



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

RHAISA FARIAS DA SILVA

**MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I: PERFIL GÉNÉTICO -
EPIDEMIOLÓGICO E ANÁLISE DE CONSANGUINIDADE DE
PACIENTES NO ESTADO DA PARAÍBA**

CAMPINA GRANDE – PB
2017

RHAISA FARIAS DA SILVA

**MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I: PERFIL GÉNÉTICO -
EPIDEMIOLÓGICO E ANÁLISE DE CONSANGUINIDADE DE
PACIENTES NO ESTADO DA PARAÍBA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof. Dr. Simone Silva dos Santos Lopes

CAMPINA GRANDE – PB
ABRIL 2017

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

S586m Silva, Rhaisa Farias da.
Mucopolissacaridose tipo I [manuscrito] : perfil genético-epidemiológico e análise de consanguinidade de pacientes no estado da Paraíba / Rhaisa Farias da Silva. - 2017.
50 p. : il. color.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2017.
"Orientação: Profa. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes, Departamento de Ciências Biológicas".

1. Doenças genéticas. 2. Síndrome de Hurler. 3. Coeficiente de endogamia. 4. Mutações. I. Título.

21. ed. CDD 572.86

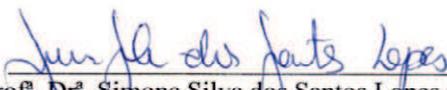
RHAISA FARIAS DA SILVA

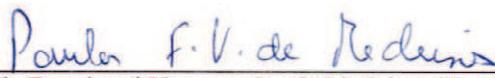
**MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO I: PERFIL GÉNÉTICO - EPIDEMIOLÓGICO
E ANÁLISE DE CONSANGUINIDADE DE PACIENTES NO ESTADO DA
PARAÍBA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação de Licenciatura em Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Licenciatura em Ciências Biológicas.

Aprovado (a) em 17/04/2017

BANCA EXAMINADORA


Prof.^a Dr.^a Simone Silva dos Santos Lopes (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Dr.^a Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros (Examinadora)
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)


Prof. Carlos Henrique Salvino Gadelha Meneses (Examinador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Aos meus avós, Maria de Farias e Miguel Olindrino (*in memoriam*); Josefa Margarida (*in memoriam*) e José Gomes. Amo-vos e serei eternamente grata!

AGRADECIMENTOS

Ao Criador, pelo fôlego da vida e pela energia que rege meu ser.

À professora e orientadora Dr^a Simone Lopes, por ter me adotado e introduzido no universo das Mucopolissacarídeos. Minha admiração pela sua humanidade e profissionalismo.

Aos pacientes e seus familiares, que apesar das inúmeras dificuldades, concordaram em participar deste estudo.

À Universidade Estadual da Paraíba, por toda minha formação acadêmica ao longo desses anos e pela oportunidade de obter este título.

Aos professores do Curso de Biologia, por todo conhecimento adquirido.

Aos membros da banca, Dr^a Paula Frassinetti e Prof. Dr. Carlos Gadelha, por toda gentileza e por terem aceitado o meu convite.

À minha família, meus pais Ivone Farias e José Gomes, e meu irmão Raldiney Farias, por ter sido sempre a minha base. Enorme gratidão pelo amor, pelos ensinamentos e incentivo diário.

Ao Pierre, que mesmo distante se faz sempre presente com todo seu amor, cumplicidade e incentivo.

Aos colegas do Laboratório de Genética e Biologia Molecular, Yorran, Álisson, Isabela e Micaela, pelo auxílio e diálogos sobre ciência.

Às minhas irmãs acadêmicas, Ruth, por sempre está ao meu lado, tanto nas tensões como nos momentos de glória, com toda sua sabedoria e paciência; Mikaela, pelo mais profundo sentimento de amizade, confiança e incentivo; e Shirley, pelo companheirismo, sempre me auxiliando nos entraves da vida e da ciência.

Aos amigos de toda uma vida, principalmente, Mayara Gomes, Mayara Henriques e Mayrla, por tornarem a minha caminhada mais leve; Welly Candida, por sempre me incentivar a alçar voos cada vez mais altos; Olavo, Aline e Júnior, que tanto me ajudaram quando já não tinha muitas energias; e Márcio, pelo apoio e prontidão.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta pesquisa.

Meus sinceros agradecimentos!

Nada do que é feito com amor é pequeno...

Chiara Lubich

LISTA DE ABREVIATURAS

AR- autossômica recessiva

ASPAM-PB - Associação de portadores de mucopolissacaridoses do estado da Paraíba

CS - condroitin Sulfato

DLD- doença lisossômica de depósito

DS - dermatan Sulfato

EIM - erros inatos do metabolismo

GAGs – glicosaminoglicanos

HS- heparan Sulfato

HUAC – Hospital Universitário Alcides Carneiro

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDUA – α -L-iduronidase

MPS – mucopolissacaridose

MPS I – mucopolissacaridose tipo I

QS - queratan Sulfato

S-H – Síndrome de Hurler

S-H/S – Síndrome de Hurler/Sheie

S-S – Síndrome de Scheie

RLX - recessiva ligada ao X

TRE - terapia de reposição enzimática

TCTH - transplante de células tronco hematopoiéticas

UEPB – Universidade Estadual da Paraíba

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

A MPS tipo I é uma doença hereditária, rara, de caráter autossômico recessivo e progressiva, causada por mutações no gene IDUA que resultam na deficiência da enzima α -L-iduronidase, provocando o acúmulo de GAGs em órgãos e tecidos e causando manifestações clínicas multissistêmicas. Mesmo sendo caracterizada como uma doença rara, a Paraíba apresenta um número elevado de pacientes, além de possuir altas taxas de uniões consanguíneas em alguns municípios. O objetivo desse estudo foi identificar o perfil genético-epidemiológico e o índice de consanguinidade dos pacientes com MPS tipo I na Paraíba. Trata-se de uma pesquisa qualitativa, descritiva, realizada a partir da análise de prontuários dos pacientes acompanhados no HUAC, além de entrevista com os pais para a análise genealógica da família. A prevalência e a incidência da doença no estado são de aproximadamente 1:660.000 e 1:790.000 nascidos vivos, respectivamente. Dos pacientes analisados, 67% são mulheres e 33% homens, dois pacientes são irmãos com os mesmos genitores. A idade média apresentada é de 10,8 (desvio padrão de \pm 4,9). Quanto à procedência, observou-se que 83% residem na mesorregião do Sertão, enquanto que 17% no Agreste paraibano, sendo 67% dos casos provenientes de zonas rurais e 33% de zonas urbanas. Foi constatado que todas as famílias apresentam algum grau de parentesco, elevando o coeficiente médio de endogamia ($F=0,0281$). A mutação c.1598C>G (p.P533R) está presente em 100% da amostra, sendo 83,3% em homozigose; a segunda mutação verificada em 16,7% foi a c.1262T>C (p.L421P), em heterozigose. Verificou-se que as manifestações clínicas da doença variam entre os pacientes, sendo as mais frequentes: alterações esqueléticas e hérnia umbilical, no entanto, atraso no desenvolvimento psicomotor e perda total da visão também foram mencionados. A partir dos sintomas clínicos apresentados no diagnóstico, foi verificada a possibilidade de associação do genótipo com o fenótipo da doença através do Teste Exato de Fisher. As informações genéticas e epidemiológicas deste estudo irão promover um conhecimento mais aguçado dos pacientes e suas respectivas famílias, além dos resultados endossarem a relação da consanguinidade com a incidência da MPS tipo I no estado e a necessidade de divulgar informações a respeito dessa doença, por meio de políticas públicas de saúde, como a oferta de aconselhamento genético, principalmente, para regiões com altas taxas de endogamia.

Palavras-chave: Síndrome de Hurler; coeficiente de endogamia; mutações.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a rare inherited disease, with an autosomal recessive and progressive form, caused by mutations in the IDUA gene. These mutations result in α -L-iduronidase enzyme deficiency, causing accumulation of glycosaminoglycans (GAGs) in organs and tissues, as well as causing multisystemic clinical manifestations. Although MPS I is regarded as a rare disease, the Brazilian state of Paraíba has a high number of patients with it as well as high rates of consanguineous marriages in some cities. The objective of this study was to identify the genetic-epidemiological profile and the inbreeding index for patients with MPS I in Paraíba. This is a quantitative, qualitative, and descriptive research, carried out based on the analysis of patients' medical records at Alcides Carneiro University Hospital (HUAC), in the city of Campina Grande, PB, as well as on interviews with the latter's parents aiming at a genealogical analysis of the family. The prevalence and incidence of the disease in the state are approximately 1:660,000 and 1:790,000 live births, respectively. 67% of the patients analyzed are women and 33% are men, and two of them are siblings with the same parents. The average age presented is 10.8 (standard deviation of \pm 4.9). Concerning the patients' homeplace, 83% came originally from the Sertão mesoregion, whereas 17% came from the Agreste region of Paraíba, 67% of which were from rural areas and 33% from urban areas. It was established that all the families had presented some degree of blood relation, thus raising the average inbreeding coefficient ($F = 0,0281$). The c.1598C> G mutation (p.P533R) is found in 100% of the members of the sample, being 83.3% homozygous. The second mutation found in heterozygosity in 16.7% of the cases was the c.1262T> C (p.L421P). It was verified that the clinical manifestations of the disease vary among patients, the most frequent ones being skeletal alterations and umbilical hernia. Yet, delay in psychomotor development and total loss of vision were also mentioned. Considering the clinical symptoms reported in the diagnosis, the possibility of associating the genotype with the disease phenotype was verified through Fisher's Exact Test. The genetic and epidemiological information in this study contributes to a sharper knowledge of these patients and their respective families. In addition, the results confirm the relationship between consanguinity and the incidence of MPS I in the state of Paraíba and the need to spread information about this disease through public healthcare policies, such as the provision of genetic counseling, especially in regions with high rates of inbreeding.

Keywords: Hurler syndrome; Coefficient of inbreeding; Mutations.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Distribuição global de casamentos consanguíneos entre primos de segundo grau ou mais próximos.....	17
Figura 2	– Gráfico da frequência dos tipos de MPS no Brasil.....	21
Figura 3	– Mecanismo de herança recessiva da MPS tipo I.....	22
Figura 4	– Quantidade e procedência dos pacientes com MPS tipo I em cada cidade e sua respectiva mesorregião da Paraíba.	30
Figura 5	– Pacientes irmãos com MPS tipo I.....	31
Figura 6	– Gráfico com a prevalência das manifestações clínicas de pacientes com MPS tipo I.....	31
Figura 7	– Heredograma da família 1.....	33
Figura 8	– Heredograma da família 2.....	33
Figura 9	– Heredograma da família 3.....	34
Figura 10	– Heredograma da família 4.....	34
Figura 11	– Heredograma da família 5.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação das Mucopolissacaridoses.....	20
Tabela 2 – Provável classificação quanto ao subtipo de MPS I dos pacientes da Paraíba	32
Tabela 3 – Coeficiente médio de endogamia e percentual do grau de parentesco.....	35
Tabela 4 – Mutações identificadas em pacientes com MPS tipo I na Paraíba	36
Tabela 5 – Associação entre o genótipo e o fenótipo e o grau de significância.....	36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
2.1. Objetivo geral.....	14
2.2. Objetivos específicos.....	14
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1. Epidemiologia e consanguinidade.....	15
3.2. Erros inatos do metabolismo.....	17
3.3. Doenças lisossômicas de depósito.....	17
3.4. Mucopolissacaridoses.....	18
3.5. Mucopolissacaridose tipo i.....	20
3.5.1. Aspectos epidemiológicos.....	21
3.5.2. Aspectos genéticos e moleculares.....	21
3.5.2.1. Gene <i>IDUA</i>	21
3.5.2.2. Mutações.....	22
3.5.2.2.1. Frequência das mutações.....	22
3.5.3. Aspectos clínicos	23
3.5.4. Diagnóstico.....	24
3.5.5. Tratamento.....	25
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	27
3.4. Tipologia	27
3.5. Local do estudo.....	27
3.6. Análise dos dados	27
3.7. Aspectos éticos.....	29
4. RESULTADOS	30
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS	
APÊNDICE	

1. INTRODUÇÃO

As Mucopolissacaridoses (MPS) são Erros Inatos do Metabolismo (EIM), que englobam diversas doenças raras, desencadeadas devido às deficiências enzimáticas lisossomais específicas. A principal característica desse grupo é o acúmulo progressivo de glicosaminoglicanos (GAGs) que compromete a função celular e orgânica, e ocasiona uma série de manifestações clínicas, as quais são progressivas e multissistêmicas. A classificação da MPS é baseada no tipo de enzima que se encontra deficiente, havendo atualmente 11 defeitos enzimáticos conhecidos que estão relacionados com sete tipos diferentes da doença (NEUFELD E MUENZER, 2001).

A Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é um dos tipos da MPS causada pela presença de dois alelos mutados nos afetados, sendo assim, de caráter autossômico recessivo. Nesta doença, diversos fatores, como o tipo de mutação e a forma de herança da mesma, estão associados à diversidade dos fenótipos clínicos, surgindo à necessidade de categorizá-la em subgrupos: S-H; S-S/H e S-S (NEUFELD E MUENZER, 2001). A distribuição das mutações que ocasionam a MPS I varia entre as populações, e fatores como, a consanguinidade e deriva genética podem influenciar na disposição da doença no mundo (PASSOS-BUENO *et al.*, 2014).

No geral, a incidência global estimada das MPS é de 1,9 - 4,5:100.000 nascidos vivos (HAMARTZ *et al.*, 2008). A MPS tipo I destaca-se por ser a mais incidente a nível global, afetando aproximadamente 2:100.000 nascidos vivos (CHKIOUA *et al.*, 2011). Na América Latina, o Brasil é o país com maior número de pacientes com MPS tipo I (BECK, *et al.*, 2014), apresentando uma incidência de 1:106.000 nascidos vivos (MATTE *et al.*, 2000), sendo o terceiro tipo mais frequente no país (GARCIA *et al.*, 2008). Entretanto, há diferenças regionais quanto à representatividade da MPS I, sendo a região Sul a que apresenta maior frequência de afetados, seguida da região Sudeste e Nordeste (GARCIA *et al.*, 2008).

No Nordeste, os estados da Paraíba e Pernambuco lideram no maior número de casos com MPS tipo I (REDE MPS BRASIL, 2017). Além disso, na mesma região ocorre quinze vezes mais casamentos consanguíneos comparados à região Sul do país, podendo estar associada com a alta frequência de doenças genéticas, principalmente as que possuem caráter recessivo (FREIRE-MAIA, 1989).

A partir de um estudo realizado por Weller *et al.* (2012) foi verificado que a endogamia está relacionada ao número elevado de deficiências em aproximadamente 41% dos municípios paraibanos analisados. Na Tunísia, por exemplo, foi constatada a influência do aumento do

número de afetados por MSP I, com o hábito da união entre pessoas aparentadas (CHKIOUA *et al.*, 2011). Sendo assim, pode-se sugerir que a alta prevalência de casos na Paraíba talvez esteja associada ao número elevado de uniões consanguíneas, o que caracteriza um problema de saúde pública.

A MPS I é uma doença com manifestações multissistêmicas e que a sobrevivência sem o tratamento ocasiona a morte prematura dos pacientes na forma grave da doença (GIUGLIANI *et al.*, 2012). Desta forma, o diagnóstico precoce é necessário para se ter acesso ao tratamento, sendo este obtido por meio de testes bioquímicos e genéticos para fins de confirmação. O fato é que grande parte dos estudos genéticos são realizados nas regiões Sul e Sudeste, evidenciando a necessidade de se realizar pesquisas e aprimorar os serviços genéticos na região Nordeste (SANTOS *et al.*, 2010).

Apesar da disponibilidade de tratamento, como o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) e Terapia de Reposição Enzimática (TRE) para essas síndromes proporcionar uma melhor qualidade de vida para os pacientes, não há como reverter totalmente o quadro clínico da enfermidade (NEUFELD E MUENZER, 2001). Sendo assim, a única medida mitigadora é evitar a ocorrência de novos casos, a partir da oferta de serviços paliativos, como o de aconselhamento genético, principalmente para populações identificadas com maior frequência de casamentos entre pessoas aparentadas, como ocorre na Paraíba.

Diante deste cenário, a proposição e tomadas de medidas de políticas públicas devem ser baseadas a partir do perfil epidemiológico da população. É relevante salientar, que esse trabalho é pioneiro na prospecção de dados sobre essa doença na Paraíba, pois permitirá inferir dados de incidência e prevalência da doença e verificará a sua distribuição entre as diferentes mesorregiões do estado para um conhecimento mais aguçado destas famílias. A análise de consanguinidade evidenciará uma possível relação com a alta incidência da doença. Por conseguinte, pretende-se estabelecer uma possível associação genótipo-fenótipo dos portadores, além de descrever os dados mutacionais e suas respectivas frequências no estado, comparando com outras populações, no intuito de contribuir com uma melhor caracterização genética desses portadores, bem como para estudos futuros de ancestralidade da doença.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Descrever o perfil genético-epidemiológico e análise de consanguinidade de pacientes com Mucopolissacaridose tipo I no estado da Paraíba.

2.2. Objetivos específicos

- Levantar o perfil epidemiológico dos pacientes com MPS tipo I na Paraíba;
- Verificar a distribuição da MPS tipo I entre as mesorregiões do estado;
- Estimar a incidência e a prevalência da doença na Paraíba;
- Classificar o provável subtipo da doença (Síndrome de Hurler – SH; Síndrome de Hurler-Scheie – S-H/S; ou Síndrome de Scheie) dos portadores, a partir das informações descritas no diagnóstico em comparação com a literatura científica;
- Identificar o índice de consanguinidade nas famílias dos pacientes analisados;
- Avaliar tipo(s) e a frequência de mutações no gene IDUA nos pacientes paraibanos, comparando com outras populações;
- Averiguar a possibilidade de associação entre o genótipo e o fenótipo dos pacientes analisados.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Epidemiologia e consanguinidade

A epidemiologia é um campo das ciências da saúde que permite retratar e identificar os fatores sociais, ambientais ou genéticos que influenciem na frequência e distribuição das doenças em uma população (ROUQUAYROL E ALMEIDA, 2003). O objetivo é que a partir desse conhecimento, medidas sejam tomadas visando reduzir ou erradicar qualquer que seja o problema causador da enfermidade (PEREIRA, 2007). Para tanto é necessário informar e atualizar os profissionais e dirigentes da saúde a respeito dos fatores, agravos e doenças que afetam a população.

A identificação dos determinantes e condicionantes da doença é importante, sendo assim a busca não se concentra em analisar apenas o aumento da frequência de uma doença, mas também comparar frequências entre regiões diferentes (ROUQUAYROL E ALMEIDA, 2003). Essa preocupação é essencial para levantar os fatores que influenciam na incidência e na heterogeneidade ou homogeneidade das distribuições na área em estudo, como por exemplo, a discrepância de dados de uma região para outra, ou até mesmo entre países. Fatores como aspectos econômicos, disponibilidade de acesso e oferta de assistência médica, hábitos culturais e características genéticas da população intervêm diretamente nas estratégias epidemiológicas em sanar problemas de saúde pública (ROUQUAYROL E ALMEIDA, 2003).

No que concerne ao campo da epidemiológica genética, a preocupação são os fatores hereditários atrelados muitas vezes aos fatores culturais na incidência de doenças em populações. O enfoque não é apenas na doença, mas na população como um todo. Em heranças familiares, por exemplo, são investigadas as genealogias em um grupo vulnerável ou uma família com pessoas já acometidas. Em famílias com uniões consanguíneas, por exemplo, temos o fator genético e cultural associados (KHOURY *et al.*, 1993).

Atualmente, casamentos consanguíneos representam aproximadamente 10,4% da população mundial (BLACK E BITTLES, 2010). Esse percentual se torna mais elevado em regiões do Norte da África Subsaariana, no Oriente Médio e no sul, no oeste e centro da Ásia (MOAMMAR, 2010). O Brasil diminuiu as taxas de casamentos consanguíneos entre as populações depois de mudanças sociodemográficas (de 4,8% para 1,8%) (BLACK E BITTLES, 2010) (Figura 1). Entretanto, o Nordeste ainda apresenta altos índices de casamentos consanguíneos, sendo a taxa 15 vezes maior (9%), do que em outras regiões, como o Sul do Brasil (0,62%) (NERI, 2003). Nos estados da Paraíba e Rio Grande do Norte, as

frequências variam entre 6 a 41% e 9 para 32%, respectivamente (SOARES, 2011; KOSUKI, 2015).

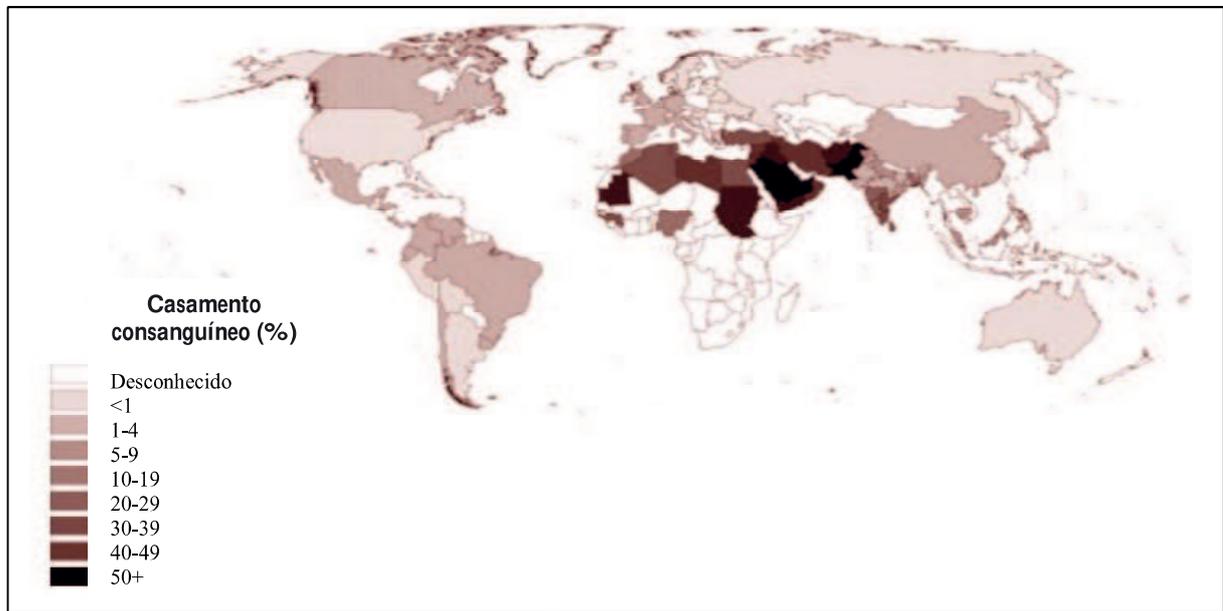


Figura 1. Distribuição global de casamentos consanguíneos entre primos de segundo grau ou mais próximos.

Fonte: adaptado de Black e Bittles, 2010.

As uniões entre pessoas aparentadas elevam o risco de incidência de doenças genéticas de caráter autossômico recessivo por promover a união de alelos raros, mas que se manifestam em homozigose (FREIRE-MAIA, 1989). Várias doenças autossômicas recessivas já foram descritas na literatura, como, por exemplo, a maioria dos EIM. Um exemplo são as MPS, que trata-se de um grupo de doenças de caráter sindrômico, relacionadas com inúmeras mutações que podem influenciar na gravidade do fenótipo clínico da doença. Diante disso, a epidemiologia genética torna-se importante na investigação do aumento da frequência dessas doenças, como a MPS tipo I, em populações com altas taxas de consanguinidade.

3.2. Erros inatos do metabolismo

Os EIM constituem um grupo heterogêneo de distúrbios bioquímicos, geneticamente determinados, que afetam a síntese, degradação, processamento e transporte de metabólitos no organismo, resultando no acúmulo e desencadeando diversas doenças (SAÍNZ *et al.*, 2002). A maioria destas enfermidades é de herança autossômica recessiva, exceto um grupo com herança ligada ao sexo e casos raros provenientes de herança autossômica dominante (NEUFELD E MUENZER, 2001).

O termo EIM foi proposto por Sir Archibald Garrod, em 1908, a partir de estudos com pacientes portadores de alcaptonúria, pentosúria, albinismo e cistinúria, no intuito de caracterizar tais condições (GARROD, 1902). Ele observou que os indivíduos apresentavam concentração irregular de metabólitos no organismo, a partir da inexistência ou da ineficiência de determinada enzima na rota metabólica, provocando o acúmulo ou a ausência de tais substâncias no organismo (GARROD, 1902).

Em pacientes com alcaptonúria, foi verificado um excesso de ácido homogentísico no organismo (GARROD, 1902). As outras condições, cistinúria, pentosúria e albinismo foram ocasionadas pelo bloqueio em algum processo específico da rota metabólica (CLARKE, 1996). A partir da união das informações obtidas por Garrod, com o fato da existência de uma maior frequência de EIM em irmãos, filhos de pais consanguíneos, houve uma correlação com as recém-descobertas Leis de Mendel (CLARKE, 1996). Essas informações possibilitaram alavancar os primeiros estudos e conhecer um pouco mais dessas patologias que atualmente ainda são alvos de investigação.

As doenças decorrentes de EIM ainda são pouco conhecidas e de difícil diagnóstico. A incidência é estimada em 1:10.000 nascidos vivos e com manifestação predominante e mortalidade elevada na infância (NEUFELD E MUENZER, 2001). Por estarem relacionados às mortes prematuras, transtornos neurológicos e baixa qualidade de vida, os EIM são muito relevantes no âmbito de problema de saúde pública (SAÍNZ *et al.*, 2002).

3.3. Doenças Lisossômicas de Depósito

As DL compõem um grupo dos EIM derivadas de uma ou mais mutações em cerca de 50 genes diferentes que podem ocasionar mais de 50 doenças genéticas distintas (GIUGLIANI *et al.*, 2012). Esses genes são responsáveis pela codificação de proteínas relacionadas a uma via de degradação metabólica. De forma que, proteínas defeituosas ocasionando o acúmulo de substratos específicos parcialmente ou não degradados no interior

dos lisossomos, ou, por vezes, no transporte de moléculas através da membrana dessa organela, comprometendo o bom funcionamento da célula (WRAITH, 2002).

Embora estejam classificadas como doenças raras, as DLDs apresentam frequência significativa quando se considera todas as patologias que compõem o grupo, variando de 1 portador a cada 4.000 a 9.000 nascimentos em vários estudos (FULLER *et al.*, 2006). Entre essa gama de manifestações clínicas, o declínio neurocognitivo, dismorfia, hepatoesplenomegalia, hidropsia fetal, além de anormalidades músculo-esqueléticas (KINGMA *et al.*, 2015).

Os quadros clínicos são caracterizados a partir do substrato específico que é acumulado, sua quantidade, o local de produção e degradação dos resíduos metabólitos e da expressão enzimática residual, resultando em quadros clínicos complexos devido aos danos celulares e teciduais (MEIKLE *et al.*, 1999). Desta maneira, as DLDs podem ser classificadas em esfingolipidoses, oligossacaridoses, mucopolidoses, lipofuscinoses, glicoproteinoses e mucopolissacaridoses (KADALI *et al.*, 2004).

3.4. Mucopolissacaridoses

As MPS constituem um grupo das DL. O primeiro caso foi descrito em 1917 por Charles H. Hunter, a partir de dois irmãos, de 8 e de 10 anos de idade, que apresentavam baixa estatura, respiração ruidosa, mãos em garra, rostos infiltrados, hepatoesplenomegalia e hérnia inguinal (WRAITH, 1996). No entanto, os aparatos bioquímicos só foram elucidados entre as décadas de 50 e 60, a partir dos diagnósticos dos pacientes com uma variação de MPS ligada ao X, atualmente chamada de MPS tipo II (Síndrome de Hunter). Mais adiante, as bases moleculares e os subtipos foram descritos (WRAITH, 1996).

As MPS são doenças metabólicas hereditárias que podem ser classificadas em 7 tipos dispostos na tabela 1. Essas doenças são decorrentes de mutações em genes que codificam uma das onze enzimas lisossomais envolvidas na degradação de GAGs. Com a atividade deficiente destas enzimas, ocorre o acúmulo desses GAGs que parcialmente ou não degradados nos lisossomos teciduais, comprometem as funções orgânicas das células, promovendo várias manifestações clínicas progressivas variantes, inclusive para uma mesma deficiência enzimática (NEUFELD E MUENZER, 2001).

Tabela 1. Classificação das Mucopolissacaridoses.

MPS	Epônimo	Herança	GAGs acumulados	Enzima deficiente	Localização do gene
MPS I	Hurler	AR	DS – HS	α -L-iduronidase	4p16.3
MPS I	Hurler-Scheie	AR	DS – HS	α -L-iduronidase	4p16.3
MPS I	Scheie	AR	DS – HS	α -L-iduronidase	4p16.3
MPS II	Hunter (grave)	RLX	DS – HS	Iduronato Sulfatase	Xq28
MPS II	Hunter (atenuada)	RLX	DS – HS	Iduronato Sulfatase	Xq28
MPS III A	Sanfilippo A	AR	HS	Heparan-N-Sulfatase	17q25.3
MPS III B	Sanfilippo B	AR	HS	α -L-Acetil-glucosaminidase	17q21
MPS III C	Sanfilippo C	AR	HS	Acetil-CoA: α -glicosamina acetiltransferase	8p11.1
MPS III D	Sanfilippo D	AR	HS	N-acetilglicosamina	12q14
MPS IV A	Morquio A	AR	QS	Galactose-6-Sulfatase	16q24.3
MPS IV B	Morquio B	AR	QS	B-galactosidase	3p21.33
MPS VI	Maroteaux-Lamy	AR	DS	Arilsulfatase B	5q13-q14
MPS VII	Sly	AR	DS –HS	B-glicuronidase	7q21.11
MPS IX	Natowicz	AR	CS	Hialuronidase	3p21.1-p21.3

Fonte: Adaptado de Nelfeld e Muenzer (2001).

Os GAGs compreendem um grupo de polissacarídeos de cadeias ácidas não ramificadas presentes nos tecidos conjuntivos conectivos, formadas por unidades menores de ácido urônico e hexosamina (NEUFELD E MUENZER, 2001). Podemos classificar cinco grupos de GAGs (Tabela 1), quanto ao resíduo de açúcar, o tipo de ligação entre eles e o número e localização dos grupos sulfatos. Estes polímeros possuem capacidade de se ligar às proteínas, originando os proteoglicanos, que compõe a matriz extracelular atuando no controle de fluxo de água e nutrientes para as células, além de fornecer elasticidade e manter a forma característica dos tecidos (NEFELD E MUENZER, 2001).

As MPS apresentam um quadro clínico variável e que compromete vários órgãos, de acordo com o tipo da doença (NEUFELD E MUENZER, 2001). O acúmulo de polissacarídeos está relacionado às manifestações clínicas crônicas e progressivas, como o

comprometimento das funções esqueléticas, alterações faciais características, opacificação da córnea, o espessamento da pele, as características faciais e as visceromegalias, além de outras manifestações como a deficiência intelectual e a displasia esquelética são resultantes do mau funcionamento celular (NEUFELD E MUENZER, 2001).

A incidência global das MPS está estimada em 1,9-4,5:100.000 nascimentos (HAMARTZ, 2008). No Brasil, casos de MPS I, II, III-A, III-B, III-C, IV-A, IV-B, VI e VII, sendo a MPS II a mais frequente no país. Casos de MPS III – D e IX não foram diagnosticados, até o momento (Figura 2) (GIUGLIANI *et al.*, 2017).

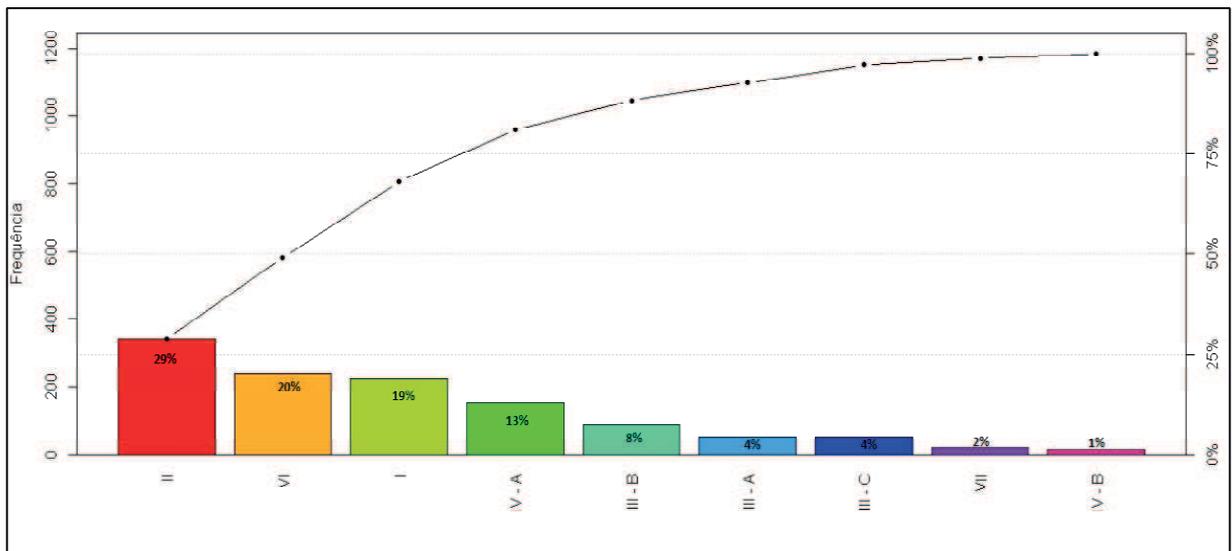


Figura 2. Gráfico da frequência dos tipos de MPS no Brasil.

Fonte: Giugliani *et al.*, 2017.

3.5. Mucopolissacaridose Tipo I

A MPS tipo I é uma doença rara, hereditária e progressiva no grupo das MPS (NEUFELD E MUENZER, 2001). De herança autossômica recessiva (Figura 3), essa MPS é causada pela deficiência total ou parcial da enzima α -L-iduronidase (IDUA) que compromete a degradação e ocasiona o acúmulo de heparan e dermatan sulfato nos lisossomos de vários órgãos. O resultado deste acúmulo são alterações multissistêmicas como opacificação da córnea, alterações esqueléticas, contraturas articulares e hepatoesplenomegalia, além de características faciais típicas (CLARKE E HEPPNER, 2011).

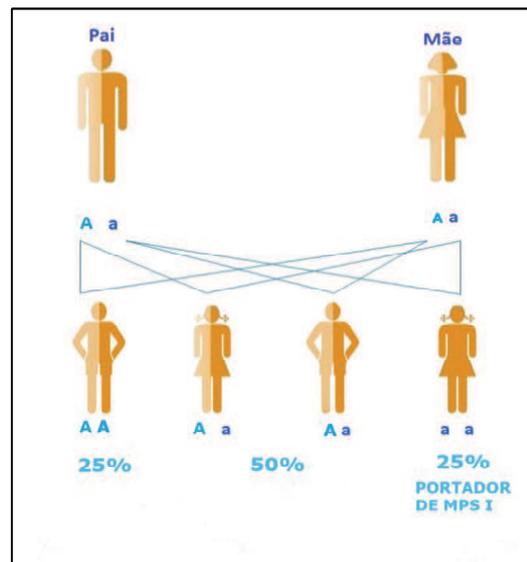


Figura 3. Mecanismo de herança recessiva da MPS tipo I.

Fonte: Adaptado de <http://meuanjogabriela.com.br/erros-inatos-do-metabolismo-eim/>

3.5.1. Aspectos epidemiológicos

A MPS tipo I apresenta uma incidência variável entre as populações, sendo estimada em 2,7:100.000 nascimentos no norte de Portugal (PINTO *et al.*, 2004); 1,6:100.000 nascimentos na Irlanda (NELSON *et al.*, 1997); no Reino Unido 1,7:100.000 nascimentos (MOORE *et al.*, 2008); na Alemanha 1: 145.000 (BAEHNER *et al.*, 2005); na Holanda em 1,6:100.000; e na Tunísia 0,63:100.000 nascimentos (CHKIOUA *et al.*, 2011). No Brasil, a incidência da MPS tipo I é de 1:106.000 nascidos vivos (MATTE *et al.* 2000).

A variação da incidência da doença entre diferentes tipos de populações está associada a fatores evolutivos, como efeito fundador no processo de transmissão da doença e consanguinidade, já observado associado à MPS tipo I em pacientes tunisianos (CHKIOUA *et al.*, 2011) e a outras doenças autossômicas recessivas, como a MPS IV-A (KHEDHIRI *et al.*, 2009; BARROS, 2015).

3.5.2. Aspectos genéticos e moleculares

3.5.2.1. Gene IDUA

O gene IDUA está presente no braço curto do cromossomo 4p16.3 e possui cerca de 19 kb em 15 éxons que codifica a enzima α -L-iduronidase (HGMD, 2016). Essa enzima consiste

em uma cadeia de 653 aminoácidos e sua deficiência está relacionada com o acúmulo de heparan e dermatan sulfato, o que acarreta um amplo espectro de manifestações clínicas (PASTORES *et al.*, 2007).

3.5.2.2. Mutações

Até 2016, mais de 222 mutações patogênicas foram relatadas no gene IDUA (HGMD, 2016). Destas, as mutações sem sentido e com sentido trocado foram as mais recorrentes, seguidas por sítios de *splice* e pequenas deleções e inserções (CLARKE, 2009; KWAK, *et al.*, 2015).

As mutações com sentido trocado, como a p.L421P e a p.P533R, podem permitir alguma atividade da enzima residual e estão associadas com uma ampla variedade fenotípica (WANG *et al.*, 2012; ATÇEKEN *et al.*, 2016). A p.L421P apresenta raros registros na literatura, sendo descrita em pacientes chineses (WANG *et al.*, 2012). A p.533R afeta o domínio conservado da superfamília das glicohidrosilases e substitui uma prolina por uma arginina na posição 533 da proteína α -L-iduronidase que possui 653 aminoácidos. É uma mutação amplamente registrada em países de origem mediterrânea (ATÇEKEN *et al.*, 2016).

3.5.2.3. Frequência das mutações

A distribuição das mutações é variável em diferentes populações, sendo a p. W402X, p. Q70X, p.P533R e p.G51D os tipos mais comuns em nível global, porém suas frequências variam entre as populações (BERTOLA, *et al.* 2011). A p. W402X é a mais comum, com uma frequência de 50% em populações do norte da Europa, na Espanha, no Reino Unido e América do Norte. No entanto, na Rússia, Itália e Brasil sua frequência foi estimada em 4%, 11% e 20%, respectivamente (BERTOLA, *et al.* 2011).

A p.P533R é provavelmente de origem do norte da África, e pode ter se espalhado para o sul do continente europeu, representando 13% e 10% dos alelos do gene IDUA na Itália e Espanha, respectivamente (GORT *et al.*, 1998; VENTURI *et al.*, 2002). Por outro lado, a mutação Q70X possui importância maior na Rússia e na Escandinávia, presente em cerca de 50% dos alelos identificados do que em outros países (VOSKOBOEVA *et al.*, 1998; BUNGE *et al.*, 1994).

A p.W402X que é predominante em pacientes caucasianos (BEESLEY *et al.*, 2001), não foi relatada em pacientes orientais (KWAK *et al.*, 2016). As mutações p.A79V e p.L346R são mais frequentes em pacientes chineses (WANG *et al.*, 2012), sendo esta última

juntamente com a c.704ins5 de maior representatividade em pacientes coreanos (KWAK *et al.*, 2016). Em pacientes japoneses a p.R89Q e a c.704ins5 foram predominantes (YAMAGISHI *et al.*, 1996). Estes resultados demonstram claramente que as mutações do gene IDUA variam entre as diferentes populações.

3.5.3. Aspectos clínicos

Os achados clínicos da MPS tipo I exibem três variações fenotípicas, entre elas são: S-H (forma grave), S-H/S (forma intermediária) e S-S (forma atenuada). Estas denominações não são suficientes para confirmar o diagnóstico da doença, apenas para representar um contínuo de gravidade, pois não existem diferenças bioquímicas capazes de caracterizar cada subtipo. Conseqüentemente, devido à imprecisão dos critérios estabelecidos para diferenciar tais desordens, existe uma inconsistência por parte dos profissionais quanto ao uso destes fenótipos (NEUFELD E MUENZER, 2001; PASTORES, *et al.*, 2007).

No momento do nascimento, portadores de MPS tipo I são geralmente assintomáticos, embora possam apresentar alguns sintomas clínicos como hérnia umbilical e peso aumentado, principalmente na forma grave, S-H. Após a suspeita clínica, com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, fâcies síndrômica e visceromegalia. No entanto, os sintomas iniciais dos pacientes dependem da variação do fenótipo clínico da doença. (WRAITH *et al.*, 2005).

A S-H é caracterizada como a forma grave da doença, com o início dos sintomas na primeira infância com rápida progressão ao longo da vida. O envolvimento é multissistêmico, no entanto, as manifestações mais recorrentes são engrossamento progressivo dos traços faciais, aumento do fígado e do baço (hepatoesplenomegalia), insuficiência respiratória, muitas vezes, associadas à infecção nasal, cardiopatia, presença de hérnia tanto umbilical quanto inguinal, opacificação da córnea, perda parcial ou total da audição. Outro sintoma característico é o atraso psicomotor que inclui problemas neurológicos e deformações musculoesqueléticas, como a disostose múltipla, macrocefalia e contraturas articulares (PASTORES *et al.*, 2007). O diagnóstico é feito a partir dos 4 meses até os 18 meses de vida e a sobrevida é por volta dos 10 anos de idade (CLARKE e HEPPNER, 2011). Sem o acesso ao tratamento, os pacientes entram em óbito antes dos 10 anos de idade, normalmente por danos cerebrais ou problemas cardiorespiratórios (NEUFELD E MUENZER, 2001; WRAITH, *et al.*, 2005).

A S-H/S é o forma intermediário da MPS tipo I em que os pacientes apresentam pouco ou nenhum comprometimento intelectual e exibem as primeiras manifestações clínicas entre 3 e 8 anos de idade (SOUZA, *et al.*, 2010), além de apresentar significativa longevidade. A

sintomatologia inclui micrognatia (queixo e mordida retraídos), opacidade da córnea, disostose múltipla, contraturas articulares, complicações auditivas, hérnia umbilical e inguinal e problemas cardiorrespiratórios. Apresenta uma sobrevida até a idade adulta que varia entre 20 a 30 anos devido aos problemas cardíacos e respiratórios que ocasiona (NEUFELD E MUENZER, 2001; PASTORES, *et al.*, 2007).

A S-S é caracterizada pelo início tardio dos sintomas, aproximadamente aos 5 anos de idade, e pela lenta progressão da doença. Os pacientes não apresentam comprometimento intelectual e problemas relacionados à estatura, além disso, sobrevivem até a vida adulta. Os sintomas característicos da doença englobam a rigidez articular (“mãos de garra”), valvulopatia aórtica, opacidade da córnea, hérnia umbilical e inguinal e glaucoma (PASTORES, *et al.*, 2007). Geralmente, o início dos sintomas ocorre depois dos 5 anos de vida, e o diagnóstico é realizado a partir dos dez anos de idade. A longevidade é quase não afetada (NEUFELD E MUENZER, 2001; WRAITH *et al.*, 2005).

3.5.4. Diagnóstico

O diagnóstico precoce é importante para a otimização dos resultados no tratamento e melhoria de vida dos pacientes, principalmente se for passível de TCTH (Transplante de Células Troncos Hematopoiéticas). De forma primária, o diagnóstico da MPS tipo I consiste na suspeita clínica da doença, seguido por testes de concentração de GAGs (MUENZER, 2010). A busca para identificar níveis elevados de GAGs na urina é realizada a partir do teste azul de toluidina e da evidência de dermatan e heparan sulfato, GAGs característicos da MPS tipo I são parcialmente degradados e excretados. No entanto, apenas os níveis de GAGs na urina não são indicados para a confirmação da doença e não são aconselháveis para a diferenciação dos subtipos de MPS tipo I, apenas podem orientar quanto à escolha do ensaio enzimático a ser realizado (PASTORES *et al.*, 2007).

Para um diagnóstico definitivo, é necessária a análise da dosagem da atividade enzimática da α -L- iduronidase a partir de ensaios em cultura de fibroblastos, leucócitos, plasma ou soro (PASTORES *et al.*, 2007). Adicionalmente, a análise molecular do gene *IDUA* a partir da genotipagem pode indicar a presença de mutações que possam alterar a estrutura e o funcionamento da proteína e pode indicar algumas informações a respeito do fenótipo da doença (GIUGLIANI *et al.*, 2010b).

No entanto, é importante frisar que os testes clínicos e laboratoriais e os testes moleculares determinam o genótipo e são úteis na confirmação do diagnóstico, mas não são capazes de prever ou detectar a gravidade da doença, sendo assim, a idade de início de manifestação dos

sintomas, as características clínicas específicas que os pacientes desenvolvem e as características das mutações presentes no genótipo cruciais na elucidação do subtipo da MPS tipo I (PASTORES *et al.*, 2007).

3.5.5. Tratamento

Até o momento, não existe um tratamento curativo para MPS tipo I. As opções terapêuticas são de suporte, sendo a TRE e TCTH as formas mais específicas. A escolha do tipo de terapia está relacionada com os dados clínicos da doença e idade do diagnóstico, tendo em vista a característica irreversível de alguns sintomas, principalmente no subtipo mais grave (GIUGLIANI *et al.*, 2010b). Contudo, existem alternativas preventivas que devem ser propostas às famílias como aconselhamento genético, principalmente em famílias de casamentos consanguíneos.

Historicamente, os cuidados terapêuticos de suporte eram as únicas opções para o manejo das complicações, hoje os pacientes têm acesso às diversas especialidades médicas e procedimentos que promovem a saúde dos pacientes e retardam a evolução da doença, como os diversos tipos de cirurgias, traqueostomia, administração de analgésicos e antibióticos, além de diversos profissionais, como fisioterapeuta, médico endocrinologista e neurologista, e psicólogo (GIUGLIANI *et al.*, 2010b).

Na década de 80 iniciou o desenvolvimento do tratamento a partir de TCTH para pacientes portadores da S-H (HOBBS *et al.*, 1981). Atualmente este tipo de procedimento continua sendo indicado para o fenótipo mais grave em que as crianças tenham sido diagnosticadas antes do 2 anos, no intuito de retardar ou prevenir os problemas cognitivos (CLARKE *et al.*, 2009). A TCTH consiste no transplante de células que se distribuem pelo corpo e que recompõe os aspectos funcionais da enzima deficiente, como as alterações viscerais, a redução da opacidade da córnea, hepatoesplenomegalia e do comprometimento cognitivo, além da sobrevida em 70% dos casos (PRASAD e KURTZBERG, 2010). Todavia, as alterações neurológicas presentes antes da realização da TCTH parecem ser irreversíveis após o tratamento (NEUFELD E MUENZER, 2001). No Brasil, existem dificuldades para poder promover o diagnóstico da doença, principalmente quando se trata do fenótipo grave, o que tem ocasionado uma restrição quanto à aplicação da TCTH (GIUGLIANI *et al.*, 2010a).

A primeira TRE desenvolvida foi para pacientes com MPS tipo I, sendo aprovada em 2003 na Europa e EUA, e em dois anos depois no Brasil (GIUGLIANI *et al.*, 2010b). A terapia consiste em aplicação intravenosa de uma proteína análoga à α -L-iduronidase, chamada Iaronidase, com o intuito de suprir a deficiência no organismo, mesmo que

parcialmente. Quanto mais precoce o início desta terapia, melhor os resultados e a qualidade de vida do paciente, tendo em vista a característica irreversível de alguns sintomas (GIUGLIANI et al., 2010b).

4. METODOLOGIA DA PESQUISA

4.1. Tipologia do estudo

Trata-se de um estudo descritivo e de abordagem quali-quantitativa.

4.2. Local do estudo

O Estado da Paraíba está situado no Nordeste do Brasil, portando 223 municípios e quatro mesorregiões: Litoral, Borborema, Agreste e Sertão, indicadas no mapa da Figura 3, e possui uma população de 3.944.000 habitantes (IBGE, 2014). O estudo foi realizado a partir de uma parceria entre a Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e o Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), ambos localizados na cidade de Campina Grande e o Hospital das Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

4.3. Amostragem

Foram contemplados todos os casos de MPS tipo I acompanhados no HUAC que é referência para esta doença no estado. A avaliação bioquímica e a determinação dos dados do genótipo (mutações) dos pacientes foram realizadas previamente no Laboratório de erros inatos do metabolismo do HCPA- RS da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), através da Rede MPS Brasil.

4.4. Análise dos dados

Foram analisados os prontuários dos pacientes para o levantamento das informações e foram realizadas entrevistas com os pais, através de um questionário estruturado (**APÊNDICE**). Neste, constavam perguntas para o levantamento epidemiológico a respeito da naturalidade dos genitores e do paciente, sexo, idade dos pacientes, além da idade de início dos sintomas, do diagnóstico e de início do tratamento, indicadores antropométricos, dados clínicos com a provável classificação da MPS tipo I, entre outros.

▪ Prevalência e Incidência

O coeficiente de incidência da MPS tipo I foi calculado a partir do número de casos confirmados da doença no estado, ocorrentes no período de tempo de 5 anos x 10.000 /

número de pessoas expostas que podem nascer com a doença. Enquanto que, a prevalência foi obtida através do número de casos existentes até o momento (casos antigos e casos novos) x 10.000/ população (PEREIRA, 2007).

▪ **Construção dos Heredogramas**

Os heredogramas foram obtidos por meio de entrevista estruturada e construídos, inicialmente, de maneira manual. Posteriormente, os dados coletados foram transferidos para o programa Genopro 2011 (versão 2.5.3.2) e foram realizadas as devidas correções. Após a análise dos heredogramas, pôde-se obter o grau de parentesco existente entre as famílias dos pacientes e posteriormente a realização do cálculo do coeficiente médio de endogamia (F).

▪ **Coeficiente Médio de Endogamia**

O coeficiente médio de endogamia foi calculado a partir da contagem do número de casamentos consanguíneos (n) com seus respectivos F_s . F é a probabilidade de que um alelo existente em um dos ancestrais comuns de um casal aparentado venha a se expressar-se em homozigose por origem comum em seu(s) descendente(s). Assim, quanto mais estreito for o parentesco maior será o valor de F (FREIRE-MAIA, 1989).

Para chegar ao valor total de F , Freire e Maia (1989) propôs a seguinte fórmula $\{F_{tot} = (nF_{ts} + nF_{p1} + nF_{p2} + nF_{p3} + nF_{p4}... + nF_{+}) / \text{número total de casais}\}$. Os valores respectivos a cada constante são de tio sobrinha ($nF_{ts} = 0,125$), primos de primeiro grau ($nF_{p1} = 0,0625$), primos de segundo grau ($nF_{p2} = 0,03125$), primos de terceiro grau ($nF_{p3} = 0,015625$), e na possibilidade de existência de uma relação de parentesco desconhecida utiliza-se ($nF_{+} = 0,00006$) (FREIRE-MAIA, 1989).

▪ **Teste Exato de Fisher**

Por se tratar de uma amostra pequena, os testes exatos são os mais indicados (FISHER, 1990). Assim, utilizou-se o teste exato de Fisher para avaliar a possibilidade de associação entre as manifestações clínicas (fenótipo) e as mutações identificadas (genótipo) no diagnóstico molecular e clínico dos pacientes. Como se tratam de variáveis qualitativas, foram categorizadas em 1 para os pacientes que apresentavam a manifestação clínica e 0 para os que não apresentavam, de acordo com as mutações encontradas. Posteriormente, foram criadas tabelas cruzadas 2x2 para observar o relacionamento entre as variáveis e, em seguida, os

dados foram adicionados no Teste Exato de Fisher para verificar o grau de significância entre a associação.

4.5. Aspectos éticos

Foram apresentados aos familiares dos pacientes os termos de consentimento, nos quais constam informações como a participação voluntária nessa pesquisa e sobre o uso das informações e imagem, exclusivamente para o uso científico. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Estadual da Paraíba – Pró Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa com o CAAE 66503617.9.0000.5187. A publicação deste estudo só acontecerá mediante aprovação dos termos éticos.

4. RESULTADOS

▪ Perfil epidemiológico e análise de consanguinidade

A prevalência de casos de MPS tipo I na Paraíba corresponde a 1: 660.000 nascimentos, enquanto que a incidência da doença no estado é de 1:790.000 nascidos vivos, nos últimos cinco anos. Quanto à procedência, observou-se que 100% dos pacientes são paraibanos. A distribuição dos casos por frequência em casa mesorregião é de 83% no Sertão e 17% no Agreste, sendo 67% dos casos provenientes de zonas rurais, em detrimento a 33% são de zonas urbanas das cidades identificadas (Figura 4).

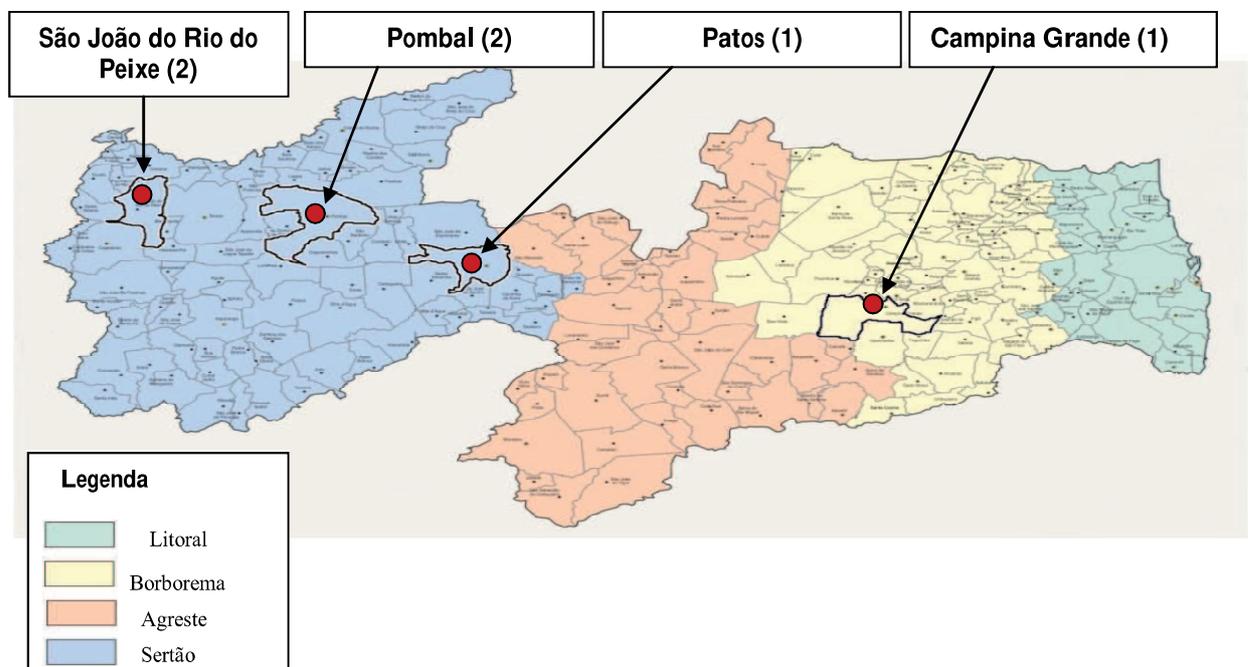


Figura 4. Quantidade e procedência dos pacientes com MPS tipo I em cada cidade e sua respectiva mesorregião da Paraíba.

Fonte: Adaptado de IBGE.

Destes, 66,7% são do sexo feminino e 33,3% do sexo masculino. Dois dos pacientes são irmãos, filhos dos mesmos pais (Figura 5). A idade média entre eles é de 10,8 (máxima 15 e mínima 5) e desvio padrão de $\pm 4,9$. Quanto à etnia, 50% se autodeclararam brancos e 50% pardos.

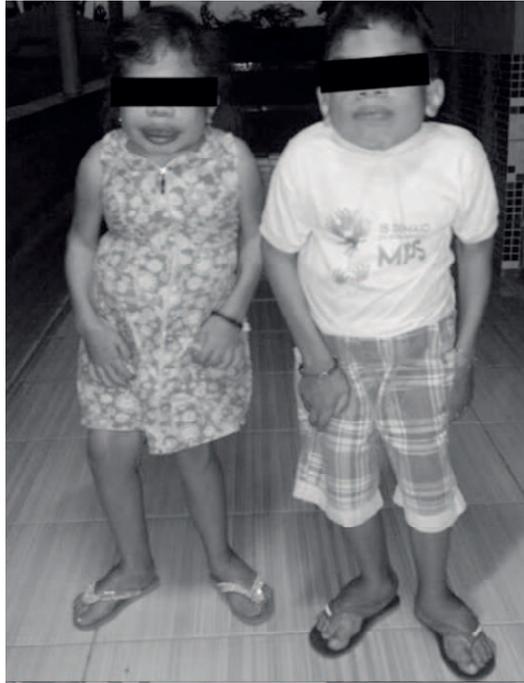


Figura 5: Irmãos portadores de MPS tipo I.

Fonte: foto autorizada pelos responsáveis dos pacientes.

As principais manifestações clínicas observadas foram: atraso no desenvolvimento psicomotor (9%), alterações esqueléticas (13%), contraturas articulares (11%), hérnia umbilical (8%), macrocefalia (7%), fáceis sindrômicas (7%), hipertensão arterial (7%), cardiopatia (7%), arritmia (2%), visceromegalia (2%), problemas auditivos (7%), problemas respiratórios (11%), problemas visuais (4%), além de perda parcial (2%) e total da visão (2%). (Figura 5).

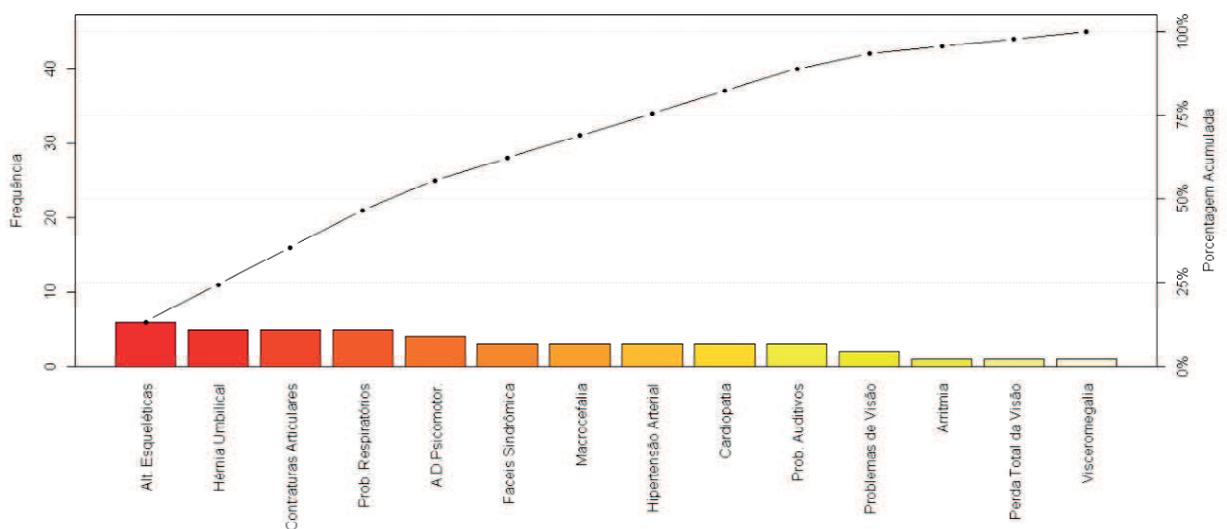


Figura 6. Gráfico com a prevalência das manifestações clínicas de pacientes com MPS tipo.

Legenda: Alt: Alterações; A. D. : Atraso no desenvolvimento; e Prob: Problemas.

Fonte: dados da pesquisa.

Nos prontuários não constavam informações a respeito do diagnóstico quanto ao subtipo da MPS tipo I (S-S, SH/S e S-S), no entanto, de acordo com as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes é possível classificar a partir de categorias um provável subtipo com os dados clínicos descritos por Neufeld e Muenzer (2001), Wraith (2002), Pastores *et al.* (2007) e Giugliani *et al.* (2012b) para ambas as denominações (Tabela 2). Além das características clínicas que manifestavam, um ponto importante para essa classificação é a idade de início dos sintomas.

Tabela 2. Provável classificação quanto ao subtipo de MPS I dos pacientes da Paraíba.

Pacientes	Síndrome
1	S-H ou S-H/S
2	S-H/S ou S-S
3	S-H
4	S-H
5	S-S
6	S-H ou S-H/S

Fonte: dados da pesquisa

Após o nascimento, a idade média de início dos sintomas foi de 2 anos com desvio padrão de $\pm 1,3$. O diagnóstico foi confirmado a partir da suspeita clínica, no qual não foi detectada a presença da enzima α -L-iduronidase. Quando foram diagnosticados, os pacientes apresentaram uma idade média de 8,3 anos.

Até o momento em que iniciaram o tratamento com a TRE, eles apresentavam uma média de idade de 8,5 com desvio padrão de $\pm 4,9$. Nenhum deles foi submetido à TCTH. Segundo o HUAC, dois portadores da doença foram a óbito, até o momento.

Com relação à existência ou não de consanguinidade, entre as 5 famílias analisadas todas apresentavam algum grau de parentesco entre os familiares. As análises genealógicas foram identificadas a partir das relações de parentesco demonstradas nos heredogramas das famílias 1, 2, 3, 4 e 5 de cada paciente com MPS tipo I (Figura 7, 8, 9, 10 e 11).

O desconhecimento sobre o risco das uniões consanguíneas na incidência de doenças genéticas é uma realidade apurada nas famílias com portadores de MPS tipo I, como também em alguns profissionais da saúde, refletindo no momento do diagnóstico. Este último, aconteceu de forma incorreta nos pacientes da família 3, pois foram, anteriormente, diagnosticados com deficiência intelectual.

Figura 7. Família 1: A família 1 apresenta relação de parentesco entre os pais, em que ambos são primos de 2º grau, com o coeficiente médio de endogamia $nFp = 0,03125$.

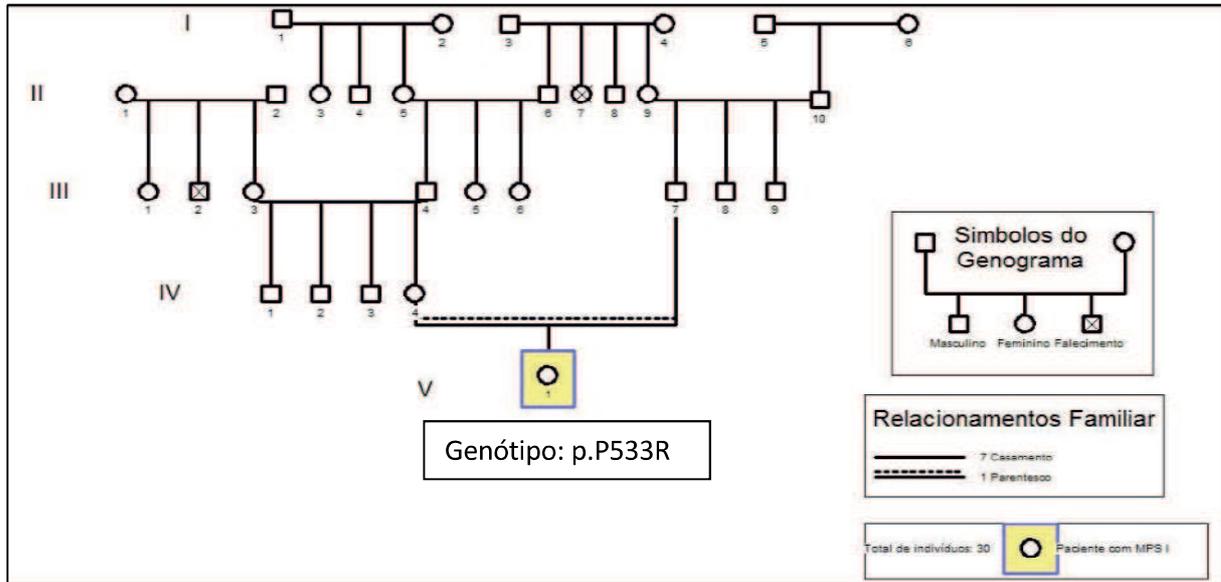


Figura 8. Família2: A família dois apresenta a seguinte relação de parentesco: os pais do paciente são primos de 1º grau, com o coeficiente médio de endogamia $nFp1 = 0.0625$.

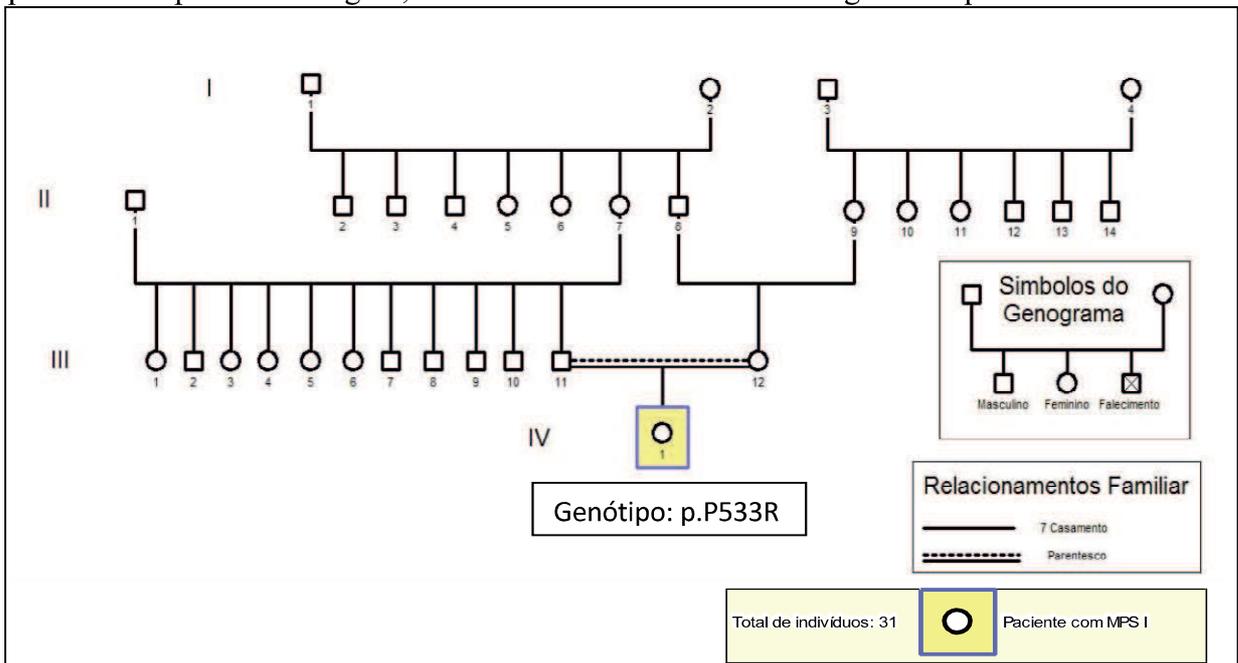


Figura 9. Família 3: A família 3 apresenta dois irmãos portadores de MPS tipo I, sendo os pais primos de 2º grau, $nFp2 = 0,03125$. A família relatou casamentos consanguíneos em outros parentes, e também mortes no início da infância sem conhecimento das causas.

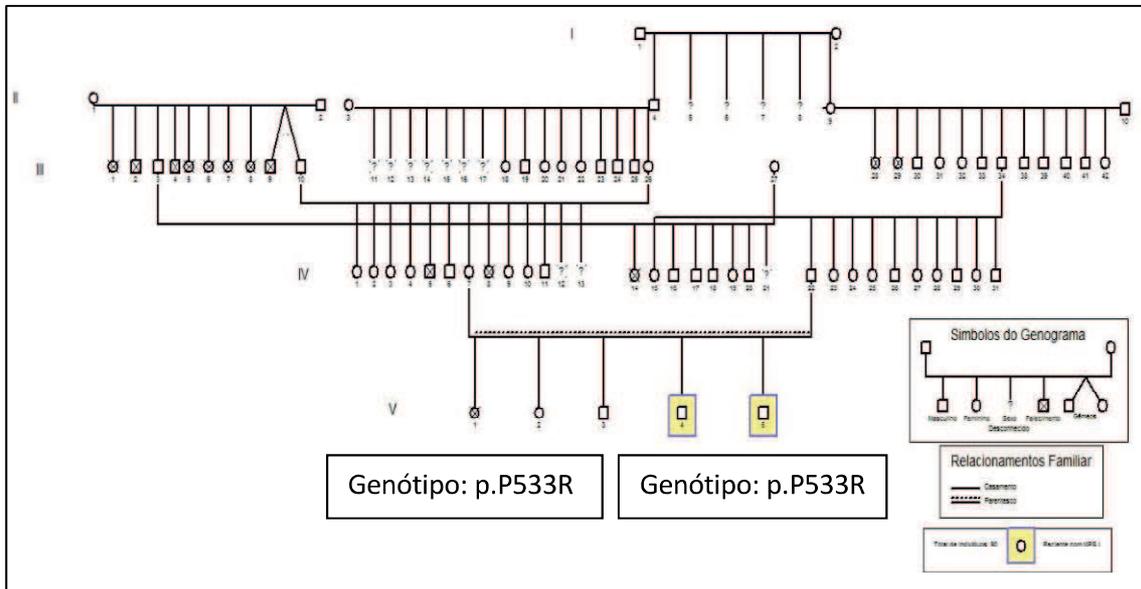


Figura 10. Família4: A relação de parentesco da família 4 acontece entre os avós (primos de 1º grau) com o coeficiente médio de endogamia $nFd = 0,00006$.

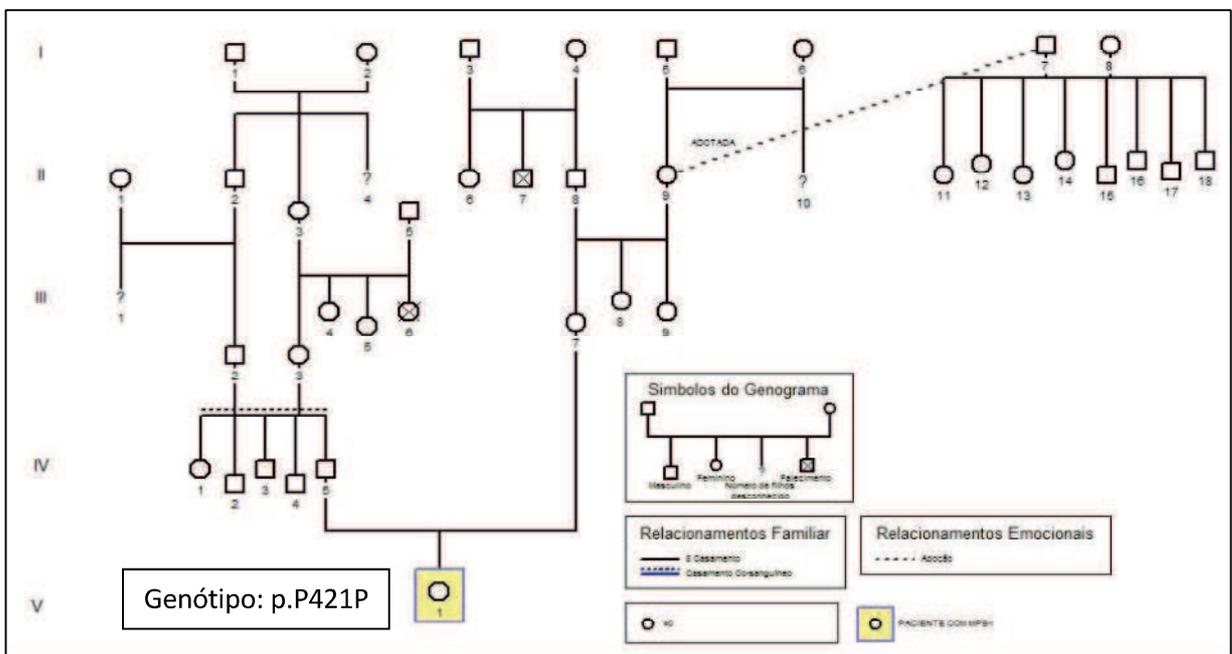
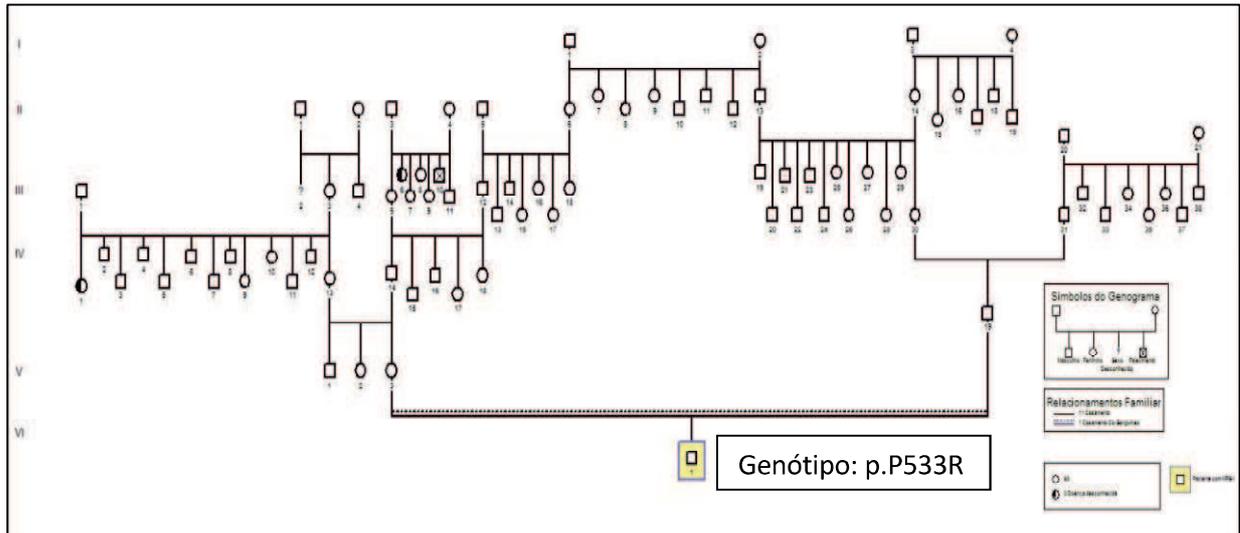


Figura 11. Família 5: Os pais da família 5 são consanguíneos, primos de 3º grau, com o coeficiente médio de endogamia $nFp3 = 0,015625$.



A partir dos heredogramas estabelecidos e o tipo de parentesco existente entre os pais dos pacientes, pôde-se realizar o cálculo do coeficiente médio de endogamia que identifica a probabilidade de um indivíduo herdar dois alelos idênticos por descendência, fruto dos casamentos consanguíneos das genealogias acima apresentadas. Essa probabilidade é chamada de F (Tabela 3).

Tabela 3. Coeficiente de endogamia e percentual do grau de parentesco.

Grau de parentesco	N (%)	NFs
Primos de 1º grau	50%	0,0625
Primos de 2º grau	16,6%	0,09375
Primos de 3º grau	16,6%	0,015625
Parentesco desconhecido	16,6%	0,00006
CME: 0,0281		

Legenda: N(%): percentual do grau de parentesco nas famílias estudadas;
nFs: Coeficiente de cada tipo de casamento; CME: Coeficiente Médio de endogamia.

Fonte: dados da pesquisa.

▪ Mutações identificadas

Quanto aos dados de mutação, a $c.1598C>G$ (p.P533R) foi identificada em 100% dos pacientes analisados, sendo 86,3% em homozigose, oriundos da mesorregião do Sertão. A mutação $c.1262T>C$ (p.L421P) e a $c.1598C>G$ (p.P533R) em heterozigose, aparece em 13,6% da amostra, proveniente do Agreste paraibano.

Tabela 4. Mutações identificadas em pacientes com MPS tipo I na Paraíba.

Pacientes	Mutações identificadas
1	c.1598C>G (p.P533R) em homozigose
2	c.1598C>G (p.P533R) em homozigose
3	c.1598C>G (p.P533R) em homozigose
4	c.1598C>G (p.P533R) em homozigose
5	c.1598C>G (p.P533R) e c.1262T>C (p.L421P) em heterozigose
6	c.1598C>G (p.P533R) em homozigose

Fonte: Centro de Terapia Gênica (HCPA), 2016.

▪ Associação genótipo – fenótipo

A relação do genótipo (mutações) dos pacientes com o fenótipo (manifestações clínicas) foi realizada a partir do Teste Exato de Fisher, como já foi descrito. No entanto, não houve associação significativa entre ambos, pelo valor de P está acima do nível de significância (0,05). Na tabela 4, mesmo alguns fenótipos clínicos terem apresentado valores menores comparados aos outros, os seus valores ainda são muito altos em relação ao seu nível de significância para haver associação.

Tabela 5. Associação entre o genótipo e o fenótipo e o grau de significância.

Manifestações	P-valor	Significância α
Cardiopatia	1	0,05
Cegueira Parcial	1	0,05
Cegueira Total	1	0,05
Fácies Sindrômica	1	0,05
Baixa Estatura	1	0,05
Macrocefalia	1	0,05
Infecções Respiratórias Recorrentes	1	0,05
Alterações Esqueléticas	1	0,05
Contraturas Articulares	0,33333	0,05
Arritmia	1	0,05
Hipertensão Arterial	1	0,05
Hérnia Umbilical	0,33333	0,05
Atraso Desenvolvimento Psicomotor	1	0,05
Problemas na Visão	1	0,05
Problemas Auditivos	1	0,05
Visceromegalia	0,16667	0,05

Fonte: dados da pesquisa

5. DISCUSSÃO

▪ Perfil epidemiológico e análise de consanguinidade

A partir desse estudo pôde-se estimar que a incidência da MPS tipo I na Paraíba é de 1 a cada 790.000 nascidos vivos, sendo assim, superior ao estado do Pará que, 1 a cada 1.1440 nascimentos apresenta a doença (CASTRO et al., 2007). Por outro lado, o estado que lidera é o Rio Grande do Sul que em 1 a cada 330.000 nasce com a doença (SCHWARTZ et al., 2000). Quando se trata de região, a mais prevalente para a MPS tipo I é o Sul, seguida pelo Sudeste, e em terceiro o Nordeste (GIUGLIANI et al., 2017).

No Brasil, embora a endogamia tenha diminuído em todas as regiões brasileiras nos últimos anos, o Nordeste é a região que ainda apresenta elevadas taxas de casamentos entre pessoas aparentadas (FREIRE-MAIA, 1989). A Paraíba apresenta altas taxas de casamentos consanguíneos, variando de 6% para 41,14% (SOARES, 2011). O coeficiente de endogamia calculado das famílias dos portadores de MPS tipo I na Paraíba a partir desta pesquisa ($F=0,0281$) é superior às populações do Sul do país ($F=0,0003$) (FREIRE-MAIA, 1989). Assim, provavelmente, a consanguinidade, presente em todas as famílias dos pacientes deste estudo, está relacionada com a alta incidência da MPS tipo I no estado paraibano.

A maior predominância da doença é proveniente da mesorregião do Sertão (83%), aonde, são zonas rurais, muitas, isoladas geograficamente (63%) e com populações reduzidas; como foi observado nas famílias 2 e 3, que são habitadas majoritariamente por parentes. Muitas das zonas relatadas com maior distância até o litoral, apresentam o coeficiente de endogamia superior ($F=0,00674$) aos municípios urbanos mais próximos da costa ($F=0,00472$) e, possivelmente, mais populosos (SOARES, 2011).

Fatores como a diversidade cultural, o status socioeconômico, as leis permissivas, densidade populacional, a urbanização ou o isolamento geográfico causado pela ausência de imigração e a constante emigração, têm historicamente influenciado na distribuição heterogênea de casamentos consanguíneos em todo o país (WELLER *et al.*, 2012; MACHADO *et al.* 2013).

Nos pacientes analisados, quando foi observada a idade das primeiras suspeitas clínicas até a idade da confirmação do diagnóstico, percebemos que existe um intervalo de tempo elevado entre ambas. Assim, além do desconhecimento da doença por parte da população, a ausência de serviços especializados na área, como aconselhamento genético e da escassez de recursos tecnológicos, laboratoriais e moleculares, resultam na dificuldade da confirmação da doença, realidade observada no Nordeste, região em que o diagnóstico é mais tardio

(GARCIA *et al*, 2008), o que pode implicar na recorrência da MPS tipo I nas irmandades (como aconteceu na família 3 do presente estudo).

Quanto ao início do tratamento, foi tardio para a maioria dos pacientes, pois necessitou da confirmação médica quanto à doença, e esta, só foi realizada no Sul do país. Conforme já descrito na literatura, quanto mais cedo o paciente iniciar esse tipo de tratamento, melhor será o prognóstico, principalmente na forma grave que, se diagnosticada antes dos dois anos de idade há possibilidades de se retardar ou prevenir os sintomas (CLARKE *et al*, 2003).

▪ **Mutações encontradas**

A p.P533R consta como uma das mutações mais frequentemente encontradas a nível global, com uma provável origem no norte da África que se disseminou para países do mediterrâneo, predominando em países como o Marrocos, com 92% dos alelos mutantes (ALIF *et al*, 1999); na Argélia (TEBANI *et al.*, 2016); e em pacientes turcos, representando 46,6% dos pacientes analisados (ATÇEKEN *et al.*, 2016). Na Tunísia, a p.P533R apresenta-se como uma mutação fundadora (CHKIOUA *et al.*, 2011)

No sul da Europa também tem sido reportada, com 13% dos alelos IDUA mutantes da Itália, principalmente na região da Sicília, que tem uma vasta colonização islâmica, na Espanha com 10% dos alelos registrados (GATTI *et al.*, 1997). No nordeste do México também tem sido encontrada, com uma frequência de 28,5% dos pacientes analisados, o que possui antecedentes espanhóis (SUÁREZ e SÁNCHEZ, 2014). Não sendo relatada em pacientes orientais de países como China e Japão (YAMAGISHI *et al.*, 1996; SUN *et al.*, 2011).

No Brasil, a distribuição das mutações não apresenta uma frequência padrão, como encontrada em alguns países, possivelmente pela miscigenação presente e diferença entre as distribuições genéticas entre as regiões. Além disso, a população apresenta um número elevado de mutações únicas (MATTE *et al.*, 2000). No entanto, a análise mutacional dos pacientes brasileiros detectou uma elevada frequência de p.P533R, estando presente em 33,33% dos afetados (PEREIRA *et al.*, 2007), sendo relatada em pacientes diagnosticados com MPS tipo I no norte do Brasil (VIANA, *et al.* 2011). Na Paraíba, a partir desse estudo, foi detectada uma frequência de 100% desta mutação, sendo 83,6% de homozigose e 16,4% em heterozigose juntamente com a mutação p.PL421P.

▪ Associação genótipo-fenótipo

A identificação do genótipo pode ser importante para prever o fenótipo e, em alguns casos para a tomada de decisões terapêuticas. Desta forma, as diversas combinações alélicas das mutações do gene IDUA podem estar associadas com as três formas da doença (S-H; S-H/S e S-S). Clinicamente, a mutação p.P533R está correlacionada com vários fenótipos, sendo descrita, principalmente em pacientes com a forma intermediária da doença (S-H/S), pois em estudos de expressão da enzima com essa mutação apresentou baixa atividade comparada ao tipo selvagem (MATTE et al., 2003).

Embora ainda não haja uma explicação conclusiva a respeito da ampla variabilidade do fenótipo da p.P533R, a progressão da MPS tipo I tem se apresentado de maneira mais severa em pacientes na forma homozigota da doença do que em pacientes heterozigotos (TERLATO E COX, 2003). O que está de acordo com a amostra desse estudo, em que a maioria é homozigoto para a mutação e apresentam sintomas mais graves da doença.

A associação entre o genótipo (mutações) e o fenótipo (manifestações clínicas) realizada pelo Teste Exato de Fisher revelou que o p-valor foi maior do que o nível de significância. Possivelmente, pelo tamanho da amostra ou pela desproporcionalidade das mutações presentes nos pacientes, o que influenciou na análise estatística, pela não obtenção de um resultado positivo.

Quanto à heterogeneidade das manifestações clínicas, há de se considerar a possibilidade de variação e modulação dos polimorfismos ou a interferência de outros fatores genéticos e ambientais. Além desses fatores, a quantidade de acúmulo de substrato nas células está intimamente relacionado à gravidade dos sintomas.

Quanto à associação do genótipo com o fenótipo, esta foi aplicada mediante os dados clínicos presente nos prontuários, estabelecidos há alguns anos, necessitando de um novo cadastro das atuais manifestações clínica dos pacientes, quer seja um acréscimo ou consideração dos já estabelecidos.

6. CONCLUSÃO

A determinação do perfil epidemiológico da MPS tipo I no estado da Paraíba possibilita um planejamento de estratégias de saúde voltadas a serviços paliativos como o aconselhamento genético, e de manejo da doença nos pacientes acometidos, como o diagnóstico adequado e o tratamento precoce. Tendo em vista que, como descrito nesse estudo, os pacientes apresentaram diagnóstico tardio em relação ao surgimento dos sintomas.

Quanto à associação do genótipo com o fenótipo, esta foi aplicada mediante os dados clínicos presente nos prontuários, estabelecidos há alguns anos, necessitando de um novo cadastro das atuais manifestações clínicas dos pacientes, quer seja um acréscimo ou consideração dos já estabelecidos. Além disso, o número amostral e a desproporcionalidade das mutações identificadas nos pacientes podem ter influenciado na análise estatística do teste realizado, pela não obtenção de um resultado significativo.

Assim, é necessária uma investigação mais profunda a níveis regionais para o acometimento desta doença e os casos de consanguinidade nas populações incidentes, a fim de obter um amplo levantamento epidemiológico dessa doença, sobretudo, por todas as famílias dos pacientes apresentarem relações de parentesco. Além disso, todos os pacientes apresentaram a mutação p.P533R, o que pode apresentar um efeito fundador na composição genética da população paraibana ou até mesmo nordestina, o que sugere estudos de ancestralidade no entendimento dessa distribuição, fazendo-se necessário a divulgação do conhecimento produzido por meio de campanhas de saúde e palestras em instituições de ensino.

REFERÊNCIAS

- ALIF N.K. *et al.*, Mucopolysaccharidosis type I in Morocco: clinical features and genetic profile, Arch. **Pediatr**, v. 7, p.597-604, 2000.
- ASPAMPS-PB, Associação de Portadores de Mucopolissacaridoses do Estado da Paraíba, 2017. Disponível em: <<http://mpsparaiba2010.blogspot.com.br>> Acessado em 20/01/2017.
- ATÇEKEN, N. *et al.*, Evaluation and identification of IDUA gene mutations in Turkish patients with mucopolysaccharidosis type I. **Tubitak**, v.46, p.404-408, 2016.
- BARROS, J.A.C., Perfil epidemiológico dos pacientes com Mucopolissacaridose tipo IV-A na Paraíba. Disponível em: < <http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/123456789/12235>> Acesso em 22/11/2016.
- BAEHNER, F. *et al.*, Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidosis in Germany. **Journal of Inherited Metabolic Diseases**, n.28, p.1011-1017, 2005.
- BEASLEY.C.R. Bioestatística usando o R. Pará. 2004.
- BECK, M.; MUENZER, J; SCARPA, M. Evaluation of disease severity in mucopolysaccharidosis. **J. Pediatr Rehabil Med**, p. 39-46, 2010.
- BECK M. *et al.*, The natural history of MPS: global perspectives from the MPS I registry. **Genetics in Medicine**, v. 16, p.759-765, 2014.
- BEESELEY, CE. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. **Human genetics**, v.109, p. 503-511, 2001.
- BEIGUELMAN , B. Genéticas de Populações humanas . Ribeirão Preto, p.93, 2008.
- BERTOLA F., FILOCAMO M., CESATI G *et al.*, IDUA mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: Identification and characterization of 35 novel α -L-iduronidase (IDUA) alleles. **Hum Mutat**. V.6,p.2189-2210, 2011.
- BITTLES, A.H.; BLACK, M.L. Consanguinity human evolution, and complex diseases, **PNAS**, v.107, n.1, p.1779-178, 2010.
- BITTLES, A.H. The role and significance of consanguinity as a demographic variable. **Pop Dev Ver**, v.20, p.561-584, 1994.

BOELENS, J.J. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. **J Inherit Metab Dis**, v. 29, n.2-3, p.413-420, 2006..

BUNGE S. *et al.*, Mucopolysaccharidosis type I: identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common alpha-L-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients. **Hum Mol Genet**, v.3, p. 861–6, 1994.

CARDOSO, G.C., **Identificação de “CLUSTERS” de doenças genéticas em populações isoladas do Brasil.** 2015.

CASTRO. N. S. S. *et al.*, Estimativa do perfil epidemiológico das Mucopolissacaridoses no Estado do Pará. **Rev Brasileira de Medicina e Pediatria Moderna**, v.43, p.23 a 28, 2007.

CHKIOUA *et al.* Hurler diseases (mucopolysaccharidosis type IH): clinical features and consanguinity in Tunisian population. **Diagnostic Pathology**, v.6, p.113, 2011.

CLARKE J.T.R. A clinical guide to inherited metabolic diseases. **Cambridge University Press**, p.1-18, 1996.

CLARKE L.A. *et al.*, Long-term efficacy and safety of Iaronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. **Pediatrics**, v.123, p. 229-240, 2009.

CLARKE, L.A. *et al.*, Mutation analysis of 19 North American mucopolysaccharidosis type I patients: identification of two additional frequent mutations. **Humans mutations**, v. 3, p. 275-282, 1994.

CLARKE, L.A., HEPPNER. Mucopolysaccharidosis type I. **Gene Reviews (online)**. University of Washington, Seattle, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>> Disponível em: Acesso em 21/11/16.

COSTA-MOTTA, F.M. *et al.*, A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity. **Human heredity**. v.77, p.189-196, 2014.

FISHER, R.A. Statistical Methods for Research Workers, Edinburg: **Oliver and Boyd**, 14 ed., 1990.

FREIRE - MAIA, Genetic effects in Brazilian populations due to consanguineous marriages. **Am. J. Med. Gen.**, v.35, p.115 a 117, 1989.

FULLER, M. e HOPWOOD, J.J., Epidemiology of lysosomal storage disease: An overview. **Oxford Pharmagenetics**, p. 9-20, 2006.

GARCIA, D. T., *et al.*, Mucopolissacaridoses I, II e VI: Estudo epidemiológico comparativo entre as Regiões Nordeste (NE), Sudeste (SE) e Sul (S) do Brasil. **LUME - repositório digital**, Porto Alegre, 2008.

GIUGLIANI R. *et al.*, Mucopolysaccharidosis I, II and VI: brief review and guidelines for treatment. **Mol Gen Biol**, v. 33, n.4, p. 589-604, 2010a.

GIUGLIANI R. *et al.*, Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: Iaronidase. **Future Medicine Ltd**. Pediatric Health, v.4, n.2, p. 133-145, 2010b.

GIUGLINI, R. *et al.* Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. **Genet. Mol. Biol.**, v.35, p. 924-931, 2012.

GIUGLIANI, R. *et al.*, Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage e Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. **Genet. Mol. Biol.** Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572017005008103&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01/03/2017.

GARROD AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. **Lancet**, v.2, p.1616-20, 1902.

GATTI, P.R., *et al.* Mutations among Italian mucopolysaccharidosis type I patients. **J. Inherit. Metab. Dis.**, v.20, p.803-806, 1997.

GORT L.A., *et al.*, Analysis of five mutations in 20 mucopolysaccharidosis type I patients: high prevalence of the W402X mutation. **Humans mutations**, v. 11, p. 332-333, 1998.

HAMARTZ, P. Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment. **J. Pediatr.**, v.2, p. 84, 2008.

HEIN, L.K. *et al.*, The alpha-L-iduronidase mutations R89Q and R89W result in an attenuated mucopolysaccharidosis type I clinical presentation. **Biochim Biophys Acta**, v.1639, n.2, p.95-103, 2003.

HGMD, The Human Gene Mutation Database. Disponível em: <<http://www.hgmd.org>>. Acesso em 30/11/2016.

HOOBS J.R. *et al.*, Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet*, v. 3, p. 709-712, 1981.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 18/02/2017.

KHEDIRI S. *et al.* Mucopolysaccharidoses type I and IVA: Clinical features and consanguinity in Tunisia. **Pathologie Biologie**, v.57, p.392-397, 2009.

KHOURY, M.J.; BEATY, T.H.; COHEN, B.H. *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. New York, **Oxford University Press**, 1993.

KINGMA, S.D. *et al.*, Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v.29, p.145-157, 2015.

KOSUKI, C.G.; STEINER, C.E. Consanguinity and geographic origin of Patients with autosomal recessive metabolic disorders evaluated in a reference service in Campinas, Brazil. **J.of.Inborn Errors of Metabolism & Screening**, Campinas, v.3, p. 232, 2015.

KWAK M.J. *et al.*, Report of 5 novel mutations of the α -L-iduronidase gene and comparison of Korean mutations in relation with those of Japan or China in patients with mucopolysaccharidosis I. **BMC Medical Genetics**. 2016.

MACHADO T. *et al.*, Types of marriages population structure and genetic disease. **J. Biosoc. Sci.** v.45, p.461-470.

MATTE, U.S., **Caracterização molecular de pacientes com mucopolissacaridose tipo I: um estudo no Brasil**. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1998.

MATTE U.S. *et al.*, Identification and characterization of 13 new mutations in mucopolysaccharidosis type I patients. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.78, p. 37-43, 2003.

MATTE, U.S. *et al.*, Unique frequency of known mutations in Brazilian MPS I patients. **Am. J. Med. Genet**, v.90, n.2, p.108-109, 2000.

MEIKLE, P.J. *et al.*, Prevalence of lysosomal storage disorders. **JAMA**, v. 281, n.3, p. 249-254, 1999.

- MELO, D.G. *et al.*, Perfil clínico-epidemiológico da genética médica no Sistema Único de Saúde: análise do município de São Carlos, SP. **Bepa**. v. 7, p. 4-15, 2010.
- MOAMMAR, H. *et al.*, Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*, v. 30, p. 1983-2008, 2010.
- MUNOZ-ROJAS, M.V. *et al.*, Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. **Journal of Inherited Metabolic Disease**. V. 34, n.5, p.1029-1037, 2001.
- MUENZER, WRAITH J. E., CLARKE L. A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines, **Pediatrics**,v.1, p.19-29, 2009.
- NELSON J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*, v.101, 355–358, 1997.
- NERI, M. Retratos da Deficiência no Brasil. Rio de Janeiro, **FGV/IBRE**, CPS, 2003.
- NEUFELD E.; MUENZER J. The mucopolysaccharidoses: In *The metabolic and Molecular Bases of Inherited disease*. **McGraw Hill**, v.3, 2001.
- OTTO, P.G.; OTTO, P.A.; FROTA-PESSOA, O. *Genética Humana e Clínica*, Editora Roca, São Paulo, 1998.
- PASSOS-BUENO *et al.*, Genetics and genomics in Brazil: a promising future. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v.4, p.280-291, 2014.
- PASTORES G.M. *et al.*, The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis type I. **Mol Genet Meta**, v. 91, p. 37-47, 2007.
- PEREIRA, M.G. *Estudo de noções gerais de epidemiologia e sua aplicação no campo da saúde coletiva*. São Paulo: Livaria Santos, 2007.
- PESSUTTO, F.D., **Detecção de mutações em pacientes com mucopolissacaridose tipo I (MPS I)**. Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.
- PINTO R. *et al.*, Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. **Eur J Hum Genet**, v.12, p. 87–92, 2004.

- ROUQUAYROL, M.Z.; ALMEIDA, N.F. Epidemiologia e Saúde. 6 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.
- SAINZ CM, MUÑOZ CZ, MONTEAGUDO AGQ. Errores innatos del metabolismo. Enfermedades lisosomales. **Rev Cubana Pediatr**; v.74, n.1, p.68-76, 2002.
- SANTOS S.C et al., A endogamia explicaria a elevada prevalência de deficiências em populações do nordeste brasileiro? **Ciência e Saúde Coletiva**, v.1, p.170, 2012.
- SCHWARTZ, I.V.D. *et al.*, Mucopolissacaridoses. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças genéticas em Pediatria**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 180-184, 2001.
- SCHWARTZ, I.V.D. **Mucopolissacaridose tipo I - Análise da variabilidade clínica e sua associação com o genótipo em pacientes brasileiros**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000.
- SCOTT H.S., *et al.* Multiple polymorphisms within the α -L-iduronidase gene (IDUA): Implications for a role in modification of MPS I disease phenotype. **Hum. Mol. Genet**, v.6, p.288-302, 1995.
- SCOTT H.S., *et al.* Molecular genetics of Mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical and biological implications. **Hum. Mut.**, v.6, p. 288-302, 1995.
- SOARES, M.T. O. Estimativa da consangüinidade e ocorrência de deficiências causadas por doenças genéticas em municípios da Paraíba. Monografia (graduação). Universidade Estadual da Paraíba, 2011.
- SOUZA, M.V. *et al.*, High Cost drugs for rare diseases in Brazil: the case of lysosomal storage disorders. **Cien Saude Colet**, v.3, p. 3443-3454, 2010.
- STANBURY, J. B. *et al.*, **The metabolic basis of inherited disease**.5 ed. New York: McGraw-Hill, 1983.
- SUARÉZ, A.L.; SÁNCHEZ, L.M. Mutaciones genéticas y su relación con el fenotipo clínico em pacientes com mucopolisacaridosis de tipo I em El Noroeste de México. **Gac. Med. Mex**; v.4, p.289-296, 2014.
- SUN, L. *et al.* Three novel α -L-iduronidase mutations in 10 unrelated Chinese mucopolysaccharidosis type I families. **Genet. Mol. Biol.**, São Paulo , v. 34, n. 2, p. 195-200, 2011 .

TEBANI, A. *et al.*, Clinical and Molecular Characterization of Patients with Mucopolysaccharidosis Type I in an Algerian Series. **International Journal of molecular sciences**, v. 5, p. 743, 2016.

TERLATO, N.J.; COX, G.F. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on patients genotype? A comprehensive review of the literature. **Genet. Med**, v.4, p.286-294, 2003.

VIANA G.M., DE LIMA N.O., CAVALEIRO R., *et al.* Mucopolysaccharidoses in northern Brazil: Targeted mutation screening and urinary glycosaminoglycan excretion in patients undergoing enzyme replacement therapy. **Genet. Mol. Biol.**, v.34, p. 410-415, 2011.

VOSKOBOEVA E.Y. *et al.*, Molecular genetics of Mucopolycaccharidosis type I: mutation analysis among the patients of the former Soviet Union. **Mol. Genet. Metab**, v. 65, p.174-180, 1998.

VENTURI N., *et al.*, Molecular analysis of 30 mucopolysaccharidosis type I patients: Evaluation of the mutational spectrum in Italian population and identification of 13 novel mutations. **Hum. Mutat**, v.20, p. 231, 2002.

WANG X, *et al.*, Mucopolysaccharidosis I mutations in Chinese patients: identification of 27 novel mutations and 6 cases involving prenatal diagnosis. **Clin Genet**, v. 81, p. 443–52, 2012.

WELLER, M. *et al.* Consanguineous unions and the burden of disability: A population-based study in communities of Northeastern Brazil. **American Journal of Human Biology**, v.24, p.835-840, 2012.

WILCOX W.R. Lysosomal Storage disorders: the need for better pediatric recognition na comprehensive care. **J Pediatr. May**, v. 144, p. 03-14, 2004.

WRAITH, J.E. Lysosomal disorders. **Semin Neonatal**, v.7, n.1, p.75-83, 2002.

WRAITH, J.E. *et al.*, Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. **BioDrugs**, v. 19, p. 1-7, 2005.

YAMAGISHI, A. *et al.*, Mucopolysaccharidosis type I: Identification of common mutations that cause Hurler and Scheie syndromes in Japanese populations. **Human mutation**, v.7, p. 23-29, 1996.

APÊNDICE



FICHA DE COLETA DE DADOS Nº _____

DADOS DOS PAIS

Município _____ Mesorregião: _____

Zona : urbana () rural ()

Endereço: _____ Tel: _____

Nome do pai: _____

Naturalidade: _____

Nome da Mãe: _____

Naturalidade: _____

Relação de parentesco entre os pais? () Sim. Qual? _____ () Não

Número de filhos : _____ Número de filhos afetados (vivos / mortos): _____

Você é ciente do maior risco relações entre pessoas aparentadas e o maior risco de ocorrer doenças genéticas? () Sim () Não

DADOS DO PACIENTE

Nome: _____ Data de nascimento: _____

Sexo: Fem () Mas () Escolaridade _____

Idade: _____ Altura _____ Peso _____

Tipo de Mucopolissacaridose tipo I: () Hurler () Scheie () Hurler-Scheie

Diagnóstico genético e molecular: _____

Mutações identificadas: _____

Idade do diagnóstico: _____

Idade dos primeiros sintomas: _____

Idade no início do tratamento: _____