and interracial graphs. *Pediatr* 1968: 41: 106-114.
8. Colville GA and Max MA. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. *Child: care, health and development* (1) 1996:31-36.
9. Wraith JE, Rogers JG, Danks DM. The mucopolysaccharidoses. *Aust. Paediatr. J.* 1987 23,329-334.
10. Demitsu T, Kakurait M, Okubo Y, Shibayama C, Kikuchi Y, Mori Y, Sukegawa K and Mizuguchi M. Skin eruption as the presenting sign of Hunter syndrome IIB. *Clin Exp Dermatol* 1999: 24(3): 179-182.
11. Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr* 1986; 33:269-302.
12. Sapadin AN and Friedmann IL. Extensive Mongolian spots associated with Hunter syndrome. *Journal of American Academy of Dermatology* 1998: 39(6) 1013-1015.
13. Ochiai T, Ito K, Okada T, Chin M, Shichino H, Mugishima H. Significance of extensive Mongolian spots in Hunter's syndrome. *British Journal Dermatology* 2003: 148:1173-178.
14. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Development Medicine & Child Neurology* 1983: 481-489.
15. Young ID, Harper PS Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases *Arch of Disease in Childhood* 1982 57 828-836.
16. Rigante D and Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology* 2002: 98:18-20.

17. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders – clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr* 1998; 157:534-538.
18. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Bekne I, Jungst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr* 1995; 154:98-101.
19. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr* 2002; 91(7): 799-804.
20. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology* 1990; Nov, 97(11):1445-9.
21. Leighton SEJ, Papsin B, Vedolli A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2001; 58 12-138.
22. Yoskovitch A, Tewfik TL, Brouillette RT, Schloss MD, Kaloustian VMD. Acute airway obstruction in Hunter syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1998; 44 273-278.
23. 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(1) 256-270.
24. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am Respir Crit Care Med* 2002; 166 111-117
25. Swiedler SJ, Beck M, Babouj M, Giugliani R, Schwartz I, Hamartz P, Wraith JE, Roberts J, Ketteridge D, Hopwood JJ, Guffon N, Miranda CS, Teles EL, Cheri Piscia-Nichols. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). *Am J Med Genetic A*. Feb 2 2005 (Epub ahead of print)
26. Young ID, Harper PS, Archer IM and Newcombe RG. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. Clinical heterogeneity. *J Med Gen* 1982a; 19: 401-408.
27. Young ID, Harper PS, Newcombe RG and Archer IM. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome – 2 differences between the mild and severe forms. *J Med Gen* 1982b; 19: 408-411.
28. Gabrielh O, Petroni V, Burattini I, Bruni S, Popolizio T, Scarabino T and Coppa GV. Clinical-neuroradiological correlation in patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr* 2002; 91:supl 439 147.
29. Gabrielh O, Polonara G, Regnicolo L, Petroni V, Scarabino T and Coppa GV, Salvolini U. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidosis. *American Journal of Medical Genetics* 2004; 125 A 224-231
30. Watts RWE, Spellacy E, Kendall BE, du Boulay G, Dorothy A Gibbs. Computed Tomography Studies on Patients with Mucopolysaccharidoses. *Neurodiology* 1981 21;9-23

31. Whitley CB. The mucopolysaccharidoses. In: Peter Beighton, ed. Mc Kusick' s heritable Disorders of Connective Tissue, 5th ed. Mosby St Louis, 1993: 367-418.
32. Motamed M, Thorne S, Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2000: 53 121-124
33. Schwartz IVD, Matte US, Leistner S and Giugliani R Mucopolissacaridoses. In: Carakushansky G, ed. Doenças genéticas em pediatria, 1^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001: 180-184.
34. Wallace J. Interpretation of Diagnostic Tests. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000, 1026 pp.

Table 1. Evaluations and exams performed in this study.

	Number of patients evaluated (n:20)
Anamnesis	20
Physical exam	20
Urinary GAGs	20
Laboratory	20
Electrocardiogram and Echocardiogram	19
6WMT	
1st day	16
2 st day	13
Polysomnography	20
Spirometry	5
MRI	
Abdominal	19
Cerebral	19
Ophthalmological evaluation	15
QI/development**	20
Audiometry	13

*AST, ALT, alkaline phosphatase, GGT, LDG, glucose, cholesterol, hematocrit, hemoglobin and platelet

** Bayley Scales of Infant Development – Second Edition (BSID –II) – in children under 42 months; Weschsler Preschool and Primary Scale Of Intelligence – Revised (WIPPSI –R) in children aged 3-10 yr and Leiter-R in adults.

Table 2. EKG findings in the MPS II patients.

Findings	Number of lesions
Sinus arrhythmia	3
Left atrial ventricular enlargement	3
Right ventricular conduction delay	1
Left ventricular hypertrophy	1
Nonspecific ST and T wave abnormality	1
Sinus tachycardia	1
Left posterior fascicular block	1
Moderate right axis deviation	1
Incomplete right bundle branch block	1
Moderate left axis deviation	1
Normal	10

One patient did not undergo this exam

Table 3. ECHO results in MPS II patients (N=19).

Results	Number of lesions (total of 48)
Mitral regurgitation	15
Aortic regurgitation	12
Aortic stenosis	4
Aortic thickening	3
Tricuspid regurgitation	2
Mitral thickening	2
Pulmonary regurgitation	1
Left ventricular hypertrophy and/or interventricular Septal thickening	5
Left ventricular dilatation	3
Pericardium effusion	1
Normal	1

Table 4. Results of polysomnography 20 MPS II patients.

Polysomnography	Results
Normal	4/20 (20%)
Severe Obstructive Sleep Apnea	3/20 (15%)
Moderate Obstructive Sleep Apnea	3/20 (15%)
Mild Obstructive Sleep Apnea	7/20 (35%)
Inconclusive	3/20 (15%)

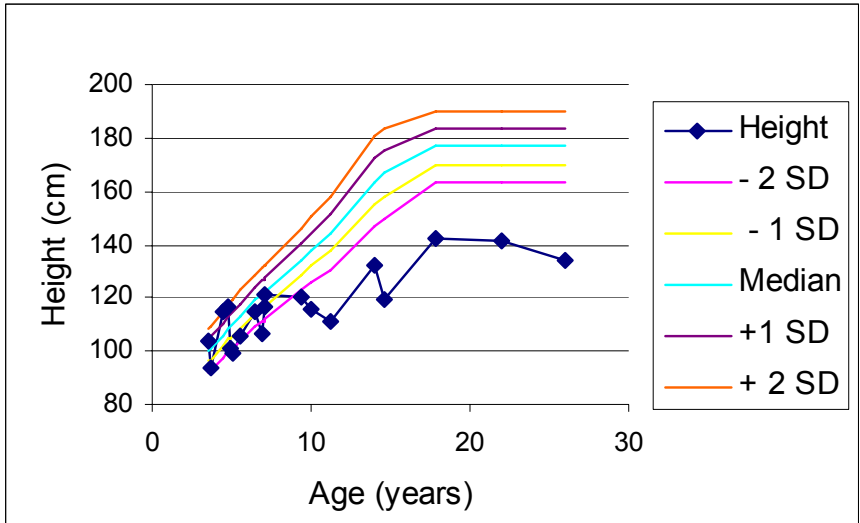


Figure 1. Age related to standing height of MPS II patients (n:17).

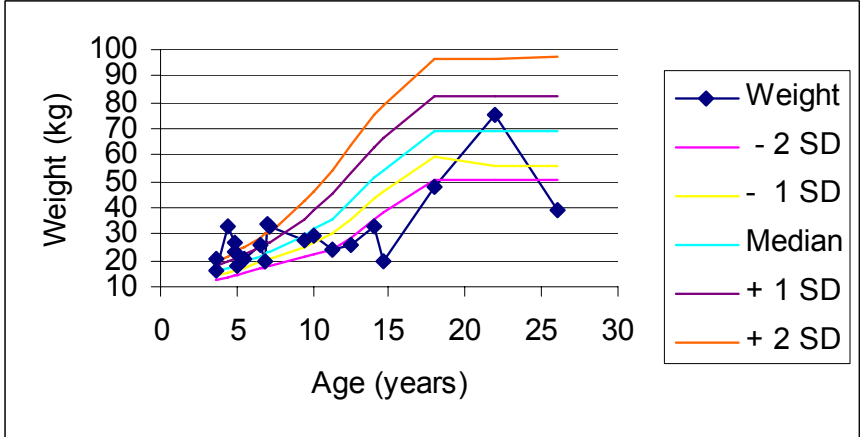


Figure2. Mucopolysaccharidosis type II: comparison between weight and age related in standard deviations (n:20).

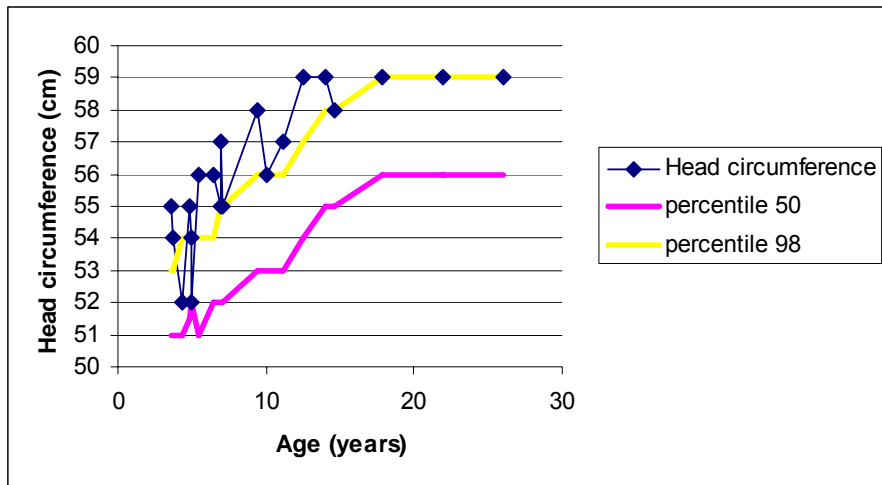


Figure 3. Mucopolysaccharidosis type II: comparison between head circumference and age related in standard deviations in percentile 50 and 98.

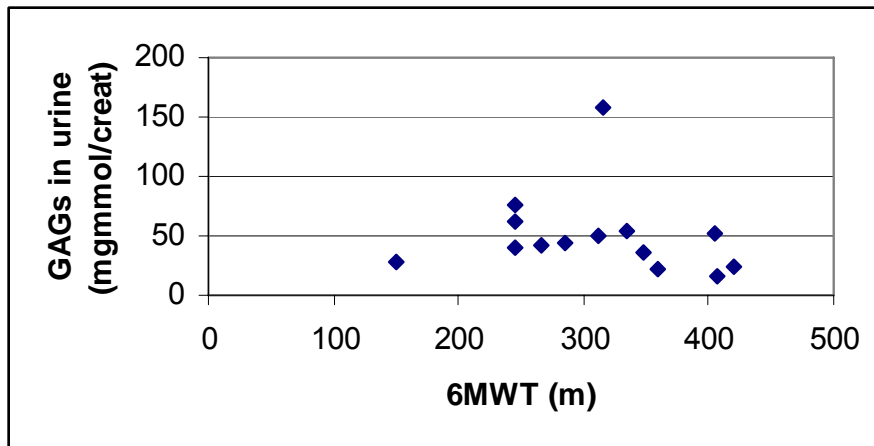


Figure 4. Mucopolysaccharidosis type II: comparison between mean distances walked in 6MWT and GAGs in urine.

FIGURE LEGENDS:

Figure 1. Age related to standing height of MPS II patients (n:19).

Figure 2. Mucopolysaccharidosis type II: comparison between weight and age in standard deviations (n:20).

Figure 3. Mucopolysaccharidosis type II: comparison between head circumference and age in standard deviations in percentiles 50 and 98.

Figure 4. Mucopolysaccharidosis type II: comparison between mean distances walked in 6MWT and GAGs in urine.

3.2 Capítulo II. A prospective evaluation of 11 Brazilian patients with Hunter Syndrome

A prospective evaluation of 11 Brazilian patients with Hunter syndrome

Pinto LLC^{1,2}, Schwartz IVD¹, Puga AC¹, Kalakun L¹, Vieira TA¹, Brustolin S¹, Munoz MVR¹, Barrios P^{1,3}, Piltcher S^{1,4}, Schimdt LP^{1,4}, Cigana L^{1,4}, Vedolin L^{1,5}, Boy R⁶, Kim CA⁷, Santos ES⁸, Monlleo IL⁸, Fontes M⁸, Kahn E⁹, Norato DYJ¹⁰, Oliveira Sobrinho RP¹⁰, Lieb J¹¹, Conway AM¹¹, Giugliani R^{1,2}.

- 1) MPS Study Group, Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil
- 2) Department of Genetics and Molecular Biology, UFRGS, Porto Alegre, Brazil
- 3) Cardiology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil
- 4) Otorhynolaringological Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil
- 5) Departamento de Neuroradiologia, Mãe de Deus Center, Porto Alegre, Brazil
- 6) Department of Pediatrics, UERJ, Rio de Janeiro, Brazil
- 7) Child's Institute, HC-FM-USP, São Paulo, Brazil
- 8) Department of Pediatrics, UNCISAL, Maceió, Brazil
- 9) Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, UERJ, Brazil
- 10) Department of Medical Genetics, UNICAMP, Campinas, Brazil
- 11) Transkaryotic Therapies Inc, Cambridge, MA, USA (TKT)

Keywords: glycosaminoglycans, mucopolysaccharidosis II, Hunter syndrome, iduronate sulphatase, lysosomal disease

Running title: longitudinal evaluation of MPS II patients

Manuscrito em etapa final de revisão a ser submetido para publicação do periódico
Jornal de Pediatria

Abstract

Introduction: The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of hereditary disorders caused by a deficiency of lysosomal enzymes responsible for a specific step of the catabolism of glycosaminoglycans (GAGs). Hunter syndrome (MPS II) is inherited as an X-linked trait and is caused by deficiency of the enzyme iduronate sulphatase. The aim of this study was to evaluate the progression of this disease in a 12-month interval.

Methodology: In this study, 11 Brazilian MPS II male patients were prospectively followed (at baseline and after one year) at the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Patients were evaluated at both visits through anamnesis, physical exam, abdominal MRI, echocardiogram (ECHO), the six-minute walk test (6MWT), pulmonary function tests, audiometry, routine biochemical blood tests, and urinary glycosaminoglycans (GAGs).

Results: During the period evaluated: 1. Three patients declined their percentiles in standing height; 2. One patient developed ivory-white papules; 3. Two patients increased the number of heart lesions, and one patient showed worsening of his fraction ejection; 4. No significant statistical difference was found in the mean distance walked in the 6MWT comparing the two visits; 5. A significant increase in spleen volume was observed, but not in the liver volume, comparing the two visits ($p < 0.05$); 6. A significant increase in the levels of GGT was observed between baseline and the 12-month visit ($p < 0.05$); 7. No statistically significant difference was found in levels of the urinary GAGs comparing the two visits.

Discussion: Our data suggest that the main clinical manifestations that worsened in the one year follow-up were heart disease and spleen volume. Concerning laboratory findings, a significant increase in GGT levels was noticeable. This study calls attention to the progressive nature of Hunter disease, which should be taken into account on the programs developed for this condition.

Introduction

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of hereditary diseases caused by a deficiency of lysosomal enzymes responsible for a specific step in the degradation of glycosaminoglycans (GAGs). Hunter syndrome (MPS II) is inherited as an X-linked trait and is caused by deficiency of the enzyme iduronate sulphatase (IDS) (1). This is the first prospective study to be carried out with MPS II patients in Brazil.

The aim of this study was to evaluate the progression of MPS II disease in a period of one year. Patients were evaluated at two moments: baseline and the 12-month visit.

Material and methods

In this study, eleven Brazilian MPS II male patients, referred from several services throughout the country, were prospectively evaluated at the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. This study was approved by the local Institutional Review Board. Informed consent was signed by patients and/or their parents at baseline visit before the study started.

At baseline and after one year (on average 13 months later), patients were submitted to anamnesis, physical exam, abdominal MRI, echocardiogram (ECHO), six-minute walk test (6MWT), pulmonary function tests, audiometry, routine biochemical blood tests, and analysis of urinary GAGs. The 6MWT was performed twice, on two different days, in both visits. Head circumference percentiles were calculated using Nelhaus's curve (2). Curves from the National Center of Health Statistics (NCHS) were used to calculate height and weight percentiles (3). The formula based on Gaucher International Registry was used to establish liver and spleen volumes (4). The sponsor (*TKT*) agreed with publication.

The data obtained were analyzed using SPSS 11.0 and NCSS 5.0.

Results

Not all patients were able to perform all evaluations. The main reasons for this were behavioral problems and neurological disease (e.g., some patients used wheelchairs). Patients were referred from services located in Brazilian regions

distributed as follows: Southeast 4/11 (36.4%), Northeast 4/11 (36.4%), and South 3/11 (27.2%). Mean level of IDS activity at diagnosis was 4.4 nanomoles/4h/mL (medium 4.9 / ranges 2.0-8.1). Some type of neurological impairment was found in 10/11 patients.

The comparisons between the findings observed in the two visits are found in Table 1. GGT and spleen volume showed a significant increase between the two visits ($p < 0.05$). The comparison between the other variables was not statistically significant.

Discussion

Patients came from the three most populated and developed regions in Brazil (the Northeast, Southeast, and South), and each region was represented by almost the same number of patients.

MPS II patients can be classified as having the severe and mild forms, according to the presence/absence of intellectual deterioration (5). This sample was predominantly composed of younger patients (8 patients were seven years of age, or less), and most of them had neurological impairment.

It is well-known that one of the features of this disease is short stature. It is found in the literature that patients with the severe form start to decline in height after the age of 4, and most patients fall to the third percentile before the age of 8 (6). Four patients with neurological impairment showed a decline in their percentiles in standing height during the year of observation (ages ranged from 4 to 7); this finding is in accordance with previous reports. On the other hand, the children with the mild form tend to grow normally until the age of 8, but at around 12 already have short stature (7). Only one patient with normal intelligence was older than 12 and had short stature since the baseline visit. Macrocephaly is another very common finding in these patients, and in the severe form it is usually observed from the age of two (6). Head circumference percentiles did not change during this one-year period and all of them were still macrocephalic. The hallmark of the disease is the presence of ivory-white papules, i.e. a finding not well understood. This lesion often appears before the age of ten and disappears spontaneously (8). In accordance to this, all patients in our sample who had these lesions were 10 years old or less. Three patients had had the lesions since

baseline, and in one patient this was a new feature. Although these lesions appeared in our patients with the severe form, this finding was not associated with the severity of the disease (9).

Heart disease is very common in MPS II patients, and the most frequent lesions were in mitral and aortic valves (10, 11). During the follow-up period, two patients increased their number of heart lesions. However, the worsening of heart disease was observed mainly four patients who showed increase in their left ventricle. One patient showed worsening of ejection fraction. These findings are important because 1) the worsening of the echocardiogram is not observed at the clinical assessment and 2) cardiac involvement is one of the most common causes of death (10, 12). These results indicate that cardiological assessments with echocardiogram must be performed in these patients at least once a year as part of their routine assessment, as previously pointed out (13).

All four patients who had previously performed spirometry showed decrease in forced vital capacity, but the only patient who performed spirometry at baseline did not show worsening of his pulmonary status. The 6MWT is part of the evaluation of cardiopulmonary disease, since it provides systemic responses to functional capacity (14, 15). No statistically significant difference was observed between mean distance in the 6MWT at baseline and at the 12-month visit in the same patients (n:7). The interpretation of these results in these patients is difficult due to the following main problems: 1) our sample was small; 2) the degree of neurological impairment can influence the distance walked, and 3) there are no parameters in the literature that could be used for comparison.

All patients who were able to perform the audiometry had a degree of hearing loss (7/11), and all of them already had hearing loss at baseline. This finding is in accordance with previous reports that state that hearing loss is probably universal in the MPS II disease (9).

Three patients showed a significant increase in spleen volume from baseline to the 12-month visit. Surprisingly, none of them had hepatomegaly. As the criterion to define the final organ volume was based on weight, this could pose a bias to this result.

Regarding laboratory tests, only GGT levels showed an increase between the two evaluations. This finding could indicate that our sample size was too small or that these patients had a progression in their hepatic disease (16). Otherwise, the hepatic damage demonstrated by the increased GGT could be due to attributed acute illness, with the episode showing no correlation with the progression of the disease. Further studies are needed to clarify this situation.

MPS II has a characteristic but nonspecific increase in the excretion of GAGs in urine. The deficiency of iduronate sulphatase leads to the excretion of large amounts of heparan sulphate and dermatan sulphate. As the urinary GAGs/creatinine ratio is affected by the level of creatinine in the urine, results were calculated with the normal values of creatinine per age. As the level of GAGs excretion decreases with age, this lack of difference may be due to the short interval between exams. Moreover, we do not know if these patients have a pattern that changes with age similar to healthy individuals, whose urinary GAGs per grams of creatinine excretion ratio decrease until the age of sixteen (17).

In conclusion, our findings show that the cardiovascular system was most affected, showing an important disease progression throughout the follow-up year. Cardiological assessment with echocardiogram must be performed in these patients at least once a year as part of their routine evaluation. The finding showing that the spleen volume was more affected than the liver volume needs to be further studied. The significant increase in GGT levels during this one year indicates the progression of hepatic disease, at least in some of the patients and their clinical implications. These patients should be followed-up in order to confirm some results and to obtain more information on the natural history of this disease. This study calls attention to the progressive nature of Hunter disease, which should be taken into account in the evaluation of future treatment protocols for this condition.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study is part of an international and multicenter protocol coordinated and sponsored by Transkaryotic Therapies (TKT). We would like to thank CAPES for supporting the fellowship of LLCP.

REFERENCES

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: The metabolic and molecular basis of inherited disease, 8th ed. (Scriver CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Volgesltein B, eds). New York: McGraw-Hill 2001:p3421-p3452.
2. Nelhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: practical composite international and interracial graphs. *Pediatr* 1968; 41: 106-114.
3. Hami PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center of Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:607-629.
4. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS and Zimran A (2002) 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* 113:112-119.
5. Young ID, Harper PS, Archer IM and Newcombe RG A clinical and genetic study of Hunter's syndrome – Clinical heterogeneity. *J Med Gen* 1982a; 19: 401-407.
6. Young ID, Harper PS The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Development Medicine & Child Neurology* 1983; 481-489.
7. Young ID, Harper PS (1982) Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases *Arch of Disease in Childhood* 57 828-836
8. Demitsu T, Kakurait M, Okubo Y, Shibayama C, Kikuchi Y, Mori Y, Sukegawa K and Mizuguchi M. Skin eruption as the presenting sign of Hunter syndrome IIB. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24(3): 179-182.
9. Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr* 1986; 33:269-302.
10. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders – clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr* 1998; 157:534-538.
11. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Bekne I, Jungst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr* 1995; 154:98-101. Dangel JH Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharidoses storage diseases and related disorders – clinical and echocardiographic finding in 64 patients *Eur J Pediatr* 1988; 157:534-538.
12. Whitley CB. The mucopolysaccharidoses. In: Peter Beighton, ed. *Mc Kusick's heritable Disorders of Connective Tissue*, 5th ed. Mosby St Louis, 1993: 367-418.
13. Rigante D and Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology* 2002; 98:18-20.

14. 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(1) Jan 256-270.
15. ATS Committee on proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function laboratories. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am Respir Cri Care Med* 2002; 166 111-117.
16. Wallace J. Interpretation of Diagnostic Tests. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000, 1026pp.
17. Gallegos-Arreola MP, Machorro-Lazo MV, Flores-Martinez SE, Zuniga-Gonzalez, Figueira LE, Gonzalez-Noriega A, Sanchez-Corona J (2000) Urinary Glycosaminoglycan excretion in healthy subjects and in patients with mucopolysaccharidoses. *Arch Med Research* 31: 505-510.

Table 1. Results from exams at baseline and the 12-month visit.

	Baseline (n:11)	12 month-visit (n:11)
Echocardiogram	10/11	11/11
Valvar disease		
- mitral	8	8
- pulmonary	6	6
- tricuspid	1	2
- pulmonary	0	0
Em umber of affected valves		
- 0	1/10	1/11
- 1	0/10	0/11
- 2	8/10	8/11
- 3	1/10	2/11
- 4	0/10	0/11
Left ventricle enlargement	2/10	4/11
6MWT (n)	6/11	6/11
- mean distance 1st day (m)	308.3 (216-353)	349.0 (281-462)
- mean distance 2st day (m)	336.5 (240-458)	334.5 (247-424)
Spirometry	1/11	3/11
- moderate restrictive disorder	1	2
- severe restrictive disorder	0	1
Audiometry	7/11	7/11
- hearing loss	7/7	7/7
MRI (cm3)	7/11	7/11
- mean liver volume	598 (391-721)	615 (512-704)
- hepatomegaly	0/7	0/7
- mean spleen volume	173 (77-357)	269 (124-528)
- splenomegaly *	1/7	4/7
Urinary GAGs	10/11	10/11
- mean times higher **	5.4	7.4
Laboratory abnormalities		
- LDH	8/9	6/9
- AST	4/11	4/11
- ALT	2/11	4/11
- cholesterol	2/11	2/11
- GGT*	0/11	4/11
- Glucose	3/11	2/11
- Alkaline fosfatase activity	1/11	0/11

*p<0.05

** mean times higher from the upper normal limits

Table 2. Results from physical exam at baseline and at the 12-month visit.

	Baseline (n:11)	12 month-visit (n:11)
Mean age (yr)	7.3 (11/11)	8.4 (11/11)
range	3.6-14.6	4.8-15.10
medium	6.5	7.4
Mean weight (kg)	24.5 (11/11)	25.4 (11/11)
range	16-34	17-34
medium	24	24
Mean macrocephaly (cm)	55.5 (11/11)	56.0 (11/11)
range	52-59	53-59
medium	55	56
Mean height (cm)	110 (10/11)	112 (9/11)
range	94-119	99-119
+ 2SD	3/10	4/9
- 1 SD	4/10	2/9
medium	0/10	1/9
+ 1 SD	1/10	2/9
+ 2 SD	2/10	0/9
Mongolic spots	1/11	1/9
Ivory-white papules	3/11	4/11

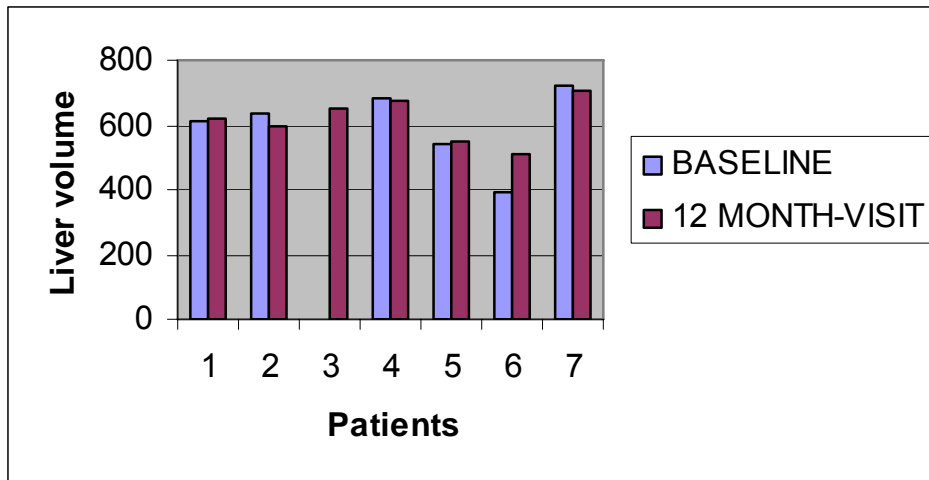


Figure1. Comparison between liver volume at both visits.

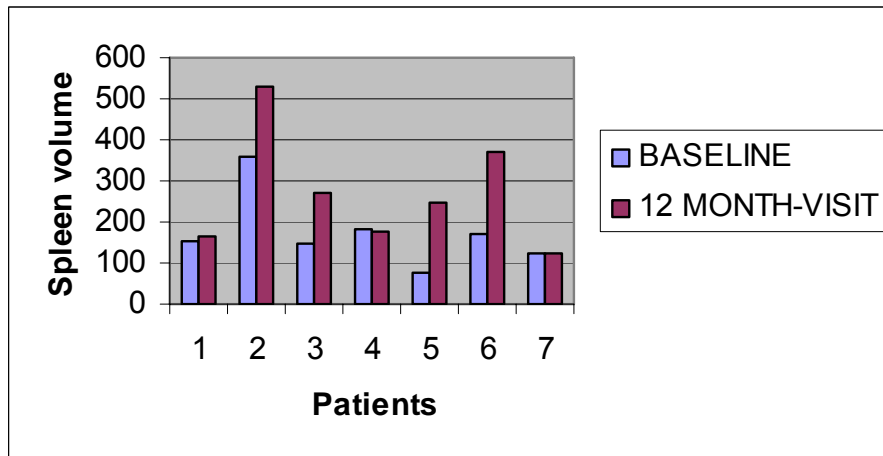


Figure 2. Comparison between spleen volume at both visits.

FIGURE LEGENDS

Figure1. Comparison between liver volume at both visits.

Figure 2. Comparison between spleen volume at both visits.

DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

Neste item, serão abordados alguns tópicos que não foram completamente discutidos nos artigos que compõem esta dissertação.

4.1 Delineamento do estudo

Este estudo caracteriza-se por ser um estudo prospectivo, observacional e longitudinal em que os dados foram coletados em duas visitas em um intervalo de 12 meses. É a primeira vez que um estudo com este delineamento é realizado em pacientes brasileiros com MPS II, também não existindo estudos semelhantes na literatura internacional. Portanto, acreditamos que as informações obtidas serão relevantes para a caracterização desta doença.

Os pacientes convidados a participar deste estudo foram identificados a partir do banco de registros do Ambulatório de Mucopolissacaridoses do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, fato que caracteriza uma amostra de conveniência. Procurou-se incluir pacientes que possuíssem ambas formas clínicas da doença.

Frisamos que a história clínica foi coletada por meio de entrevista com familiares, os quais nem sempre se recordavam de todas as informações necessárias. Conseqüentemente, a análise destes dados deve levar em conta os potenciais vieses associados a sua obtenção.

Em relação às demais avaliações, nem todos os pacientes foram capazes de participar de todos os exames e as consultorias, fato que diminuiu significativamente o tamanho amostral disponível para algumas análises. O comprometimento cerebral, presente em 14 pacientes da nossa amostra, foi o principal motivo da não colaboração dos mesmos na execução das tarefas propostas.

Na segunda visita somente 11 dos 20 pacientes retornaram para serem reavaliados: 1) seis pacientes migraram para um protocolo de terapia de reposição enzimática (estudo clínico fase II/III), não sendo permitida a sua participação em

ambos estudos e 2) três deles tiveram piora significativa da doença não apresentando condições clínicas de retornar para reavaliação.

É importante ressaltar também que, na tentativa de diminuir potenciais vieses em relação às avaliações e exames propostos os examinadores de cada área foram sempre os mesmos.

Os pacientes necessitaram de cinco dias para realizarem todas as avaliações e exames constados no protocolo. Os dados relativos aos pacientes são confidenciais e, nesta dissertação, cada paciente foi identificado numericamente de acordo com a ordem em foi realizada a avaliação.

4.2 Procedência dos pacientes

Na primeira visita, os 20 pacientes (oriundos de 18 famílias não-relacionadas) eram procedentes de várias regiões brasileiras: Sudeste (10/20 ou 50%), Nordeste (6/20 ou 30%) e Sul (4/20 ou 20%). Acreditamos que o fato de não possuímos pacientes das regiões Norte e Centro Oeste possa estar relacionado à dificuldade de acesso às informações sobre estas doenças e à escassez de serviços especializados no diagnóstico clínico e laboratorial dos pacientes com MPS em geral.

4.3 Idade do início da sintomatologia/ tipo de manifestações clínicas iniciais/ idade do diagnóstico

A idade dos pacientes incluídos neste estudo variou de 3 a 26 anos com uma média de 9,4 anos (mediana: 7 anos) demonstrando um predomínio, na nossa amostra, de pacientes jovens. A idade relatada de início dos sintomas teve uma variação de um a cinco anos com média de 2,3 anos. Entretanto, acreditamos que a idade de início dos sintomas seja inferior à idade relatada, tendo em vista que os sintomas das MPS costumam ter um início precoce e insidioso, principalmente nas formas mais graves (Neufeld & Muenzer, 2001).

Os tipos de sintomas inicialmente observados, em ordem decrescente de frequência, foram: aumento do volume abdominal (5/20), infecções respiratórias (5/20), retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (3/20), contraturas articulares (3/20),

retardo da fala (2/20), surdez (1/20) e mãos e pés pequenos (1/20) (Figura 1). Em 15/20 pacientes, o primeiro especialista que encaminhou para a avaliação genética de MPS foi um pediatra (Figura 2).

A média de idade do diagnóstico bioquímico foi de 5,9 anos (3-14 anos; mediana: 5,0). A média da idade do diagnóstico na nossa amostra foi tardia em relação àquela relatada por Wraith *et al.* (1987) que foi de 3,4 anos e de Colville & Bax (1996) que foi de 4,2 anos. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico bioquímico, na nossa amostra, foi de um a dez anos (média 3,6 anos). Acreditamos que este atraso no diagnóstico seja devido a múltiplos fatores: 1) às condições sócio-econômicas que podem ter dificultado o acesso ao sistema primário de saúde; 2) o fato da MPS II ser uma doença rara faz com que a maioria dos médicos generalistas não conheça as manifestações clínicas associadas e 3) a escassez de laboratórios especializados nos exames necessários para o diagnóstico bioquímico.

Embora os pacientes da nossa amostra tivessem vindo com o diagnóstico de MPS II, vale aqui ressaltar as várias etapas do processo diagnóstico. A primeira fase inclui as mudanças clínicas e/ou físicas pelas quais as crianças passam; é neste momento que vários profissionais de saúde devem estar atentos à possibilidade diagnóstica de MPS. É importante salientar que para fazer o diagnóstico de uma doença rara é preciso ter um alto grau de suspeita clínica (Wraith *et al.*, 1987) e conhecimento dos exames necessários para seu diagnóstico. O fluxograma de investigação dos pacientes com MPS, adotado pelo LREIM-HCPA (Figura 3), estabelece a seqüência da investigação laboratorial no Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4.4 Correlação entre fenótipo bioquímico e fenótipo clínico

Não foi possível estabelecer uma correlação entre os valores de IDS em plasma e a idade de início dos sintomas. Isso pode ser devido ao tamanho insuficiente da amostra ou por esta correlação realmente não existir. Outros estudos já realizados em outras mucopolissacaridoses e em MPS II (Azevedo *et al.*, 2004; Schwartz *et al.*, 2004) também não encontraram esta correlação.

4.5 Medicações

As medicações crônicas que foram listadas pelos pacientes na visita inicial encontram-se na Tabela 4. Durante o seguimento dos pacientes, na visita de 12 meses, não houve alteração em relação ao uso destas medicações. No que diz respeito às alterações laboratoriais, neste estudo, não foi possível observar a associação do uso dos medicamentos e à elevação de provas laboratoriais como AST, ALT e GGT.

4.6 Achados do exame físico

Os achados do exame físico estão de acordo com aqueles descritos na literatura nos pacientes com MPS que podem apresentar: presença de macrocefalia, face grosseira, baixa estatura, contraturas articulares e mãos em garra (Neufeld & Muenzer, 2001; Schwartz, 2001). Todos os pacientes, na primeira visita, no momento do exame estavam no percentil 98 ou acima deste para o perímetro cefálico em relação à idade. A macrocefalia, na forma leve da MPS II, tende a estabilizar com a idade e, na forma grave, ela pode estabilizar ou em alguns pacientes progredir para microcefalia (Young *et al.*, 1982a; Young & Harper, 1983). Na segunda visita, todos os nossos pacientes se mantiveram macrocefálicos, mesmo os portadores da forma grave. A etiologia da macrocefalia na MPS II parece ser multifatorial envolvendo: o engrossamento dos ossos da calvária com a presença de bossa frontal, o edema das meninges e a hidrocefalia. Em relação ao peso, na comparação entre as visitas (Figura 4), não houve variação significativa neste período ($p < 0,05$). Na nossa amostra alguns pacientes tinham sobrepeso e acreditamos que isso possa ser devido a fatores nutricionais e familiares. Em relação à baixa estatura alguns pacientes nossos em idades mais precoces ainda estavam dentro da variação normal para a idade, mas a maioria não permanecerá dentro das curvas antropométricas para as crianças e adolescentes saudáveis.

4.7 Classificação do fenótipo clínico da MPS II e avaliação de QI/ desenvolvimento

Na tentativa de classificar os pacientes na forma leve ou grave os pacientes realizaram testes de avaliação do desenvolvimento e de QI. Um outro objetivo desta avaliação era estabelecer o grau de comprometimento cerebral. A avaliação do desenvolvimento foi realizada através do Teste “Bayley Scales of Infant Development – Second Edition (BSID –II)”. Embora avalie crianças até 3,5 anos alguns pacientes com mais idade, por apresentarem atraso no desenvolvimento, responderam ao teste. O “Weschler Preschool and Primary Scale Of Intelligence – Revised (WIPPSI –R)” para crianças de três a dez anos foi utilizado como um outro parâmetro para a avaliação do desenvolvimento. Os pacientes com idade superior a dez anos e os que não responderam a nenhum teste anterior foram classificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID -10). Para a avaliação da inteligência, nos pacientes acima de 10 anos, foi utilizado o “Leiter-R”. A presença de atraso de desenvolvimento foi identificada em 14 pacientes. Dentre os componentes avaliados a linguagem estava proporcionalmente mais atrasada que a compreensão (Tabela 2). O comprometimento neurológico dos nossos pacientes pôde ser observado precocemente como em crianças de três anos. História de regressão foi relatada em oito destes pacientes. O início da perda de habilidades foi entre quatro a sete anos com média de início de 5 anos, sendo mais precoce que a literatura (Young & Harper, 1983). Acreditamos que esta manifestação mais precoce dos sintomas neurológicos seja devida à forma de apresentação mais grave nestes pacientes. Na nossa amostra pudemos identificar que 14 pacientes poderiam ter a forma grave da doença, enquanto os outros seis teriam a forma leve. Esta classificação foi baseada na de Young *et al.* (1982a), onde o critério para a subdivisão dos grupos é a presença/ausência de retardo mental ou regressão neurológica. Nos pacientes mais jovens alterações de comportamento dificultaram bastante a participação nos testes e de acordo com a literatura estas alterações parecem ser um fator preditivo positivo da forma grave (Young & Harper, 1983; Bax & Colville, 1995).

4.8 Teste da caminhada em seis minutos

No teste da caminhada em 6 minutos foi encontrada uma diferença significativa no aumento entre as distâncias médias caminhadas entre o primeiro e segundo dias o que pode ter sido influenciado pelo processo de aprendizagem do teste pelos pacientes. Entretanto, na reavaliação não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, entre as médias das distâncias percorridas na visita inicial e na de 12 meses. No entanto, estes resultados exigem cautela na interpretação: 1) o número amostral diferente entre as duas visitas pode ter levado a um erro na interpretação dos testes e 2) não existem, até o momento, outros estudos semelhantes em pacientes com MPS II. Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica uma mudança de 54m parece ser significativa da melhora da função pulmonar. Já, em pacientes idosos com doenças cardiológicas uma melhora significativa da função pulmonar pode ser evidenciada a partir de 43 m (revisado em American Thoracic Society, 2002). Em um estudo de terapia de reposição enzimática com pacientes portadores de MPS I o aumento de 38,1m na distância percorrida foi correlacionado com a melhora da função pulmonar (Wraith *et.al.*,2004).

Nossos resultados não encontraram associação entre as médias das distâncias percorridas com as seguintes variáveis: 1) gravidade da apnéia obstrutiva do sono, 2) excreção urinária de GAGs e 3) gravidade da lesão aórtica.

O teste da caminhada dos seis minutos tem sido utilizado como um dos parâmetros para a avaliação da eficácia dos protocolos de terapia de reposição enzimática (Wraith *et.al.*,2004). Acreditamos então que futuros estudos devam ser realizados a fim de estabelecer parâmetros comparativos e confirmar nossos resultados.

4.9. Classificação da hepatoesplenomegalia

Ate o momento não existem critérios estabelecidos para classificar o aumento do volume dos órgãos abdominais nos pacientes com MPS II. Para classificá-los neste trabalho optou-se por utilizar fórmulas descritas no Registro Internacional de Gaucher por duas razões (Weinreb *et al.*, 2002): 1) as fórmulas levam em conta o peso dos

pacientes e 2) a doença de Gaucher, assim como a MPS II, também é uma doença lisossômica de depósito.

4.10 GAGs urinários

A excreção urinária de GAGs é influenciada pela idade em indivíduos saudáveis e foi observado que a sua excreção diminui até os 15 anos (Gallegos-Arreola *et al.*, 2000). Também está descrito na literatura que a excreção dos GAGs apresenta um ritmo circadiano, sendo aumentada durante o período da manhã (Poulsen & Vaeth, 1982). Na nossa amostra, a urina foi sempre coletada no primeiro período da manhã. Este é o primeiro estudo prospectivo envolvendo a coleta seriada de amostras GAGs urinários em MPS II. Não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre a excreção de GAGs entre as 2 visitas. Este achado pode ser devido ao tamanho amostral reduzido. Também devemos considerar a possibilidade que esta variação na excreção urinária de GAGs possa não existir. Cabe ressaltar que não sabemos qual o padrão de excreção que estes pacientes apresentam durante a sua vida, isto é, e se eles seguem o dos indivíduos normais já estudados. São necessários mais estudos com o objetivo de elucidar estas questões.

4.11 Acompanhamento clínico dos pacientes com MPS II

Embora o tempo de seguimento, nesse estudo, de 12 meses, para uma doença crônica e progressiva, possa parecer reduzido, foi possível demonstrar que neste período houve progressão da doença principalmente em relação às manifestações cardiológicas, laboratoriais (aumento de GGT) e radiológicas (o aumento do baço). Ao longo da realização deste estudo ficou evidente a necessidade de acompanhamento multidisciplinar para estes pacientes.

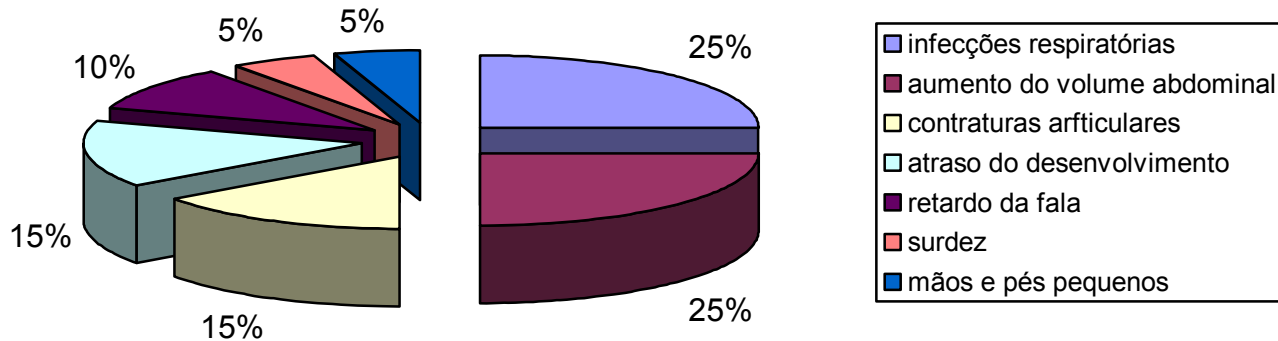


Figura 1. Sintomas/sinais iniciais dos pacientes com MPS II (n: 20).

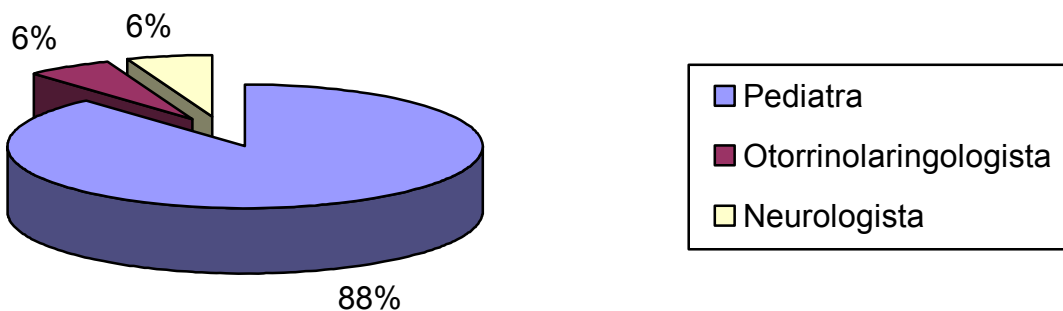


Figura 2. Especialidades médicas que encaminharam para a avaliação genética (n: 17/20.)

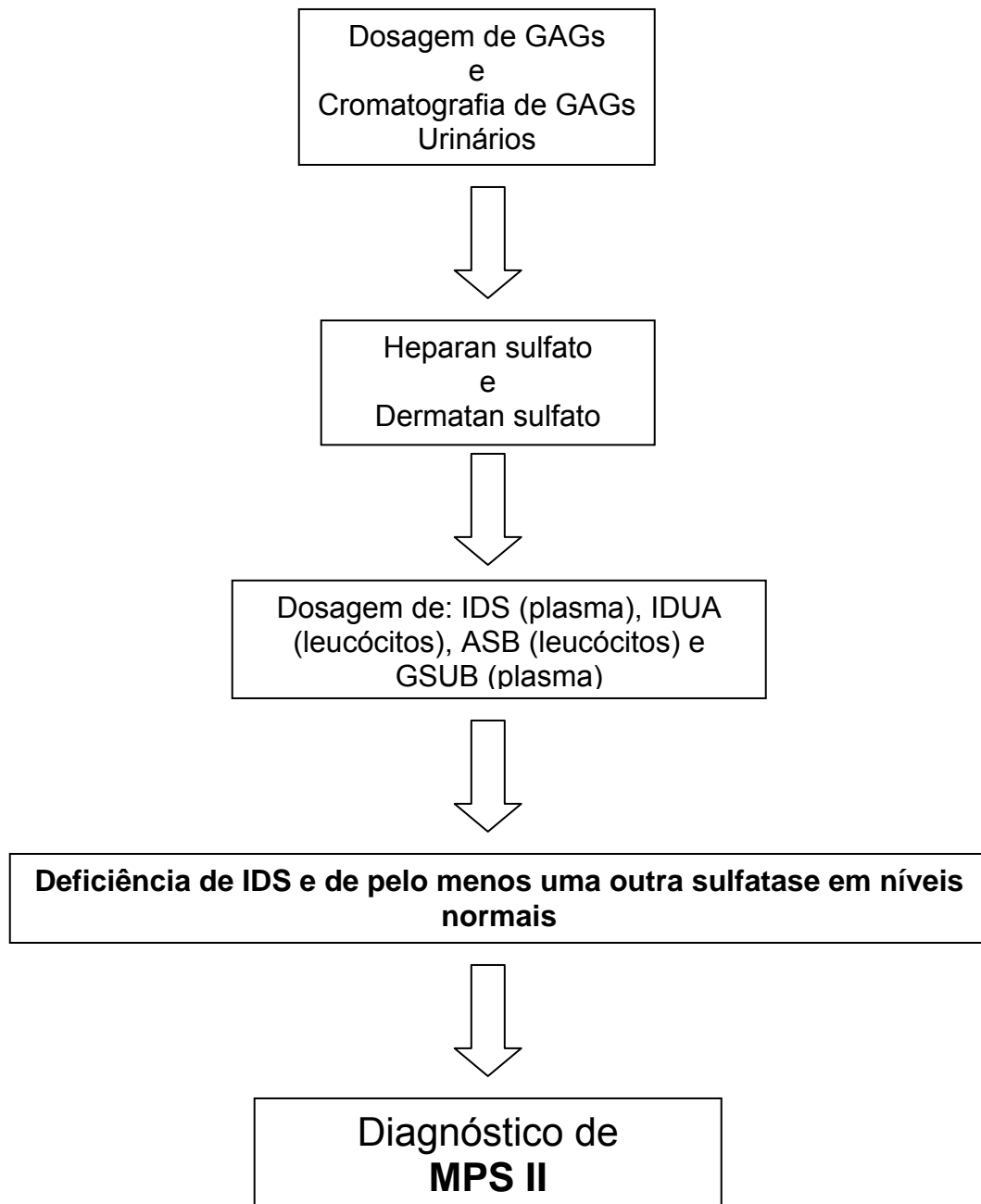


Figura 3. Organograma da trajetória do diagnóstico em pacientes com MPS II (adaptado da Rede MPS/Brasil).

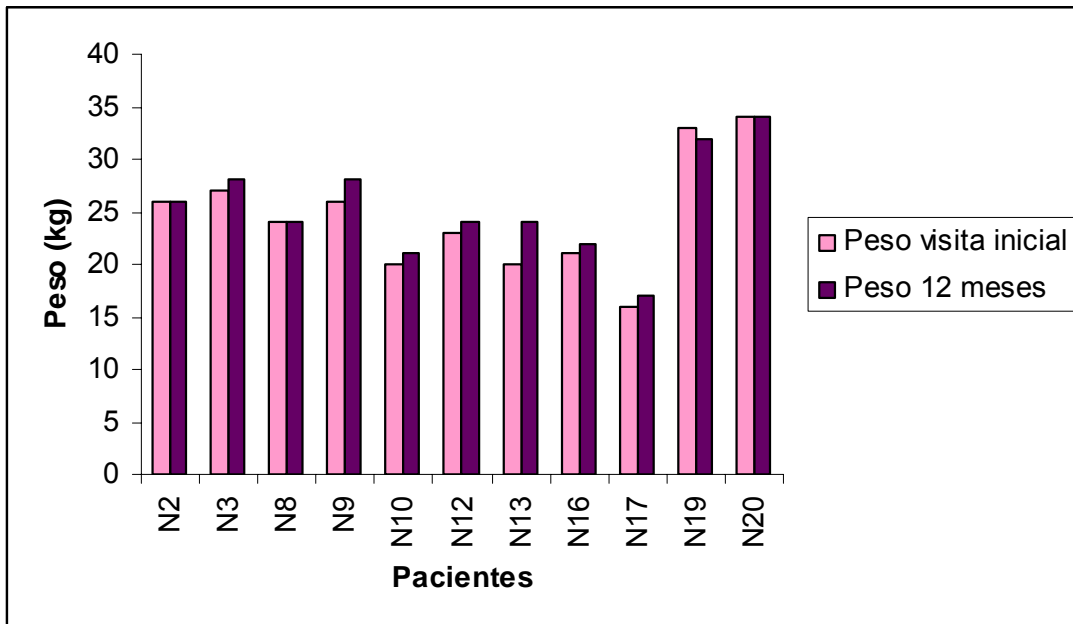


Figura 4. Comparação entre os pesos da visita inicial e da de 12 meses (n:11).

Tabela 3. Resultado da testagem do desenvolvimento e/ou inteligência.

PACIENTE	IDADE (anos)	AValiação DO DESENVOLVIMENTO*	TESTE LEITER- (QI**)
N 1	26	NA	75
N 2	12	Retardo mental moderado a grave (CID-10)	NA
N 3	4	M 12 m C 25 m L 25 m Retardo mental moderado a grave (Bayley)	NA
N 4	22	NA	80
N 5	17	NA	112
N 6	14	NA	116
N 7	10	Retardo mental moderado a grave (CID-10)	NA
N 8	11	NA	80
N 9	6	M inferior 3 anos TESTE WIPPSI-R QI 55	NA
N 10	7	M 25 m C 30 m L 25 m Retardo mental moderado a grave (Bayley)	NA
N 11	6	Retardo mental grave a profundo (CID-10)	NA
N 12	4	Retardo mental moderado a grave (CID-10)	NA
N 13	14	Retardo mental profundo (CID-10)	NA
N 14	9	Retardo mental moderado a grave (CID-10)	NA
N 15	5	M 30 m C 35 m L 23 m TESTE WIPPSI-R QI 69 Retardo mental leve	NA
N 16	3	M 34 m C 36 m L 34 m TESTE WIPPSI-R QI 69 Normal limítrofe	NA
N 17	3	M 20 m C 25 m L 16 m TESTE WIPPSI-R QI 67 Retardo mental leve	NA
N 18	3	Média de 3 anos TESTE WIPPSI-R QI 72 Atraso da linguagem somente.	NA
N 19	4	Retardo mental grave (CID-10)	NA
N 20	7	Retardo mental profundo (CID-10)	NA

NA=Testes não realizados; Média de idade; C=Compreensão; L=Linguagem

*realizado somente nos pacientes menores de 10 anos

**QI: quociente de inteligência (realizado em maiores de 10 anos)

Tabela 4. Medicções de uso crónico utilizadas pelo pacientes na visita inicial.

Tipo	Número de pacientes Visita inicial (n: 20)
Neurológicas	
-Anticonvulsivante	2
-Ansiolítico	2
Cardiológicas	
- Anti-hipertensiva	1
Pulmonares	
-β2 agonistas	1
Gastroenterológicas	
-Anti-refluxo	1
Homeopatia	1

CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Os dados obtidos neste estudo sugerem que:

- 1) a MPS II apresenta ampla distribuição geográfica no Brasil;
- 2) a MPS II é uma doença de apresentação eminentemente pediátrica;
- 3) o diagnóstico dos pacientes com MPS II é realizado no Brasil mais tardiamente do que em outros países sugerindo que uma maior divulgação da doença entre os médicos e um acesso fácil aos testes diagnósticos devem ser buscados;
- 4) não parece haver correlação entre o nível plasmático de IDS e a idade do início dos sintomas dos pacientes com MPS II;
- 5) na nossa amostra, como em outros estudos já relatados, a forma grave da MPS II, é mais freqüente que a forma leve da doença;
- 6) as manifestações clínicas freqüentes da MPS II são: baixa estatura, macrocefalia, hipoacusia, espessamento de coróide, valvulopatias, comprometimento neurológico e síndrome da apnéia obstrutiva do sono;
- 7) hepatomegalia e esplenomegalia não parecem ser achados de imagem freqüentes na MPS II;
- 8) o exame clínico cardíaco não apresenta boa sensibilidade para a identificação das lesões valvulares constatadas no ecocardiograma de pacientes com MPS II;
- 9) os exames laboratoriais (hematológicos e bioquímicos) de rotina costumam apresentar resultados normais em pacientes com MPS II. Quando alterados, não parecendo estar associados com a gravidade das manifestações clínicas presentes;
- 10) a progressão da MPS II já é detectável no período de 12 meses, o que pode ser evidenciado pela piora de lesões ao ecocardiograma e pelo aumento dos níveis séricos de GGT e do volume do baço na ressonância magnética;
- 11) o período de 12 meses não parece ser suficiente para alterar distância percorrida no teste da caminhada em 6 minutos e no volume do fígado, não sendo também para a identificação de alteração nos níveis de GAGs urinários de pacientes com MPS II;

12) estudos como este, ao contribuir para o melhor delineamento da MPS II, são importantes para permitir a avaliação da eficácia dos protocolos de tratamento que estão sendo atualmente desenvolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Thoracic Society (2002) Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am Respir Crit Care Med* 166: 111-117.
- Azevedo ACMM, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray, Leistner S, Guigliani C, Rosa M, Barrios p, Marinho D, esteves P, Valadares E, Boy R, Horovitz D, Mabe P, Silva LCS, Souza ICN, Ribeiro M, Martins AM, Palhares D, Kim CA and Giugliani R (2004) Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidoses type VI. *Clin Genet* 66:208-213.
- Bax MCO and Colville GA (1995) Behaviour in mucopolysaccharidoses disorders. *Arch of Dis in Childhood* 73:77-81.
- Beck M (2000) Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. In: Fernandes J, Saudubray M, Van der Berghe G (eds) *Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment*. 3rd ed. New York: Springer, pp 415-421.
- Bond CS, Clements PR, Ashby S, Collyer CA, Harrop SJ, Hopwood JJ and Guss JM (1997) Structure of a human lysosomal sulfatase. *Structure* 5: 277-289.
- Organização Mundial de Saúde (1998) *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde*. Edusp, São Paulo.
- Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR and Giuliani R (1997) Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 156:650-654.
- Colville GA & Bax MA (1996) Early presentation in the mucopolysaccharidae disorders. *Child Care Health Dev* 22: 31-36.
- Dangel JH (1998) Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders – clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr* 157:534-538.
- Demitsu T, Kakurait M, Okubo Y, Shibayama C, Kikuchi Y, Mori Y, Sukegawa K and Mizuguchi M (1999) Skin eruption as the presenting sign of Hunter syndrome IIB. *Clin Exp Dermatol* 24: 179-182.
- Dinwiddie R (2000) The lung in multi-system disease. *Paediatr Respir Rev* 1: 58-63.

- Gallegos-Arreola MP, Machorro-Lazo MV, Flores-Martinez SE, Zuniga-Gonzalez, Figueira LE, Gonzalez-Noriega A and Sanchez-Corona J (2000) Urinary Glycosaminoglycan excretion in healthy subjects and in patients with mucopolysaccharidoses. *Arch Med Research* 31: 505-510.
- Hishitani T, Wakita S, Isoda T, Katori T, Ishizawa AK and Okada RMD (2000) Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block. *J Ped* 136: 268-269.
- Jones KL (1998) Storage Disease. In: Jones KL (ed) *Smith Padrões reconhecíveis de malformações congênitas*. 5ª ed. Manole Ltda, São Paulo, pp 462-463.
- Kettles DI, Sheppard M, Liebmann RD and Davidson C (2002) Left ventricular aneurysm, aortic valve disease and coronary narrowing in a patient with Hunter's syndrome. *Cardiovasc Pathol* 11: 94-96.
- Kim CH, Hwang HZ, Seng MS, Paik KH, Kwon EK, Moon KB, Yoon JH, Han CK and Jin DK (2003) Mutational spectrum of the iduronate sulfatase gene in 25 unrelated korean hunter syndrome patients: identification of 13 novel mutations. *Hum Mutat* 599:1-5.
- Knoel KA and Tunnesten WWJr (2000) Picture of the month. *Arch Pediatric Adolesc Med* 154: 85-86.
- Li P, Bellows AB and Thompson JN (1999) Molecular basis of iduronate-2sulphatase gene mutations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *J Med Gen* 36: 21-27.
- Lowry RB, Applegarth DA, Tonne JR, Mac.Donald E and Thunem NY (1990) An update on frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet* 85:389-390.
- McKinnis EJr, Sulzabacher S, Rutledge JC, Sanders J and Scott CR (1996) Bone marrow transplantation in Hunter syndrome. *The J Pediatr* 129:145-148.
- Michelakakis H, Dimitriou E, Tsagaraki S, Giouroukos S, Schulpis K and Bartsocas CS (1995) Lysosomal storage diseases in Greece. *Genet Couns* 6:43-47.
- Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG (2002) Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr*: 91: 799-804.
- Muenzer J(1986) Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr* 33:269-302.
- Murray RK and Kelley (1998) A matriz extracelular. In: Murray RK and Kelley FW (eds) *Harper Bioquímica* 8ª ed. Manole, São Paulo, pp 667-685.

- Nelson J (1997) Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 101:355-358.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B and Greed L (2003) Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Austria. *Am J Med Gen* 123A:310-313.
- Neufeld EF and Muenzer J (2001) The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. McGraw-Hill, New York, pp 3421-3452.
- ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM), <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, acessado em dezembro de 2004.
- Pouelsen JH and Vaeth M (1982) The effect of sex, height and time of day on the excretion of glycosaminoglycans and the consequences.
- Rarthmann M, Bunge S, Beck M, Krete H, Tytki-Symanska A and Gal A (1996) Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): "hot spots" in the iduronate-2-sulfatase gene. *Am J Hum Genet* 59:1202-1209.
- Schwartz IVD, Matte US, Leistner S and Giugliani R (2001) Mucopolissacaridoses. In: Carakushansky G (ed) *Doenças genéticas em pediatria*. 1ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp180-184.
- Schwartz IVD (2004) Estudo clínico, bioquímico e genético de pacientes com mucopolissacaridose tipo II e de possíveis heterozigotas (tese de doutorado). Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio grande do Sul.
- Semenza GL and Pyeritz RE (1998) Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine* 67: 200-219.
- Shapiro EG, Lockman LA, Balthazor M and Krivit W (1995) Neuropsychological outcomes of several diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inherited Metab Dis* 18:413-29.
- Shih S-L, Lee Y-L, Lin S-P, Sheu C-Y and Blickman J-G (2002) Airway changes in Children with mucopolysaccharidoses. *Acta Radiol* 43: 40-43.
- Spranger JW (2002) Dysostoss multiplex: complex carbohydrate storage diseases. In: *Bone dysplasias*. 2 th ed. Oxford University Press, New York, p261.
- Taybi H (1998) *Handbook of syndromes and metabolic disorders: radiologic and clinical manifestations*. 1th ed. Mosby, St Louis, 456 pp.

- Timms KM, Edwards FJ, Belmont JW, Yates JRW and Gibbs RA (1998) Reassessment of biochemically determined Hunter syndrome carrier status by DNA testing. *J Med Genet* 35: 646-649.
- Timms KM, Bondenson ML, Ansari-Lari MA, Lagersted K, Munzy DM, Dungan-Rocha SP, Nelson DL, Pettersson U and Gibbs RA (1997) Molecular and phenotypic variation in patients with severe Hunter syndrome. *Hum Mol Gen* 6:479-486.
- Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS and Zimran A (2002) 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* 113:112-119.
- Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED, Braakman T, Chadbourne E, Walton-Bowen K, Cox GF (2004). Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant α -L-iduronidase (Laronidase). *J Pediatr* 144:581-8
- Wraith JE, Rogers JG and Danks DM (1987) The mucopolysaccharidoses. *Aust Paediatr J* 23: 329-334.
- Young ID, Harper PS (1982) Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child* 57: 828-836
- Young ID, Harper PS, Archer IM and Newcombe RG (1982a) A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. Clinical heterogeneity. *J Med Gen* 19: 401-407.
- Young ID, Harper PS, Newcombe RG and Archer IM (1982b) A clinical and genetic study of Hunter's syndrome – 2 differences between the mild and severe forms. *J Med Gen* 19: 408-411.
- Young ID and Harper PS (1983) The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 25:481-489.

ANEXOS

7. ANEXOS

Anexo I. Termo de consentimento informado.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE

**Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Serviço de Genética Médica**

“Um estudo observacional e longitudinal sobre a história natural da mucopolissacaridose II (síndrome de Hunter) em pacientes brasileiros ”

OBJETIVO E TEORIA

Eu (ou meu filho/tutela) fui solicitado a participar de um estudo sobre a história natural da síndrome de Hunter. As informações obtidas durante as consultas de rotina com meu (do meu filho/tutela) médico e durante hospitalizações serão registradas.

Como você provavelmente já sabe, a síndrome de Hunter é uma doença genética, hereditária. Nesta doença, existe uma alteração no material genético que impede que uma proteína chamada iduronato-2-sulfatase (I2S) funcione tão bem quanto deveria. Quando esta proteína não está funcionando bem, as gorduras ou lipídios do corpo conhecidos como glicosaminoglicanos (GAGs) acumulam no corpo. Com o passar do tempo, as células ficam sobrecarregadas com GAGs e ficam danificadas ou são destruídas. Isto resulta, na maioria dos pacientes, em problemas nos ossos, fígado, baço, coração e sistema nervoso.

A *Transkaryotic Therapies Inc.* (TKT) é uma companhia de biotecnologia em Cambridge, MA (Estados Unidos) que está trabalhando conosco para coletar informações médicas de pacientes com síndrome de Hunter.

EXAMES E PROCEDIMENTOS

A participação será por um período de dois anos, para que possamos observar a progressão da sua (de seu filho/tutela) síndrome de Hunter. Durante este período, um médico irá ver você (seu filho/tutela) no primeiro ano do estudo e, depois, um ano após para uma avaliação de seguimento. Nestas consultas, o seu (de seu filho/tutela) estado físico será avaliado, assim como serão realizados aqueles procedimentos tipicamente conduzidos em pacientes com síndrome de Hunter. Consultas adicionais poderão ser solicitadas conforme necessidade ou determinação do seu médico (de seu filho/tutela). Os exames e procedimentos realizados a partir destas consultas adicionais poderão ser registrados como parte do seu (de seu filho/tutela) registro de pesquisa.

A gravidade da sua doença (de seu filho/tutela) será avaliada com procedimentos médicos de rotina. Estes exames e procedimentos poderão ser divididos em 2 grupos: não invasivos (quando a pele não é puncionada) e invasivos (quando a pele é puncionada, como ao aspirar sangue de dentro de uma veia dentro do seu braço (de seu filho/tutela). O objetivo de fazer vários exames e procedimentos

é de avaliar a progressão da sua síndrome de Hunter (de seu filho/tutela). Para esta pesquisa clínica, você (seu filho/tutela) será solicitado a realizar os seguintes exames e procedimentos):

Exames e Procedimentos Não Invasivos

Exames Físicos (incluindo altura e peso)	Coleta de Urina
História médica e das medicações	Testes de função pulmonar (TFP)
Sinais vitais (pressão arterial, pulso)	Eletrocardiograma (ECG)
Avaliação do desenvolvimento	Audiometria (audiograma ou teste de potencial evocado)
Ecocardiograma	Teste dos 6 minutos de caminhada
Exame de visão	

Em alguns pacientes, os seguintes exames também serão realizados:

Estudo do sono	Ressonância magnética de cérebro
Teste de inteligência	Ressonância magnética de abdomen (barriga)

Exame físico:

Quando você (seu filho/tutela) consultar o médico, ele irá examinar o seu corpo e fazer perguntas sobre a sua saúde (de seu filho/tutela). No exame físico, estão incluídas as medidas de peso e altura. Estas medidas são realizadas usando uma escala padrão. No caso de você (seu filho/tutela) não conseguir ficar de pé, será realizada a medida de altura na posição deitada ou sentada. Isto é feito usando uma fita métrica padrão.

História médica e de medicações:

Você será solicitado a fornecer uma lista de medicações que você (seu filho/tutela) está usando atualmente. O médico irá registrar os nomes das suas (de seu filho/tutela) medicações e com que frequências são usadas. Além disso, você será solicitado a fornecer um relato da sua (de seu filho/tutela) história médica. Estas informações serão registradas também.

Pressão arterial:

As medidas de pressão arterial serão realizadas usando um manguito de pressão arterial padrão. O médico irá colocar um manguito no seu (de seu filho/tutela) braço. Este manguito será inflado até ficar bem apertado no seu (de seu filho/tutela) braço. O médico então irá lentamente soltar a pressão do manguito, enquanto escuta em um estetoscópio.

Ecocardiograma

O ecocardiograma será feito para avaliar a função do seu coração (de seu filho/tutela). Você (seu filho/tutela) será solicitado a deitar em uma maca e será colocado um gel diretamente no peito seu (de seu filho/tutela). Um bastão será esfregado no gel e no seu peito (de seu filho/tutela), fazendo com que o médico possa visualizar o seu coração (de seu filho/tutela).

Eletrocardiograma

Medidas eletrocardiográficas (ECG) serão feitas usando uma máquina de ECG padrão. Os monitores serão topicamente colocados no seu (de seu filho/tutela) peito e membros. Você (seu filho/tutela) será solicitado a permanecer relativamente imóvel enquanto a máquina registra a sua frequência cardíaca e atividade elétrica (de seu filho/tutela).

Ressonância Magnética (RM)

RM cerebral e abdominal (de barriga) serão realizadas usando máquinas padrão de ressonância magnética. Neste exame, você (seu filho/tutela) deve ficar deitado reto em uma mesa, sem fazer nenhum movimento durante o exame. A mesa então se desloca para dentro da máquina de RM e o exame é realizado (a máquina bate fotografias do cérebro e abdômen). Você (seu filho/tutela) irá ouvir estrondos e estalidos enquanto o exame estiver sendo realizado. Às vezes, é necessária sedação para ajudar você (seu filho/tutela) a relaxar.

Teste de Função Pulmonar (TFP)

O TFP será realizado para avaliar a função dos seus pulmões (de seu filho/tutela). Você (seu filho/tutela) será solicitado a soprar dentro de uma máquina várias vezes. As suas respirações (de seu filho/tutela) serão monitorizadas antes e após o exame. O técnico tira a média das tentativas e registra estes valores.

Teste dos 6 minutos de caminhada

Você (seu filho/tutela) será solicitado a caminhar por 6 minutos. Este teste deverá ser realizado após você (seu filho/tutela) ter tido um período de descanso adequado. A distância será registrada e usada para ajudar a avaliar o seu nível de função (de seu filho/tutela). Antes e logo após o período de 6 minutos, o seu pulso (de seu filho/tutela) e quantidade de oxigênio no seu sangue (de seu filho/tutela) serão medidos através da colocação de um aparelho na ponta de um de seus dedos (de seu filho/tutela) e o deixando neste lugar por aproximadamente um minuto.

Estudo do Sono

Estudos do sono implicam em você (seu filho/tutela) dormir uma noite no laboratório. Pequenos adesivos com fios ligados a uma máquina serão colocados na sua cabeça (de seu filho/tutela) e um aparelho será colocado no seu dedo (de seu filho/tutela) para medir a quantidade de oxigênio no sangue. Enquanto você (seu filho/tutela) dorme, os

técnicos estarão registrando a sua atividade cerebral e a sua respiração (de seu filho/tutela)

Coleta de urina

Você (seu filho/tutela) será solicitado a fornecer uma amostra de urina para análise.

Testes e Procedimentos Invasivos

Exames de sangue

Sedação

Em alguns pacientes, os seguintes procedimentos também poderão ser realizados:

Sedação: A sedação poderá ser necessária para ajudar você (seu filho/tutela) a relaxar durante alguns dos exames realizados no estudo. Se a sedação for usada, será administrada por comprimidos ou por via endovenosa. Quando você (seu filho/tutela) acordar da sedação, você poderá se sentir agitado e ansioso. Os médicos estarão à disposição para ficar com você (seu filho/tutela).

A próxima seção descreve outros exames de sangue que serão coletados durante o estudo. Você (seu filho/tutela) poderá optar por não fazer nenhuma coleta de sangue e mesmo assim participar do estudo. Por favor, leia a próxima seção, que está enquadrada. Se você (seu filho/tutela) concordar em ter sangue coletado, então escolha como gostaria que estas amostras fossem usadas e assine na linha dentro da caixa expressando que está de acordo.

O seu sangue (de seu filho/tutela) será coletado (aproximadamente 10 mL) por um funcionário do centro onde você (seu filho/tutela) está sendo visto regularmente. Esta amostra de sangue será coletada na sua primeira consulta (de seu filho/tutela). As amostras serão enviadas para *Transkaryotic Therapies, Inc* para serem armazenadas. As amostras de sangue serão usadas para criar uma fonte renovável de DNA para estudar a síndrome de Hunter. O DNA e as células coletadas a partir das suas amostras de sangue (de seu filho/tutela) serão armazenados com segurança. O seu DNA (de seu filho/tutela) poderá ser enviado para outras localidades para ser usado por outros cientistas para testar as mutações/marcadores da síndrome de Hunter. Porções das amostras poderão ficar armazenadas indefinidamente. Conforme novas descobertas forem surgindo, outros genes e marcadores genéticos do seu sangue (de seu filho/tutela) poderão ser testados como marcadores da síndrome de Hunter.

Um único número fará a identificação da sua amostra de sangue (de seu filho/tutela). A amostra não conterá nenhuma outra identificação, como nome, endereço ou número de identidade do paciente. Se os resultados forem publicados em revistas médicas ou encontros científicos, o seu nome (de seu filho/tutela) não será usado, nem você (seu filho/tutela) será identificado de qualquer outra maneira.

Pesquisadores do estudo sobre a História Natural de Hunter, assim como pesquisadores de fora do estudo podem estar interessados em usar amostras de sangue ou DNA para conduzir os seus próprios projetos de pesquisa. Aqueles que o fornecem, isto é, você (seu filho/tutela), deve controlar o uso destas amostras de DNA. Portanto, nós pedimos a sua orientação quanto ao uso futuro das suas amostras (de seu filho/tutela) em outros estudos, como segue:

Eu dou minha permissão para usarem as minhas amostras de sangue (ou de meu filho/tutela) em futuros estudos dentro das condições abaixo: (POR FAVOR, ESCOLHA uma DAS 4 OPÇÕES ABAIXO).

____ Estas amostras poderão ser usadas para qualquer projeto de pesquisa; não importa se a amostra está identificada como sendo minha (de meu filho/tutela). Eu (meu filho/tutela) não precisarei ser contatado se as minhas amostras (de meu filho/tutela) forem usadas em outra pesquisa.

____ Estudos futuros poderão ser concluídos sem que eu seja constatado desde que todos os dados de identificação sejam removidos para que a amostra não possa ser identificada como minha (de meu filho/tutela).

____ Se as minhas amostras (de meu filho/tutela) forem consideradas para estudos posteriores não listados neste termo de consentimento, eu desejo ser contatado. Após o estudo ter sido explicado, eu vou então decidir se quero ou não que minhas amostras (de meu filho/tutela) sejam incluídas no estudo.

____ Sob nenhuma circunstância esta amostra poderá ser coletada ou utilizada em estudos posteriores.

Paciente

Assinatura Paciente/ Pai (Mãe)/Guardião

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Uma agulha será colocada em uma veia do seu braço (de seu filho/tutela) para coletar sangue ou para receber injeção caso você (seu filho/tutela) precise de sedação endovenosa para o exame de RM. Você (seu filho/tutela) poderá sentir alguma dor pela picada da agulha. Existe um pequeno risco de hematoma ou infecção no local aonde a agulha foi inserida. Durante a RM, você (seu filho/tutela) irá deitar em uma mesa de exame rígida. Isto pode causar algum desconforto. Se for preciso sedação, você (seu filho/tutela) pode se sentir ansioso ou agitado quando acordar da sedação. Fora isso, não deveriam existir outros riscos ou desconfortos físicos significativos para você (seu filho/tutela) como resultado direto da participação neste estudo. As informações obtidas a partir deste estudo serão obtidas a partir do seu prontuário médico (de seu filho/tutela).

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS

Pode ser que você (seu filho/tutela) não tenha nenhum benefício direto, mas os resultados deste protocolo poderão fornecer informações valiosas sobre a síndrome de Hunter.

DÚVIDAS

Se eu (e/ou meu filho/tutela) tiver (mos) qualquer dúvida em relação a este protocolo, eu deverei entrar em contato com o Dr. Roberto Giugliani ou seus associados no Serviço de Genética Médica do HCPA. Se eu (e/ou meu filho/tutela) tiver(mos) qualquer dúvida em relação aos meus direitos (de meu filho/tutela) enquanto paciente de pesquisa, eu deverei entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA.

AUTORIZAÇÃO PARA PERMITIR INSPEÇÃO DE REGISTROS MÉDICOS

Eu (meu filho/tutela) tenho (tem) direito à privacidade. Os resultados deste protocolo poderão ser publicados, mas o meu nome ou identidade (de meu filho/tutela) não será revelado e todos os esforços serão feitos para não revelar a minha identidade (de meu filho/tutela), ao menos que seja exigido por lei. O CEP, os médicos, autoridades de saúde locais ou os representantes do patrocinador (*Transkaryotic Therapies, Inc.*) poderão consultar os meus registros médicos (de meu filho/tutela) relacionados à pesquisa.

DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO DO INDIVÍDUO

Eu entendo que a minha participação (de meu filho/tutela) neste estudo poderá ser encerrada a qualquer momento, se o patrocinador achar necessário limitar ou encerrar este protocolo, como mais bem explicado abaixo.

OUTRAS CONSIDERAÇÕES

A minha participação (de meu filho/tutela) neste protocolo é voluntária. Eu (meu filho/tutela) poderei recusar a participar ou até me retirar do estudo depois de ele ter iniciado, sem afetar a minha assistência médica (de meu filho/tutela) presente ou futura. Eu estou assinando este termo voluntariamente indicando a minha vontade (de

meu filho/tutela) de participar deste estudo. O médico encarregado ou o patrocinador também poderão encerrar a participação a qualquer momento. Em qualquer situação, eu (meu filho/tutela) não serei(á) penalizado(a), nem irei(á) perder os benefícios que já tenho(tem); porém, serei(á) obrigado a retornar para uma avaliação final. Os médicos e outros me explicaram (ao meu filho/tutela) detalhes sobre o estudo. Todas as minhas dúvidas (de meu filho/tutela) foram respondidas satisfatoriamente. Se eu (meu filho/tutela) tiver QUALQUER pergunta que não foi respondida aqui, o médico irá fornecer mais informações.

A minha participação (de meu filho/tutela) neste estudo, sob forma alguma, garante ou impede a minha participação (de meu filho/tutela) em estudos futuros de terapia de reposição enzimática.

COMPENSAÇÃO AO PARTICIPANTE

Eu (meu filho/tutela) não serei(á) pago(a) por minha participação (de meu filho/tutela) neste estudo. Eu entendo que despesas razoáveis com viagens poderão ser compensadas sob acordo entre o patrocinador, TKT, Inc e o investigador.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

O meu consentimento (de meu filho/tutela) está sendo dado voluntariamente. Eu (meu filho/tutela) li o escrito acima e compreendi. Eu (meu filho/tutela) receberei uma cópia deste termo de consentimento. Eu (meu filho/tutela) por meio deste consentimos com os(s) procedimentos(s) envolvidos.

Nome do paciente (letra de forma)

Assinatura do paciente

Data

Assinatura do pai (mãe)/Responsável

Data

Assinatura do médico

Data

Assinatura da testemunha

Data

Projeto de Pesquisa: “Um estudo observacional e longitudinal sobre a história natural da mucopolissacaridose II(síndrome de Hunter) em pacientes brasileiros”

Investigadores: Dr. Roberto Giugliani, Dra. Ida Schwartz, Dra. Ana Cristina Puga e Dra. Louise Lapagesse de Camargo Pinto, Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, fone 21018011

Participante: _____ Data Nasc.: ____/____/____

1. Eu aqui me coloco como voluntário para participar de um programa de pesquisa sob a supervisão do Dr. Roberto Giugliani, da Dra. Ida Schwartz e seus colaboradores.

2. Eu tenho conhecimento de que li, ou me foi explicado em uma linguagem compreensível, o documento de consentimento em anexo bem como a origem e o objetivo deste estudo. Esta explicação incluiu uma descrição das partes do estudo que são experimentais, os possíveis desconfortos, sintomas, efeitos colaterais e riscos que eu possa esperar, e as possíveis complicações, se tiverem alguma, que eu possa apresentar por causa tanto conhecidas como desconhecidas como resultado da minha participação neste estudo. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as perguntas que eu fiz foram respondidas satisfatoriamente.

3. Eu entendo que tenho liberdade para retirar esta autorização e deixar de participar neste estudo a qualquer momento. As conseqüências e os riscos, se presentes, de me retirar do estudo enquanto este estiver em andamento me foram claramente explicadas. Eu entendo que a minha saída do estudo não irá afetar a minha condição de receber cuidados médicos aos quais eu deveria ter acesso.

4. Eu confirmo que li, ou foi lido para mim, esta autorização por inteiro e que todos os espaços em branco ou afirmação que exigem preenchimento foram, de fato, propriamente preenchidos antes de eu assinais esta autorização.

Ass. Participante ou Responsável: _____ Data: ____/____/____

Nome: _____
(em letra de forma)

Grau de parentesco ou relação: _____
(se assinado por um responsável)

Investigador: _____
(assinatura)

Anexo II. Termo de consentimento para autorização para o uso da imagem.

Concordo com a utilização de imagens fotográficas de

incluindo rosto, sem divulgação simultânea do nome, ou qualquer forma de identificação: para fins de documentação de investigação diagnóstica bem como uso em publicação científica. As imagens fotográficas ficarão sob tutela do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre estando o Dr. Roberto Giugliani (chefe do serviço), disponível para eventuais esclarecimentos pelo telefone (51) 21018011.

Porto Alegre _____

Paciente _____ Responsável _____

Médico _____

Anexo III. Ficha clínica.

História Natural da Síndrome de Hunter (MPS II)

Nome:

Endereço:

Telefone:

Data de Nascimento:

Data da visita:

Heredograma:

1. Atividade da Iduronidase-2-sulfatase (IDS) (plasma):

2- Atividade de outra sulfatase (leucócitos):

3- Qual o primeiro sintoma/sinal apresentado por seu filho?

4- Idade de início da sintomatologia:

5- Quem foi o primeiro especialista que encaminhou o seu filho para avaliação genética?

7- Idade em que o diagnóstico bioquímico foi realizado:

8-Desenvolvimento neuropsicomotor:

MEDICAÇÕES EM USO

EXAME FÍSICO

Altura (em pé):

Peso:

Perímetro cefálico:

Pressão arterial:

A - Cabeça, pescoço e garganta:

normal alterado

Observações:

B-Oftalmológico

normal alterado

Observações:

C-Otorrinolaringológico

normal alterado

Observações:

D- Ausculta pulmonar

normal alterado

Observações:

E – Ausculta cardíaca

normal alterado

Observações:

F – Abdominal

normal alterado

Observações:

G – Geniturinário

normal alterado

Observações:

H – Cutâneo

normal alterado

Observações:

I – Musculoesquelético

normal alterado

Observações:

J – Neurológico

normal alterado

Observações:

Anexo IV. Valores laboratoriais de referência.

4.1Valores de referência para a dosagem de GAGs urinários (LREIM-HCPA).

Idade (anos)	Valor da excreção urinária de GAGs mg/mmol de creatinina
< 3 anos	7,7-21,3
<5 anos	7,6-14
< 7 anos	6-13
< 9 anos	5-12
< 14 anos	3-11
< 18-20 anos	1,5-6,7
> 18-20 anos	1,5-5,1

4.2 Valores de referência da IDS em plasma: 110-370 nanomoles/4h/mL (LREIM-HCPA)

4.3 Valores de referência para os exames bioquímicos (valores estabelecidos no Laboratório Geral do Hospital de Clínicas).

Exame	VNR
Fosfatase alcalina (U/L)	
< 15 anos	< 640
adolescentes	< 480
homens	80-300
Colesterol (mg/dL)	< 200
Gamaglutamilttransferase (GGT) (U/L)	2-30
Aspartato aminotransferase (AST) (U/L)	15-40
Alanina aminotransferase (ALT) (U/L)	10-40
Glicose (mg/dL)	70-100
LDH (U/L)	230-460

Anexo V. Exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos

Valores dos da visita inicial

	AST	ALT	LDH	Colesterol	GGT	Glicose	Fosfatase alcalina	Hematócrito, Plaquetas,	Hemoglobina,
N 1	29	33	NR*	197	22	97	227	NR*	
No 2	30	25	NR*	159	18	85	428	NR*	
No 3	50	27	NR*	168	21	87	712	NR*	
No 4	40	73	NR*	150	30	100	130	Hb 14,91 Ht 44,66	Plaq 168
No 5	38	31	NR*	146	21	94	663	Hb 13,45 Ht 41,43	Plaq 212
No 6	41	35	NR*	162	16	95	704	Hb 12,98 Ht 39,98	Plaq 219
No 7	26	20	283	159	15	84	286	Hb 12,03 Ht 36,25	Plaq 151
No 8	32	25	345	193	14	106	451	Hb 10,07 Ht 32,33	Plaq 113
No 9	52	41	450	141	15	92	539	Hb 12,98 Ht 39,69	Plaq 269
No 10	37	25	525	166	14	92	409	Hb 12,19 Ht 37,57	Plaq 265
No 11	37	45	610	151	17	90	452	Hb 13,11 Ht 41,77	Plaq 191
No 12	65	64	448	235	27	94	459	Hb 12,65 Ht 38,99	Plaq 307
No 13	46	35	434	213	30	88	370	Hb 13,73 Ht 42,29	Plaq 199
No 14	19	19	297	164	30	92	387	Hb 12,65 Ht 39,11	Plaq 123
No 15	95	79	339	181	11	89	543	Hb 12,64 Ht 38,61	Plaq 317
No 16	37	28	201	109	13	95	951	Hb 12,8 Ht 38,63	Plaq 224
No 17	26	32	193	163	18	94	586	Hb 12,17 Ht 37,67	Plaq 266
No 18	37	51	176	160	127	94	721	Hb 12,33 Ht 38,38	Plaq 275
No 19	33	34	207	114	30	96	117	Hb 13,40 Ht 41,12	Plaq 310
No 20	30	21	181	155	18	77	327	Hb 13,12 Ht 40,53	Plaq 143

* NR nao realizado Ht-hematócrito;Hb-hemoglobina

Valores laboratoriais bioquímicos da visita de 12 meses.

	AST	AST	LDH	Colesterol	GGT	Glicose	Fosfatase alcalina
N2	26	17	190	251	80	88	466
N3	39	38	195	155	26	90	622
N11	68	77	226	160	20	98	471
N9	42	37	224	119	13	91	438
N10	31	24	263	140	11	79	405
N13	46	54	288	203	71	83	549
N14	39	41	172	255	60	91	283
N16	33	19	260	99	49	75	558
N17	39	48	331	141	33	84	442
N19	29	20	257	117	40	95	1046
N20	41	53	324	217	105	65	398

Anexo VI. Exames de imagens



5.1 Lesões isointensas detectadas na Ressonância Magnética do Sistema Nervoso Central



5.2 Hidrocefalia detectada na Ressonância Magnética do Sistema Nervoso Central

Anexo VII. Sumário clínico dos 20 pacientes

1. N 1

	Vista inicial
ORIGEM	Rio de Janeiro
SINTOMA INICIAL	mãos e pés pequenos
IDADE SINTOMA INICIAL	6 meses
ENCAMINHAMENTO	pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO	72 meses
ATIVIDADE IDS	1,12 nmoles/4h/ml
IDADE AVALIAÇÃO	26 anos
EXAME FÍSICO	E 134 cm (-2DP) PC 59 cm (p>98) P 39 kg (-2DP) contraturas articulares, fronte proeminente, face grosseira, mãos em garra. sem lesões papulares usa aparelhos auditivos
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	sopro sistólico +3/+4 em foco aórtico
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica moderada, regurgitação tricúspede/ pulmonar/ mitral leves FE 65%
PNEUMOLOGIA	
- 6MWT	336/360 m
- Espirometria	distúrbio ventilatório restritivo grave
- Polissonografia	apnéia obstrutiva do sono grave
OFTALMOLOGIA	diminuição da acuidade visual / depósito periférico bilateral; rarefação do epitélio da retina. PIO: normal
AUDIOMETRIA	perda grave a profunda
TESTAGEM PSICOLÓGICA	
- teste	QI 75 (Leitter-R)
-RDNPM	normal
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
-Abdominal (volumes)	fígado 823,5cm ³ baço 329,3cm ³
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca e hidrocefalia
GAGs URINÁRIOS	35 mg/mmol creat (7.2 x vnr para idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	spray nasal corticóide

*hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

2. N2

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		São Paulo
SINTOMA INICIAL		infecções respiratórias
IDADE SINTOMA INICIAL		7 meses
ENCAMINHAMENTO		pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO		36 meses
ATIVIDADE IDS		3 pmol/mL/h
IDADE AVALIAÇÃO	12,5 anos	13,6 anos
EXAME FÍSICO	E não realizada PC 59cm (p98) P 26kg (-2DP) contraturas articulares, face grosseira, mãos em garra. Sem lesões papulares	E não realizada PC 59cm (p98) P 26kg (-2DP) contraturas articulares, face grosseira, mãos em garra. Sem lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	sopro sistólico +2/+4 em foco aórtico	sopro sistólico +2/+4 em foco aórtico
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica, tricúspede, mitral leves. Espessamento do septo interventricular FE 69%	regurgitação aórtica, tricúspede, mitral leves. Hipertrofia da ventrículo esquerdo FE 84%
PNEUMOLOGIA		
- 6MWT	134/165 m	não realizado
- Espirometria	não realizado	não realizado
- Polissonografia	apnéia obstrutiva do sono moderada	NA
OFTALMOLOGIA	normal	NA
AUDIOMETRIA	não realizada	não realizada
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	retardo mental moderado a grave (CID-10)	
-RDNPM	7 anos parou de falar	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	fígado 885cm ³ * baço 181,8cm ³	
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca e hidrocefalia	NA
GAGs URINÁRIOS	29 mg/mmol creat (2,6 X VNR para a idade)	não realizado
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

3. N3

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		Santa Catarina
SINTOMA INICIAL		atraso do desenvolvimento
IDADE SINTOMA INICIAL		24 meses
ENCAMINHAMENTO		pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO		60 meses
ATIVIDADE IDS		2,8 nmoles/4h/MI
IDADE AVALIAÇÃO	4,8 anos	6,2 anos
EXAME FÍSICO	E 117cm (+2DP); PC 55cm (p>98); P 27kg (+2DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Lesões papulares	E 118cm (mediana); PC 55cm; P 28kg (+2DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	normal	normal
ECOCARDIOGRAMA	não realizado	insuficiência mitral leve FE 60%
PNEUMOLOGIA		
- 6MWT	317/386 m	416/424 m
- Espirometria	não realizado	não realizado
- Polissonografia	apnéia obstrutiva do sono leve	NA
OFTALMOLOGIA	não realizado	NA
AUDIOMETRIA	perda moderada a grave	perda moderada a grave
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	retardo mental moderado a grave (CID-10)	
-RDNPM	sim, mas sem regressão	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	fígado 611,8cm ³ baço 152,1cm ³	fígado 622,4 cm ³ baço 164,7cm ³
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca e hidrocefalia	NA
GAGs URINÁRIOS	158 mg/mmol creat (12,7 X VNR para a idade)	60 mg/mmol creat (5,4X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

4.N4

	Vista inicial
ORIGEM	Rio Grande do Sul
SINTOMA INICIAL	contraturas articulares
IDADE SINTOMA INICIAL	60 meses
ENCAMINHAMENTO	pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO	96 meses
ATIVIDADE IDS	10 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	22 anos
EXAME FÍSICO	E 141 cm (-2DP); PC 58 cm (p98); P 75Kg (+1DP); contraturas articulares, fronte proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	sopro sistólico em foco aórtico +2/+3
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica moderada, regurgitação mitral leve. Hipertrofia do septo interventricular FE 77%
PNEUMOLOGIA	
- 6MWT	349/370m
- Espirometria	não realizado
- Polissonografia	apnéia do sono obstrutiva grave
OFTALMOLOGIA	acuidade visual normal. PIO: normal
AUDIOMETRIA	não realizado
TESTAGEM PSICOLÓGICA	
- teste	QI 80(Leitter-R)
-RDNPM	não
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
-Abdominal (volumes)	fígado 1059cm ³ baço 322,4cm ³
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca
GAGs URINÁRIOS	23 mg/mmol creat (4,2 X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

5. N5

Vista inicial	
ORIGEM	Bahia
SINTOMA INICIAL	aumento do volume abdominal
IDADE SINTOMA INICIAL	36 meses
ENCAMINHAMENTO	pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO	72 meses
ATIVIDADE IDS	6,2 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	17,9 anos
EXAME FÍSICO	E 142 cm (-2DP); PC 58 cm (p98); P 48 kg (-2DP); contraturas articulares, mãos em garra. Sem lesões papulares. Usa aparelho auditivo.
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	sopro sistólico +2/+4 em foco aórtico
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica moderada e regurgitação mitral leve FE 77%
PNEUMOLOGIA	
- 6MWT	409/433m
- Espirometria	distúrbio ventilatório obstrutivo moderado
- Polissonografia	apnéia do sono obstrutiva grave
OFTALMOLOGIA	acuidade visual normal; escavação leve de retina. PIO: normal
AUDIOMETRIA	perda leve a moderada
TESTAGEM PSICOLÓGICA	
- teste	QI 112(Leitter-R)
-RDNPM	não
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
-Abdominal (volumes)	fígado 1008,8cm ³ baço 235,1cm ³
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca
GAGs URINÁRIOS	24 mg/mmol creat (5,4X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

6. N6

Vista inicial	
ORIGEM	Bahia
SINTOMA INICIAL	aumento do volume abdominal
IDADE SINTOMA INICIAL	60 meses
ENCAMINHAMENTO	pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO	84 meses
ATIVIDADE IDS	2,4 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	14 anos
EXAME FÍSICO	E 132 cm (-2DP); PC 59 cm (p>98); P 33 kg (-2DP); contraturas articulares, mãos em garra. Sem lesões papulares. Usa aparelho auditivo.
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	sopro sistólico +2/+4 em foco aórtico
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação mitral e estenose aórtica leves FE 77%
PNEUMOLOGIA	
- 6MWT	405/407 m
- Espirometria	distúrbio ventilatório obstrutivo moderado
- Polissonografia	normal
OFTALMOLOGIA	diminuição da acuidade visual / escavação leve de retina. PIO: normal
AUDIOMETRIA	não realizada
TESTAGEM PSICOLÓGICA	
- teste	QI 116(Leitter-R)
-RDNPM	não
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
-Abdominal (volumes)	fígado 770,7cm ³ baço 232cm ³
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca
GAGs URINÁRIOS	17 mg/mmol creat (8,8 X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

7. N7

	Vista inicial
ORIGEM	Minas Gerais
SINTOMA INICIAL	infecções respiratórias
IDADE SINTOMA INICIAL	12 meses
ENCAMINHAMENTO	pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO	48 meses
ATIVIDADE IDS	2,3 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	10 anos
EXAME FÍSICO	E 116cm (-2DP); PC 55cm (p98); P29kg (-1DP-mediana); contraturas articulares, mãos em garra. Sem lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	sopro sistólico em foco aórtico +2/+4
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação mitral e estenose aórtica leves. Espestamento do septo interventricular FE 87%
PNEUMOLOGIA	
- 6MWT	246/ 243 m
- Espirometria	não realizada
- Polissonografia	apnéia do sono obstrutiva do sono leve
OFTALMOLOGIA	espestamento de coróide
AUDIOMETRIA	não realizada
TESTAGEM PSICOLÓGICA	
- teste	retardo mental moderado a grave (CID-10)
-RDNPM	3 anos parou de falar
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
-Abdominal (volumes)	fígado 900,4 cm ³ baco 461,3 cm ³ **
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca e hidrocefalia
GAGs URINÁRIOS	76 mg/mmol creat (8,8 X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	fluoxetina e β2 agonista spray nasal

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

8. N8

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		Ceará
SINTOMA INICIAL		aumento do volume abdominal
IDADE SINTOMA INICIAL		36 meses
ENCAMINHAMENTO		pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO		60 meses
ATIVIDADE IDS		5,0 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	11,2 anos	12,2 anos
EXAME FÍSICO	E 112cm (-2DP); PC 57cm (>p98); P 24kg(-2DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares	E 112cm (-2DP); PC 57cm (>p98); P 24kg (-2DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	sopro sistólico +2/+4 em foco aórtico	sopro sistólico +2/+4 em foco aórtico
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação mitral e estenose aórtica leves FE 73%	regurgitação mitral e tricuspide e estenose aórtica leves. Aumento de ventrículo esquerdo FE77%
PNEUMOLOGIA		
- 6MWT	353/458m	462/401m
- Espirometria	distúrbio ventilatório restritivo moderado	distúrbio ventilatório restritivo moderado
- Polissonografia	apnéia obstrutiva do sono moderada	NA
OFTALMOLOGIA	diminuição da acuidade visual; atrofia de NO; rarefação do epitélio da retina; e espessamento de coróide	NA
AUDIOMETRIA	não realizado	não realizado
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	QI 88(Leitter-R)	
-RDNPM	Não	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	fígado 637,7cm ³ baço 357,6cm ³ **	fígado 596,8 cm ³ baço 528,1cm ^{3**}
- Cerebral	lesões hiperintensas na substância branca e hidrocefalia	NA
GAGs URINÁRIOS	52 mg/mmol creat (8,8 X VNR para a idade)	58 mg/mmol creat (6,6X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita; NO = nervo óptico

9.N9

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		Rio Grande do Sul
SINTOMA INICIAL		atraso da fala
IDADE SINTOMA INICIAL		12 meses
ENCAMINHAMENTO		pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO		60 meses
ATIVIDADE IDS		5,0 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	6,5 anos	7,4 anos
EXAME FÍSICO	E 115cm (-1DP); PC 56cm (p>98); P26 kg (+1DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Lesões papulares	E118cm (-1DP); PC 56cm (p>98); P 28 kg (+1DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	normal	normal
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica e mitral leves FE 82%	regurgitação aórtica e mitral leves FE 82%
PNEUMOLOGIA		
- 6MWT	292/240m	286/246m
- Espirometria	não realizada	não realizada
- Polissonografia	apnéia obstrutiva do sono moderada	NA
OFTALMOLOGIA	espessamento de coróide	NA
AUDIOMETRIA	inconclusiva	não realizada
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	WIPPSI-R/QI 55	
-RDNPM	não	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	fígado 644,5cm ³ baço 146,8cm ³ lesões hiperintensas e isointensas na substância branca	fígado 648,5cm ³ baço 270,2cm ³
- Cerebral		NA
GAGs URINÁRIOS	42 mg/mmol creat (3,8 X VNR para a idade)	39 mg/mmol creat (3,1 X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

10.N10

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		Bahia
SINTOMA INICIAL		infecções respiratórias
IDADE SINTOMA INICIAL		7 meses
ENCAMINHAMENTO		pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO		60 meses
ATIVIDADE IDS		3,6 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	6,9 anos	7,9 anos
EXAME FÍSICO	E não realizada; PC 54cm (p98); P20kg (-1DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Lesões papulares	E não realizada; PC 54cm (p98); P 21kg (-1DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	sopro sistólico em foco aortico +3/+4	sopro sistólico em foco aortico +3/+4
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica grave, regurgitação mitral leve, derrame pericárdico, dilatação do ventrículo esquerdo FE 32%.	regurgitação aórtica grave, regurgitação mitral leve, derrame pericárdico, dilatação do ventrículo esquerdo FE 24%.
PNEUMOLOGIA		
- 6MWT	não realizada	não realizada
- Espirometria	não realizada	não realizada
- Polissonografia	inconclusiva	NA
OFTALMOLOGIA	espessamento de coróide	NA
AUDIOMETRIA	surdez profunda	surdez profunda
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	retardo mental grave a profundo (CID-10)	
-RDNPM	4 anos perda de aquisições motoras	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	não realizada	não realizada
- Cerebral	não realizada	não realizada
GAGs URINÁRIOS	55 mg/mmol creat (4,9X VNR para a idade)	70 mg/mmol creat (6,3X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	neuleptil e captopril	neuleptil e captopril

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

11.N11

Vista inicial	
ORIGEM	São Paulo
SINTOMA INICIAL	infecções respiratórias
IDADE SINTOMA INICIAL	36 meses
ENCAMINHAMENTO	pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO	60 meses
ATIVIDADE IDS	2,8 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	7 anos
EXAME FÍSICO	E 121cm (-1DP-mediana); PC 55cm (p98); P34kg (+2SD); contraturas articulares, mãos em garra
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	normal
ECOCARDIOGRAMA	espessamento mitral e aórtico FE 82%.
PNEUMOLOGIA	145/129m
- 6MWT	
- Espirometria	não realizada
- Polissonografia	inconclusiva
OFTALMOLOGIA	não realizada
AUDIOMETRIA	perda grave a profunda
TESTAGEM PSICOLÓGICA	
- teste	retardo mental moderado a grave (Bayley)
-RDNPM	6 anos perda de habilidades
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
-Abdominal (volumes)	fígado 1017,4 cm ³ baço 145,8cm ³
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca e hidrocefalia
GAGs URINÁRIOS	50 mg/mmol creat (7,1X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

12. N 12

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		Alagoas
SINTOMA INICIAL		contraturas articulares
IDADE SINTOMA INICIAL		6 meses
ENCAMINHAMENTO		pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO		48 meses
ATIVIDADE IDS		5,2 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	4,9 anos	6,0 anos
EXAME FÍSICO	E101cm (-2DP);PC 53cm (p98);P23kg (+2DP); contraturas articulares, fronete proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares	E 103cm (-2DP);PC54cm (p98); P 24kg (+2DP); contraturas articulares, fronete proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	normal	normal
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica e mitral leves FE 60%	regurgitação aórtica e mitral leves FE 60%
PNEUMOLOGIA		
- 6MWT	não realizada	385/384m
- Espirometria	não realizada	não realizada
- Polissonografia	normal	NA
OFTALMOLOGIA	estrabismo convergente em olho direito	NA
AUDIOMETRIA	perda leve a moderado	perda leve a moderado
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	retardo mental moderado a grave (CID-10)	
-RDNPM	não	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	fígado 682,6cm ³ baço 184,6cm ³	fígado 674,8cm ³ baço 178,6 cm ³
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca e hidrocefalia	NA
GAGs URINÁRIOS	43 mg/mmol creat (3,4X VNR para a idade)	82 mg/mmol creat (7,4X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

13. N13

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		Bahia
SINTOMA INICIAL		atraso do desenvolvimento
IDADE SINTOMA INICIAL		48 meses
ENCAMINHAMENTO		pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO		168 meses
ATIVIDADE IDS		4,7 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	14,6 anos	15,8 anos
EXAME FÍSICO	E não realizada; PC58cm (p98); P20 kg (-2DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares	E não realizada; PC58cm (p98); P24 kg (-2DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	normal	normal
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica e mitral leves FE 57%.	regurgitação aórtica e mitral leves FE 63%.
PNEUMOLOGIA:		
- 6MWT	não realizado	não realizado
- Espirometria	não realizada	não realizada
- Polissonografia	apnéia obstrutiva do sono leve	NA
OFTALMOLOGIA	papiledema e espestamento de coróide	NA
AUDIOMETRIA	não realizada	não realizada
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	retardo mental profundo (CID-10)	
-RDNPM	6 anos perda da fala	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	fígado 709,9 cm ³ * baço 161,1 cm ³	não realizada
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca e hidrocefalia	NA
GAGs URINÁRIOS	59 mg/mmol creat (6,7 X VNR para a idade)	130 mg/mmol creat (8,8 X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

14. N14

Vista inicial	
ORIGEM	São Paulo
SINTOMA INICIAL	surdez
IDADE SINTOMA INICIAL	24 meses
ENCAMINHAMENTO	otorrinolaringologista
IDADE DIAGNÓSTICO	96 meses
ATIVIDADE IDS	2,3 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	9,4 anos
EXAME FÍSICO	E 120cm (-2DP); PC 61cm (+2DP); P 28kg (mediana)
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	sopro sitólico +3/+4 em focos aórtico e mitral
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica grave e mitral moderada. Dilatação do Ventrículo esquerdo FE 69 %.
PNEUMOLOGIA	
- 6MWT	
- Espirometria	não realizada
- Polissonografia	apnéia do sono obstrutiva leve
OFTALMOLOGIA	espessamento de coróide
AUDIOMETRIA	perda auditiva grave
TESTAGEM PSICOLÓGICA	
- teste	retardo mental moderado a grave (CID-10)
-RDNPM	7 anos perdeu controle de esfíncteres
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
-Abdominal (volumes)	fígado 825,5cm ³ baço 182,6cm ³
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas e hidrocefalia
GAGs URINÁRIOS	40 mg/mmol creat (10 X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

15. N15

Vista inicial	
ORIGEM	São Paulo
SINTOMA INICIAL	contraturas articulares
IDADE SINTOMA INICIAL	36 meses
ENCAMINHAMENTO	pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO	60 meses
ATIVIDADE IDS	2,4 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	6,5 anos
EXAME FÍSICO	E 115cm (-1DP); PC 56cm (p98); P21kg (+1DP-+2DP)
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	normal
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica moderada e mitral leve FE 72%
PNEUMOLOGIA	
- 6MWT	275/297m
- Espirometria	não realizada
- Polissonografia	normal
OFTALMOLOGIA	normal
AUDIOMETRIA	perda leve a moderada
TESTAGEM PSICOLÓGICA	
- teste	WIPPSI-R QI 69
-RDNPM	não
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
-Abdominal (volumes)	fígado 656,2 cm ³ * baço 142,4 cm ³
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas e hidrocefalia
GAGs URINÁRIOS	44 mg/mmol creat (X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

16. N16

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		Rio Grande do Sul
SINTOMA INICIAL		aumento do volume abdominal
IDADE SINTOMA INICIAL		12 meses
ENCAMINHAMENTO		pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO		36 meses
ATIVIDADE IDS		5,5 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	3,6 anos	4,6 anos
EXAME FÍSICO	E 104cm (+1DP); PC cm (p98); P 21kg (+2DP); contraturas articulares, mãos em garra. Sem lesões papulares	E 110cm (median-+1DP); PC cm (p98); P 22kg (+2DP); contraturas articulares, mãos em garra. Sem lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	Normal	normal
ECOCARDIOGRAMA	normal FE 67%.	normal FE 67%.
PNEUMOLOGIA:		
- 6MWT	330/368m	330/301m
- Espirometria	não realizada	distúrbio ventilatório restritivo moderado
- Polissonografia	apnéia obstrutiva do sono leve	NA
OFTALMOLOGIA	espestamento de coróide	NA
AUDIOMETRIA	perda leve a moderada	perda leve a moderada
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	WIPPSI-R QI 72	
-RDNPM	não	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	fígado 391 cm ³ baço 77,74 cm ³ lesões hiperintensas e isointensas e	fígado 512,2 cm ³ baço 246,1cm ³ **
- Cerebral	substância branca e hidrocefalia	NA
GAGs URINÁRIOS	55 mg/mmol creat (4,3X VNR para a idade)	39 mg/mmol creat (3,1X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não	não

*hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

17. N17

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		São Paulo
SINTOMA INICIAL		contraturas articulares
IDADE SINTOMA INICIAL		36 meses
ENCAMINHAMENTO		pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO		60 meses
ATIVIDADE IDS		8,1nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	3,7 anos	4,7 anos
EXAME FÍSICO	E 94cm (-2DP-1DP); PC 54cm (p>98); P 16kg (mediana); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares	E 99cm (-2DP); PC 55cm (p98); P 17kg (mediana); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	normal	normal
ECOCARDIOGRAMA	Espeçamento aórtica e mitral leves FE 70%	espeçamento aórtica e mitral leves FE 75%
PNEUMOLOGIA		
- 6MWT	216/273m	319/334m
- Espirometria	não realizada	distúrbio ventilatório restritivo grave
- Polissonografia	apnéia obstrutiva do sono leve	NA
OFTALMOLOGIA	não realizado	NA
AUDIOMETRIA	perda grau grave	perda grau grave
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	WIPPSI-R QI 67	
-RDNPM	não	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	figado 390,9cm ³ baço 168,3cm ³	figado 512,2cm ³ baço 371,7cm ³ **
- Cerebral	lesões hiperintensas e isoíntensas na substância branca e hidrocefalia	NA
GAGs URINÁRIOS	62mg/mmol creat (4,9 X VNR para a idade)	54mg/mmol creat (4,2X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

18. N18

Vista inicial	
ORIGEM	São Paulo
SINTOMA INICIAL	aumento do volume abdominal
IDADE SINTOMA INICIAL	36 meses
ENCAMINHAMENTO	pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO	48 meses
ATIVIDADE IDS	3,1nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	5 anos
EXAME FÍSICO	E 99cm (-2DP); PC 52cm (p50); P 18kg
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	normal
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação aórtica e mitral leves FE 72%
PNEUMOLOGIA	
- 6MWT	293/330m
- Espirometria	não realizada
- Polissonografia	Normal
OFTALMOLOGIA	Espestamento de coróide; rarefação do epitélio da retina
AUDIOMETRIA	perda leve a moderada
TESTAGEM PSICOLÓGICA	
- teste	QI 72 (WIPPSI-R)
-RDNPM	não
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	
-Abdominal (volumes)	fígado 458,6cm ³ baço 92,8cm ³
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas
gags urinários	51mg/mmol creat (3,6x vnr para a idade)
medicações crônicas	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

19.N19

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		Rio de Janeiro
SINTOMA INICIAL		atraso de fala
IDADE SINTOMA INICIAL		36 meses
ENCAMINHAMENTO		pediatra
IDADE DIAGNÓSTICO		60 meses
ATIVIDADE IDS		2,0 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	4,4anos	5,5 anos
EXAME FÍSICO	E 115cm (+2DP); PC 52cm (p50); P33 kg (+2DP); contraturas articulares, fronte proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares	E 116cm (+1DP); PC 54cm (p>98); P 32 kg (+2DP); contraturas articulares, fronte proeminente, mãos em garra. Lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	normal	normal
ECOCARDIOGRAMA	Regurgitação aórtica e mitral leves FE 70%	regurgitação aórtica e mitral leves FE 75%.
PNEUMOLOGIA:		
- 6MWT	342/294m	281/301m
- Espirometria	não realizada	não realizada
- Polissonografia	inconclusiva	NA
OFTALMOLOGIA	não realizado	NA
AUDIOMETRIA	perda de grave a profundo	perda de grave a profundo
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	retardo mental moderado a grave (CID-10)	
-RDNPM	3 anos atraso da fala	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	fígado 721,8 cm ³ baço 123 cm ³	
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca	NA
GAGs URINÁRIOS	45 mg/mmol creat (3,2X VNR para a idade)	71 mg/mmol creat (5,1X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita

	Vista inicial	Visita 12 meses
ORIGEM		São Paulo
SINTOMA INICIAL		infecções respiratórias
IDADE SINTOMA INICIAL		6 meses
ENCAMINHAMENTO		neurologista
IDADE DIAGNÓSTICO		84 meses
ATIVIDADE IDS		2,5 nmoles/4h/mL
IDADE AVALIAÇÃO	7 anos	8 anos
EXAME FÍSICO	E 117cm (-1DP); PC 56cm (p>98); P 34 kg (+2DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares	E 119cm (-1DP); PC 56cm (p>98); P 34kg (+2DP); contraturas articulares, face grosseira, fronte proeminente, mãos em garra. Sem lesões papulares
AUSCULTA CARDIOVASCULAR	normal	normal
ECOCARDIOGRAMA	regurgitação mitral leve. Hipertrofia do septo interventricular FE 73%.	regurgitação aórtica e mitral leves. Hipertrofia de ventrículo esquerdo FE 80%
PNEUMOLOGIA:		
- 6MWT	não realizada	não realizada
- Espirometria	não realizada	não realizada
- Polissonografia	apnéia obstrutiva do sono leve	NA
OFTALMOLOGIA	não realizada	NA
AUDIOMETRIA	perda grave a profunda	perda grave a profunda
TESTAGEM PSICOLÓGICA		NA
- teste	retardo mental profundo (CID-10)	
-RDNPM	com 3 perdeu habilidades	
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA		
-Abdominal (volumes)	fígado 743,2 cm ³ baço 198 cm ³	não realizada
- Cerebral	lesões hiperintensas e isointensas na substância branca e hidrocefalia	NA
GAGs URINÁRIOS	35 mg/mmol creat (4,4X VNR para a idade)	72 mg/mmol creat (5,5X VNR para a idade)
MEDICAÇÕES CRÔNICAS	não	não

* hepatomegalia; ** esplenomegalia; NA = não se aplica - exames realizados somente na primeira visita