



**UEPB**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**THUANE BARBOSA MEDEIROS FRANCO**

**ANÁLISE DA CORRELAÇÃO GENÓTIPO, ANCESTRALIDADE E ORIGEM  
DOS PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IV-A SUBMETIDOS À  
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA DA PARAÍBA**

**CAMPINA GRANDE  
2022**

**THUANE BARBOSA MEDEIROS FRANCO**

**ANÁLISE DA CORRELAÇÃO GENÓTIPO, ANCESTRALIDADE E ORIGEM  
DOS PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IV-A SUBMETIDOS À  
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA DA PARAÍBA**

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

Área de concentração: Genética e Biologia Molecular.

**Orientadora:** Profa. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes.

**CAMPINA GRANDE  
2022**

É expressamente proibido 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 do trabalho.

F825a Franco, Thuane Barbosa Medeiros.

Análise da correlação genótipo, ancestralidade e origem dos pacientes com mucopolissacaridose tipo IV-A submetidos à terapia de reposição enzimática da Paraíba [manuscrito] / Thuane Barbosa Medeiros Franco. - 2022.

54 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Profa. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes, Coordenação do Curso de Ciências Biológicas - CCBSA. "

1. Síndrome de Mórquio . 2. Ancestralidade. 3. Correlação.  
4. Paraíba. I. Título

21. ed. CDD 570

**THUANE BARBOSA MEDEIROS FRANCO**

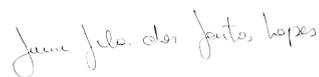
**ANÁLISE DA CORRELAÇÃO GENÓTIPO, ANCESTRALIDADE E ORIGEM  
DOS PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IV-A SUBMETIDOS À  
TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA DA PARAÍBA**

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

Área de concentração: Genética e Biologia Molecular.

Aprovada em: 16/ Dezembro/2022.

**BANCA EXAMINADORA**



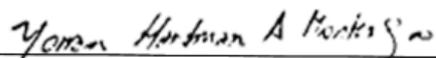
---

Profa. Dra. Simone Silva dos Santos Lopes (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Prof. Dr. Walter Fabricio Silva Martins  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Ms. Yorrnan Hardman Araújo Montenegro  
Doutorando Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus por me guiar por esse caminho tão encantador que é a biologia e me amparar nos dias difíceis longe da minha família nessa grande jornada que foi a graduação, que ele siga me guiando para que eu possa me tornar uma grande profissional e, dessa forma, devolver para a comunidade no geral tudo que me foi ofertado pelo ensino na Rede Pública.

A minha mãe, Dona Zeneide, uma mulher forte que me ensinou e incentivou em cada passo da minha formação acadêmica. Minha maior admiradora e meu principal motivo de lutar todos os dias pelos meus sonhos. Uma mãe professora me trouxe a sorte de aprender desde muito nova a importância da educação e como ela pode mudar vidas. Quero dedicar a ela muitas outras conquistas e honrar eternamente seu legado e história.

A minha mãe científica e orientadora, a professora Dra. Simone Lopes, por todo o aprendizado e empenho que teve ao longo desses cinco anos de orientação, agradeço a confiança por todos os projetos concedidos e por todos os ensinamentos no âmbito acadêmico e pessoal. Guardarei para sempre a lembrança que a ciência se faz em grupo, com muito respeito e perseverança, como sempre foi repassado no LGBM.

A toda à equipe do Laboratório de Genética e Biologia Molecular, técnicas, colegas de laboratório e demais pessoas que passaram por lá. Cada um de vocês teve um papel fundamental na minha construção como pesquisadora e amante da genética.

Aos meus familiares, especialmente Tia Dedé e Tatá, por serem minha rede de apoio e meu alicerce, sou abençoada por ter tantas pessoas incríveis na minha vida e sempre terei vocês como meu maior tesouro, principalmente minha irmã, que sempre me guiou pelos caminhos certos e me ajudou em todos os momentos. A meu pai e a todos os meus demais familiares por me ensinarem e construírem a minha base.

Cada ensinamento, lembrança engraçada, aprendizado junto, superstição

ensinada, cada parte da nossa história me trouxeram até aqui e moldaram quem sou hoje. Que eu sempre possa me lembrar disso e dar o devido valor!

Aos meus colegas de graduação, especialmente Kellorran, que foi minha dupla na genética, na biologia e na vida, um grande amigo que se tornou um irmão de coração que quero levar para minha vida inteira. Não poderia esquecer de Alisson Kleidisson e Lucas Neves por tornarem o curso algo mais leve e sempre estarem comigo nos momentos bons e ruins, quero ver vocês alcançarem todos os seus sonhos. E a Gabriel Jônatas, meu melhor amigo e namorado, fruto que também colhi na graduação e que me apoiou e incentivou ao longo de todo o processo, que possa te cultivar em minha vida e colher bons frutos disso.

Aos meus professores, todos eles, do ensino fundamental até a graduação, o presente trabalho também é fruto do esforço de cada um de vocês. Agradeço por cada ensinamento e pelo papel fundamental na minha formação enquanto pessoa. Espero que os professores possam ter todo o reconhecimento merecido e que essa profissão que forma todas as outras seja vista com mais respeito e empatia.

Gostaria de agradecer também a todas as pessoas que mesmo que indiretamente fizeram parte dessa conquista, contribuíram com meu crescimento e marcaram minha história.

Aos estudantes que saem de suas cidades em busca de oportunidades assim como eu fiz. Abrindo mão de datas especiais, aniversários, o aconchego de nossas mães e tantas outras coisas. Enfrentamos um novo mundo ao mudar de cidade e nos tornamos jovens adultos que aprendem a se virar na marra e muitas vezes cercados de dificuldades financeiras. Que nossa trajetória tenha um final feliz e que todo o esforço seja recompensado!

Estou encerrando um ciclo em minha vida, onde aprendi muito, errei por vezes, me refiz e me tornei mais forte, aprendi que temos que abrir mão de algumas coisas para chegar aos nossos objetivos e ao fazer o balanço final vejo que só tive a ganhar com tudo isso.

Ao Hospital Universitário Alcides Carneiro, na pessoa da Dra. Paula Franssinetti por auxiliar no desenvolvimento das pesquisas.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradeço aos órgãos financiadores que colaboraram para o desenvolvimento das pesquisas científicas e à Universidade Estadual da Paraíba.

*“Nada na vida deve ser temido, é apenas para ser entendido. Agora é a hora de entender mais, para que possamos ter menos medo.”*

*- Marie Curie.*

## RESUMO

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças de depósito lisossômico (DDL), caracterizadas pelo acúmulo intralisossômico de glicosaminoglicanos (GAGs), secundário à deficiência da atividade de uma enzima envolvida na degradação dessas moléculas. A síndrome de Morquio, ou Mucopolissacaridose IV-A (MPS IV-A) é caracterizada por baixa estatura, doença óssea grave e inteligência normal. No entanto, apresenta um amplo espectro de gravidade das manifestações clínicas associadas. O gene GALNS possui 50kb com 14 exons e 13 introns, e foi mapeado na região 16q24.3, e o cDNA contém 1566 nucleotídeos que codifica um glicopeptídeo com 522 aminoácidos. Cerca de 664 mutações já foram descritas como responsáveis pelos fenótipos clínicos de MPS IV-A. Foi realizado um levantamento de dados epidemiológicos sobre os pacientes com a Síndrome de Morquio A na Paraíba diagnosticados até 2019. Com o intuito de analisar a correlação entre mutação, ancestralidade, consanguinidade e origem dos pacientes foi realizada a análise de correlação de Pearson utilizando a ancestralidade materna e paterna, mutação, consanguinidade e origem como variáveis. Foi encontrada duas correlações de grau forte para ancestralidade materna e origem dos pacientes, e cromossomo Y e consanguinidade. As variáveis DNA mitocondrial e mutação e DNA mitocondrial e consanguinidade apresentaram correlações de grau fraco. E uma correlação inversamente proporcional apresentou grau fraco, entre cromossomo Y e mutação. E as variáveis cromossomo Y e origem apresentaram uma correlação inversa em grau considerado moderado. A partir dos dados obtidos na análise de correlação, pode-se inferir que a ancestralidade dos pacientes paraibanos com MPS tipo IV-A possui uma correlação positiva de grau forte com a presença de consanguinidade no histórico familiar e a origem dos pacientes referente a localização das mesorregiões do estado.

**Palavras-Chave:** Síndrome de Mórquio; ancestralidade; correlação; Paraíba.

## ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses (MPS) are lysosomal storage diseases (LSD), characterized by the intralysosomal accumulation of glycosaminoglycans (GAGs), secondary to a deficiency in the activity of an enzyme involved in the degradation of these molecules. Morquio syndrome, or Mucopolysaccharidosis IV-A (MPS IV-A) is characterized by short stature, severe bone disease, and normal intelligence. However, it presents a wide spectrum of severity of associated clinical manifestations. The GALNS gene has 50kb with 14 exons and 13 introns, and was mapped in the 16q24.3 region, and the cDNA contains 1566 nucleotides that encode a glycopeptide with 522 amino acids. About 664 mutations have already been described as responsible for the clinical phenotypes of MPS IV-A. A survey of epidemiological data was carried out on patients with Morquio A Syndrome in Paraíba diagnosed up to 2019. In order to analyze the correlation between mutation, ancestry, consanguinity and origin of patients, Pearson's correlation analysis was performed using ancestry maternal and paternal, mutation, consanguinity and origin as variables. Two strong correlations were found for maternal ancestry and origin of patients, and Y chromosome and consanguinity. The variables mitochondrial DNA and mutation and mitochondrial DNA and consanguinity showed weak correlations. And an inversely proportional correlation showed a weak degree, between Y chromosome and mutation. And the variables Y chromosome and origin showed an inverse correlation to a degree considered moderate. From the data obtained in the correlation analysis, it can be inferred that the ancestry of patients from Paraíba with MPS type IV-A has a strong positive correlation with the presence of consanguinity in the family history and the origin of the patients regarding the location of the state mesoregions.

**Keywords:** Morquio Syndrome; ancestry; correlation; Paraíba.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Estrutura da enzima galactosamina-N-acetil-6-sulfatase .....	<b>27</b>
<b>Figura 2</b> - Níveis de expressividade da enzima (GALNS) nos tecidos do corpo .....	<b>28</b>
<b>Figura 3</b> - Paciente com mucopolissacaridose tipo IV-A.....	<b>29</b>
<b>Figura 4</b> - Fluxograma das etapas utilizadas na realização da análise de correlação.....	<b>32</b>
<b>Figura 5</b> - Mapa da distribuição dos pacientes de acordo com as mesorregiões paraibanas.....	<b>33</b>
<b>Figura 6</b> - Distribuição dos pacientes de acordo com as cidades paraibanas.....	<b>34</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Classificação das Mucopolissacaridoses.....	<b>22</b>
<b>Tabela 2</b> - Dados moleculares analisados dos pacientes com MPS IV-A na Paraíba.....	<b>30</b>
<b>Tabela 3</b> - Dados analisados da origem e consanguinidade na família dos pacientes.....	<b>31</b>
<b>Tabela 4</b> - Graus de correlação diretamente proporcionais em relação às variáveis analisadas.....	<b>34</b>
<b>Tabela 5</b> - Graus de correlação inversamente proporcionais em relação às variáveis analisadas.....	<b>35</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>A</b>	Adenina
<b>Acetil-CoA</b>	Acetil coenzima-A
<b>C</b>	Citosina
<b>DDL</b>	Doenças de Depósito Lisossomal
<b>EIM</b>	Erros Inatos de Metabolismo
<b>G</b>	Guanina
<b>GAGs</b>	Glicosaminoglicanos
<b>MEC</b>	Matriz Extra Celular
<b>MPS</b>	Mucopolissacaridose
<b>MPS I</b>	Mucopolissacaridose tipo I
<b>MPS II</b>	Mucopolissacaridose tipo II
<b>MPS III-A</b>	Mucopolissacaridose tipo III-A
<b>MPS III-B</b>	Mucopolissacaridose tipo III-B
<b>MPS III-C</b>	Mucopolissacaridose tipo III-C
<b>MPS III-D</b>	Mucopolissacaridose tipo III-D
<b>MPS IV</b>	Mucopolissacaridose tipo IV
<b>MPS IV-A</b>	Mucopolissacaridose tipo IV-A
<b>MPS IV-B</b>	Mucopolissacaridose tipo IV-B
<b>MPS V</b>	Mucopolissacaridose tipo V
<b>MPS VI</b>	Mucopolissacaridose tipo VI
<b>MPS VII</b>	Mucopolissacaridose tipo VII
<b>MPS VIII</b>	Mucopolissacaridose tipo VIII
<b>MPS IX</b>	Mucopolissacaridose tipo IX
<b>mtDNA</b>	DNA mitocondrial
<b>T</b>	Timina
<b>TRE</b>	Terapia de Reposição Enzimática
<b>U</b>	Uracila

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\beta$	Beta
%	Porcentagem

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	Objetivos gerais.....	17
2.1.1	<i>Objetivos específicos</i> .....	17
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
3.1	Erros Inatos de Metabolismo.....	18
3.1.1	<i>Doenças de Depósito Lisossomal</i> .....	19
3.1.2	<i>Mucopolissacaridoses</i> .....	20
3.1.2.1	<i>Mucopolissacaridose tipo IV-A</i> .....	23
3.1.2.1.1	Aspectos Epidemiológicos da MPS IV-A.....	24
3.1.2.1.2	Aspectos Genéticos e Moleculares da MPS IV-A.....	25
3.1.2.1.3	Aspectos Clínicos da MPS IV-A.....	28
4	METODOLOGIA.....	30
4.1	Amostragem.....	30
4.1.1	<i>Crítérios de Inclusão e Exclusão</i> .....	30
4.1.2	<i>Análise de Dados</i> .....	31
5	RESULTADOS.....	33
5.1	Origem dos Pacientes.....	33
5.1.1	<i>Análise de Correlação</i> .....	34
6	DISCUSSÃO.....	36
6.1	Análise de correlação.....	36
6.1.1	<i>Consanguinidade</i> .....	36
6.1.2	<i>Ancestralidade</i> .....	37
6.1.2.1	<i>Origem dos pacientes</i> .....	38
7	CONCLUSÃO.....	41
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
	APÊNDICE A - RESUMO APRESENTADO NO CONGRESSO NACIONAL DE GENÉTICA 2022.....	47
	APÊNDICE B - GRÁFICOS DAS CORRELAÇÕES.....	49

## 1 INTRODUÇÃO

Mucopolissacaridose (MPS) é um grupo de doenças metabólicas inatas causadas por defeitos nas enzimas hidrolíticas lisossômicas necessárias para a degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). Isso resulta no acúmulo dessas macromoléculas em células de vários órgãos, causando lesões multissistêmicas progressivas (CÓLON *et al.*, 2017). A síndrome de Morquio ou mucopolissacaridose tipo IV (MPS-IV) pertence a este grupo e se subdivide em tipos A e B (LEADLEY *et al.*, 2014).

Mucopolissacaridose IV-A (MPS IV-A ou síndrome de Morquio A) é um distúrbio autossômico recessivo de armazenamento lisossômico causado por mutações no gene GALNS, que codifica a enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase (GALNS). O gene GALNS possui 50kb com 14 exons e 13 introns, e foi mapeado na 56 região 16q24.3, e o cDNA contém 1566 nucleotídeos que codifica um glicopeptídeo com 522 aminoácidos (TOMATSU *et al.*, 1991).

É importante ressaltar que a atividade da enzima GALNS reduzida ou totalmente ausente leva à degradação prejudicada dos glicosaminoglicanos (GAGs) condroitina-6-sulfato (C6S) e sulfato de queratano (KS) e seu subsequente acúmulo nos tecidos. C6S e KS são produzidos principalmente na cartilagem e são armazenados principalmente nos lisossomos e na matriz extracelular desse tecido, levando a anormalidades esqueléticas e do tecido conjuntivo (ZANETTI *et al.*, 2021).

A MPS tipo IV-A é considerada uma doença rara (PINTO *et al.*, 2004). A incidência global das MPS está estimada em 1,9 - 4,5/100.000 nascimentos (HAMARTZ *et al.*, 2008). As MPS são classificadas de acordo com as enzimas que se encontram deficientes, são descritas 11 tipos diferentes de MPS: MPS I, MPS II, MPS III-A, MPS III-B, MPS III-C, MPS III-D, MPS IV-A, MPS IV-B, MPS VI, MPS VII e MPS IX (CATARZI *et al.* 2012). A MPS IV pode ser considerada uma doença rara, já que dados epidemiológicos precisos são escassos. A incidência varia bastante entre as populações sendo estimada 2,8:100.000 nascidos vivos na Tunísia (KHEDHIRI *et al.* 2011), bem maior que no Japão (1:500.000) (TOMATSU *et al.*, 2005), Austrália 1:200.000 (MEIKLE *et al.*, 1999) e 1:450.000 em Portugal (PINTO *et al.*, 2004), discrepância na incidência entre populações de diferentes etnias reflete a influência

de fatores evolutivos, como efeito fundador no processo de transmissão da doença (TOMATSU *et al.*, 2005) e consanguinidade (KHEDHIRI *et al.*, 2009).

A síndrome de Morquio A ou Mucopolissacaridose IV-A (MPS IV-A) é caracterizada por manifestações clínicas como: baixa estatura, doença óssea grave e inteligência normal (TOMATSU *et al.*, 1995). As manifestações clínicas da MPS IV-A diferem entre as formas grave ou atenuada. Na forma grave, é visto manifestações clínicas como displasia óssea sistêmica grave presente no nascimento (HENDHIKSZ *et al.*, 2013). No entanto, na forma atenuada, observa-se envolvimento ósseo menos significativo nos pacientes (HENDHIKSZ *et al.*, 2013). Os pacientes com MPS IV-A parecem ser saudáveis ao nascer, embora alguns tenham pequenas deformidades esqueléticas e deformidade da coluna lombar – um dos primeiros sintomas observados nesses pacientes (YABE *et al.*, 2016).

O diagnóstico de pacientes com Morquio A geralmente ocorre dentro de dois ou três anos de idade (TOMATSU *et al.*, 2014). Para o diagnóstico, são utilizados métodos de triagem, que incluem a análise de GAG na urina e a medição da atividade enzimática (SHAMS *et al.*, 2017). A mucopolissacaridose IVA também pode ser diagnosticada por meio de métodos de sequenciamento de genes de DNA, onde são avaliados pequenos segmentos de regiões intrônicas adjacentes e as regiões codificadoras do gene GALNS (PERACHA *et al.*, 2018; SAWAMOTO *et al.*, 2020). A análise molecular é usada para confirmar o diagnóstico, e também é realizada a análise pré-natal e, assim, o aconselhamento genético para a família pode finalmente ser fornecido (PERACHA *et al.*, 2018).

A base molecular da deficiência no gene GALNS leva aos sintomas clínicos da síndrome de Morquio A, que é particularmente interessante devido a sua heterogeneidade alélica, variabilidade clínica e pela presença de mutações específicas para cada grupo étnico (KHEDHIRI *et al.*, 2011). O gene GALNS possui cerca de 446 mutações descritas como responsáveis pelos fenótipos clínicos variados de MPS IVA molecular (ZANETTI *et al.*, 2021). No entanto, algumas mutações são claramente correlacionadas com específico fenótipo clínico (HENDRIKSZ *et al.*, 2013).

A origem europeia da MPS IV-A conversa diretamente com a história da formação da Paraíba. Onde, a conquista do território paraibano ocorreu um século após o descobrimento do Brasil. Os franceses já estavam instalados nas terras paraibanas antes dos portugueses chegarem (MELLO, 2002). Os portugueses

invadiram o território, lutaram contra os franceses, expulsando os mesmo para o Rio Grande do Norte e assim deram início a colonização da Paraíba com a contribuição europeia na ancestralidade da população que se formava (DANTAS, 2016).

Infelizmente, devido à raridade da doença, ao difícil diagnóstico diferencial e à heterogeneidade clínica, pode levar meses ou até anos desde o início dos sintomas até o diagnóstico. A terapia de reposição enzimática (TRE) com GALNS humana recombinante (alfa elossulfase) é atualmente a única opção de tratamento específica da doença aprovada para pacientes com MPS IVA e pode melhorar a resistência, a função respiratória e a qualidade de vida. Além disso, a intervenção precoce com TRE pode melhorar o crescimento ósseo. Assim, o diagnóstico e a intervenção oportunos podem otimizar os resultados do tratamento e reduzir a mortalidade (ZANETTI *et al.*, 2021).

Contudo, para avaliar a correlação genótipo-ancestralidade em pacientes com MPS IV-A acompanhados no Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC, este projeto tem como intuito analisar a relação entre os dados genotípicos, referentes a ancestralidade materna e paterna, consanguinidade e origem dos pacientes. Na Paraíba temos 28 pacientes diagnosticados que realizam a TRE, esta análise de genótipo e ancestralidade irá contribuir para um levantamento dos dados dos pacientes, o que é relevante para traçar o perfil epidemiológico dos pacientes. Sendo importante para o entendimento da natureza e origem de mutações, contribuindo também para prognóstico e aconselhamento genético mais específico.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar a correlação entre genótipo, ancestralidade, consanguinidade e origem dos pacientes através da análise de correlação de Pearson, para correlacionar os dados moleculares com a ancestralidade dos pacientes.

#### **2.1.1 Objetivos específicos**

- Realizar o levantamento de dados epidemiológicos sobre os pacientes com a Síndrome de Morquio A na Paraíba diagnosticados até 2019;
- Verificar a distribuição dos pacientes nas mesorregiões do estado da Paraíba;
- Correlacionar dos dados clínicos com os dados moleculares e de ancestralidade dos pacientes;
- Comparar os dados obtidos com os publicados de outras populações.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Erros Inatos de Metabolismo

Os estudos sobre os EIM iniciaram-se na primeira década do século XX quando Archibald Garrod descreveu a alcaptonúria. A Garrod deve-se o termo consagrado “Erros Inatos do Metabolismo-”, título de seu livro, publicado em 1909, no qual descrevia além da alcaptonúria, outras doenças metabólicas como o albinismo, porfiria e pentosúria. É válido ressaltar que a relação entre os aspectos bioquímicos e genéticos puderam ser melhor esclarecidos apenas em 1941, quando Beadle et al. propuseram a hipótese “um gene - uma enzima”, considerando que todos os processos bioquímicos do organismo ocorrem sob controle gênico e, portanto, mutações gênicas levariam a rotas bioquímicas deficientes (HUSNY; FERNANDES-CALDATO, 2006).

Erros inatos do metabolismo (EIM) são um vasto grupo de doenças genéticas causadas por variantes patogênicas em genes que controlam enzimas, proteínas estruturais ou cofatores que afetam várias vias metabólicas. Embora a maioria dos EIM sejam individualmente raros, mais de 1.000 distúrbios bem caracterizados de EIM foram recentemente classificados, com uma incidência geral estimada de 1:800–2.500 nascidos vivos. Apesar da grande diversidade nas apresentações clínicas e estratégias de gerenciamento de diferentes EIM, eles compartilham em sua maioria a necessidade de procedimentos diagnósticos desafiadores que requerem laboratórios especializados e equipes médicas colaborativas multidisciplinares para tratamento agudo e de longo prazo e monitoramento de pacientes (ELMONEM et al., 2020).

O diagnóstico de um EIM pode ser desafiador devido à sua apresentação clínica inespecífica e à falta de experiência dos médicos com este tipo de distúrbio. Embora essas doenças tenham um amplo espectro clínico, os sistemas nervoso e gastrointestinal são os mais frequentemente observados nos EIMs. O envolvimento neurológico pode se manifestar tanto como sintomas degenerativos progressivos (atraso no desenvolvimento, distúrbios do movimento, hipotonia, etc.) quanto em episódios agudos de encefalopatia (coma, convulsões, sintomas psiquiátricos, etc.). O envolvimento gastrointestinal também é comum e inclui episódios recorrentes de vômitos ou dor abdominal intensa, aversão a alimentos protéicos ou hepatomegalia, entre outros (SOLARES et al., 2021).

Os EIM são subdivididos em três grupos distintos: 1) EIMs que causam intoxicação devido aos defeitos em vias metabólicas intermediárias, resultando em uma acumulação de componentes tóxicos e posterior bloqueio metabólico; 2) EIMs que resultam em uma deficiência energética, especialmente as que causam defeitos na cadeia respiratória mitocondrial; e, por fim, 3) EIMs que resultam em defeitos na síntese ou catabolismo de moléculas complexas em certas organelas celulares, como, por exemplo, as doenças de depósitos lisossômicos (DDL) (MONTENEGRO, 2018).

### **3.1.1 Doenças de Depósito Lisossomal**

As doenças de depósito lisossômico (LSDs) são distúrbios genéticos que afetam coletivamente 1: 5.000 nascidos vivos. Os LSDs são, na maioria dos casos, herdados como traços autossômicos recessivos e suas características comuns incluem uma ampla variabilidade na apresentação, incluindo formas graves de início precoce (infância) que podem levar à morte prematura, formas de início adulto com fenótipos atenuados e uma alto grau de heterogeneidade clínica associado à idade de início, gravidade dos sintomas, extensão do envolvimento do sistema nervoso central e progressão da doença (SCERRA et al., 2022).

Existem mais de 50 variantes clínicas de DDLs, sendo caracterizados pelo acúmulo progressivo de material não digerido dentro dos lisossomos, levando à disfunção celular em vários órgãos, incluindo cérebro, músculo, osso, pele, coração e baço, entre outros. A maioria dos DDLs é causada por mutações que resultam na diminuição da atividade enzimática de uma hidrolase lisossomal específica, causando um bloqueio em uma via catabólica específica e acúmulo de um tipo específico de material de armazenamento. No entanto, os LSDs também podem resultar de alterações em proteínas acessórias (co-chaperonas e co-fatores), proteínas implicadas no tráfego de enzimas lisossômicas do retículo endoplasmático (ER) para lisossomos e proteínas transmembrana lisossômicas. Finalmente, as mutações genéticas que afetam a biogênese, o tráfego ou a maturação de organelas relacionadas aos lisossomos (LROs) também foram associadas a doenças (MARTINA; RABEN; PUERTOLLANO, 2020).

De acordo com o tipo de substrato acumulado, as DDL são agrupadas em amplas categorias, incluindo as mucopolissacaridoses, esfingolipidoses, lipofuscinoses, glicoproteinoses, mucolipidoses e as oligossacaroses. Estas

categorias mostram similaridades clínicas que incluem: anormalidades ósseas, organomegalia, disfunção do sistema nervoso central em algumas formas e dismorfias craniofaciais de caráter cumulativo, levando, em sua maioria, a comprometimento sistêmico grave e diminuição importante da expectativa de vida (BOY; SCHRAMM, 2009).

### **3.1.2 Mucopolissacaridose**

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças de depósito lisossômico (DL), caracterizadas pelo acúmulo intralisossomal de glicosaminoglicanos (GAGs), secundário à deficiência na atividade de uma enzima envolvida na degradação dessas moléculas. Os GAGs não degradados acumulam-se nas células e sua quantidade em excesso é excretada na urina do paciente com MPS. Este acúmulo anormal compromete a função celular e orgânica, levando a um grande número de manifestações clínicas, as quais são progressivas e afetam múltiplos órgãos (WRAITH, 1955).

O primeiro caso de MPS foi descrito em 1917 por Hunter, mas as bases bioquímicas só foram elucidadas entre as décadas de 50 e 60, e apenas mais tarde as bases moleculares e os subtipos foram identificados (DANTAS, 2016).

As MPS são classificadas a partir de onze defeitos enzimáticos lisossomais que causam sete diferentes tipos e subtipos de MPS, levando ao acúmulo de GAG como heparan sulfato, dermatan sulfato, sulfato de queratan, condroitina sulfato e ácido hialurônico, no qual estes variam de acordo com as atividades deficientes de cada uma das enzimas específicas. Tal fato ocorre devido a mutações presentes em genes que codificam as enzimas envolvidas no processo de degradação dos GAGs, que pode ser interrompida de forma isolada ou combinada dependendo da enzima deficiente e, conseqüentemente o acúmulo dos mesmos nos lisossomos acarreta a excreção desses substratos de forma elevada na urina (NEUFELD, 2001).

Todos os tipos de MPS são doenças de herança autossômica recessiva, com exceção da MPS II que apresenta uma herança ligada ao cromossomo X. As MPS são doenças hereditárias caracterizadas por apresentação clínica multissistêmica, incluindo macroglossia, dentição anormal, opacificação das córneas, retinopatia, disostose ósseas, déficit auditivo, cardiopatia, infecções respiratórias recorrentes, hepatoesplenomegalia, hérnias inguinais e abdominais, mão de garra e face

grosseira que compõem uma ampla heterogeneidade clínica, inclusive para uma mesma deficiência enzimática (DANTAS, 2016).

A incidência global das MPS está estimada em 1,9 - 4,5/100.000 nascimentos (HAMARTZ *et al.*, 2008). As MPS são classificadas de acordo com as enzimas que se encontra deficientes, são descritas 11 tipos diferentes de MPS: MPS I, MPS II, MPS III-A, MPS III-B, MPS III-C, MPS III-D, MPS IV-A, MPS IV-B, MPS VI, MPS VII e MPS IX. Como a maioria dos Erros Inatos do Metabolismo (EIM), as MPS são herdadas de modo autossômico recessivo, com a exceção da MPS II, ou Síndrome de Hunter, na qual a herança é ligada ao cromossomo X (VIERA *et al.*, 2008). Recentemente, foi descrito o primeiro relato de dissomia uniparental materna para MPS IV-A, uma maternal isodissomia da região 16.q.24, que levou a homozigose do alelo mutante do gene GALNS (CATARZI *et al.*, 2012).

A rede MPS Brasil, com centro coordenador localizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, apresenta em seus registros 1001 pacientes brasileiros diagnosticados com algum tipo de MPS até dezembro de 2012, sendo 195 com MPS I, 300 com MPS II, 137 com MPS III (38 com MPS IIIA, 70 com MPS IIIB, 29 com MPS IIID), 124 com MPS IV (116 com MPS IVA e 8 com MPS IVB), 233 com MPS VI e 12 com MPS VII (BOCHERNITSAN, 2013).

**Tabela 1 - Classificação das Mucopolissacaridoses.**

<b>Patologia</b>	<b>Subtipo</b>	<b>Enzima deficiente</b>	<b>Gene</b>	<b>GAG afetada</b>
<b>MPS-I</b>	Hurler (H)	$\alpha$ -L-iduronidase	IDUA 4p16.3	Dermatan e Heparan sulfato
	Huler - Schie (H/S)	$\alpha$ -L-iduronidase		
	Schie (S)	$\alpha$ -L-iduronidase		
<b>MPS-II</b>	Hunter	Iduronato sulfatase	IDS Xq28	Dermatan e Heparan sulfato
<b>MPS-III</b>	A	Heparan-N-sulfatase	SGSH 17q25.3	Heparan sulfato
	B	$\alpha$ -N-acetylglucosaminidase	NAGLU 17q21	
	C	Heparan acetyl-CoA $\alpha$ -glucosaminidase	HGSNAT 8p.11.1	
	D	N-acetyltransferase N-acetylglucosamine 6-sulfatase	GNS 12q14	
<b>MPS-IV</b>	Morquio A	Galactose 6-sulfatase	GALNS 16q24.3	Keratan e chondroitin sulfato
	Morquio B	$\beta$ -galactosidase	GLB1 3p21.33	Keratan sulfato
<b>MPS-V</b>	A princípio Síndrome Scheie, depois descobriu ser uma deficiência $\alpha$ -L-iduronidase e alélicas a Síndrome de Huler			
<b>MPS-VI</b>	Maroteaux-Lamy	N-acetylglucosamina-4-sulfatase	ARSB 5p11- q13	Dermatan sulfato
<b>MPS-VII</b>	Sly	$\beta$ -glucuronidase	GUSB 7q21.11	Dermatan, keratan e chondroitin sulfato
<b>MPS-VIII</b>	Utilizado para diagnosticar um paciente com deficiência de glucosamina-6-sulfato com características clínicas da Síndrome de Morquio e Sanfilippo. O relatório foi posteriormente constatado e o termo MPS-VIII não é mais utilizado.			
<b>MPS-IX</b>	Natowicz	Hialuronidase	HYAL 3p21.3	Ácido Hialurônico

**Fonte:** MONTENEGRO, 2018

### 3.1.2.1 Mucopolissacaridose tipo IV-A

A síndrome de Morquio, ou Mucopolissacaridose IV (MPS IV), deve seu nome ao Dr. Morquio, um pediatra uruguaio que, em 1929, descreveu uma família com quatro crianças afetadas por esta doença. A faixa de prevalência de MPS IVA foi estimada de 1 em 76.000 a 1 em 640.000 nascimentos. O acúmulo excessivo de KS e C6S no osso, cartilagem e sua matriz extracelular (MEC) causa displasia esquelética única em pacientes com MPS IVA (WRAITH *et al.*, 1995; SAWAMOTO *et al.*, 2020).

O Registro Internacional de Morquio A documentou a heterogeneidade da doença de Morquio A e relatou que 68,4% dos pacientes no registro tinham um fenótipo grave de crescimento afetado e que 25% tinham um fenótipo de crescimento leve ou atenuado (MORRONE *et al.*, 2014)

Embora a maioria dos pacientes com MPS IV-A geralmente pareça saudável ao nascer, os pacientes geralmente apresentam deformidades esqueléticas dentro de alguns anos de idade. Displasia esquelética com pescoço e tronco curtos, compressão da medula espinhal cervical, obstrução traqueal, pectus carinatum, frouxidão das articulações, cifo escoliose, coxa valga e geno valgo são características comuns em uma forma grave de pacientes com MPS IV-A. Os pacientes com MPS IV-A muitas vezes ficam gravemente incapacitados e são forçados a usar uma cadeira de rodas quando são adolescentes. Pacientes com uma forma grave morrem de problemas respiratórios, complicações da medula espinhal cervical ou doença da válvula cardíaca na faixa dos 20 ou 30 anos, se não forem tratados (NEUFELD, 2001; SAWAMOTO, *et al.*, 2020).

As pessoas com MPS IV têm uma anormalidade em uma das duas enzimas que quebram o glicosaminoglicano (mucopolissacarídeo ou GAG) queratan. A enzima sulfato.galactose-6-sulfatase ou G6S (neste caso, o paciente tem a MPS IV tipo A ou MPS IV-A) ou da enzima  $\beta$ - galactosidase (neste caso, o paciente tem a MPS IV tipo B ou MPS IV-B). Esta anormalidade pode ser a falta de uma das enzimas que degradam o queratan sulfato, a produção em quantidades muito baixas ou, ainda, a produção de uma enzima que não é capaz de executar a sua função. Com isso, o queratan sulfato que não foi completamente quebrado fica depositado dentro das células do corpo e se acumula, causando dano progressivo (TOMATSU *et al.*, 1995).

Segundo a Associação dos Portadores de Mucopolissacaridoses do Estado da Paraíba (2010), este é o estado brasileiro que tem a maior quantidade de casos diagnosticados para MPS. Além disso, estudos prévios reportaram uma prevalência de 1: 171.205 habitantes para a MPS IVA na Paraíba (OLIVEIRA, 2015).

Os tratamentos aplicados para MPS VI-A clinicamente consistem em Terapia de Reposição Enzimática (TRE), terapia genética, transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT) e terapia de redução de substrato (SRT). A TRE convencional é com a enzima elosulfase alfa para MPS IVA, que foi aprovada em 2014 com uso da enzima recombinante (elosulfase alfa –Vimizym®–) (TOMATSU *et al.*, 2014)

Estudos de casos descrevem a eficiência da TRE com  $\alpha$ -elosulfase para diferentes populações, como no Japão, que observou a melhora dos sintomas de pacientes com grave disfunção respiratória (HIRAMATSU; NAKAMURA, 2017). A redução nos níveis urinários de GAGs foi observada em pacientes em TRE, que é um importante biomarcador da eficácia do tratamento. Também demonstrou retardar a disfunção cardiorrespiratória, melhorar a eficácia da ventilação não invasiva e adenotonsilectomia em pacientes com MPS IV-A quando comparado a um grupo não tratado (POLITEI *et al.*, 2021)

Apesar dos avanços com o início da TRE para MPS IV-A é importante a análise constante dos efeitos do tratamento para o acompanhamento dos pacientes. Tomatsu e colaboradores (2015) descreveram que para uma melhora na vida diária do paciente é necessário o gerenciamento clínico, utilizando uma abordagem multidisciplinar para cuidar do paciente. Quando usado em conjunto com cuidados médicos adequados, intervenções cirúrgicas, fisioterapia e uma apreciação de todas as possíveis complicações, a TRE com  $\alpha$ -elosulfase parece melhorar a qualidade de vida dos pacientes com MPS IV-A.

#### 3.1.2.1.1 Aspectos Epidemiológicos da MPS IV-A

A MPS IV pode ser considerada uma doença rara, já que dados epidemiológicos precisos são escassos (PINTO *et al.*, 2004). Uma análise de longevidade mostrou uma tendência fraca ao longo do tempo para a melhora gradual na expectativa de vida em pacientes com síndrome de Morquio A ( $R^2=0,0963$ ) (LAVERY; HENDRIKSZ, 2014). Com a idade média de morte

melhorando de  $17,42 \pm 9,54$  anos na década de 1980 para  $30,74 \pm 10,84$  anos na década de 2000 (LAVERY; HENDRIKSZ, 2014).

A incidência varia bastante entre as populações sendo estimada 2,8:100.000 nascidos vivos na Tunísia (KHEDHIRI *et al.*, 2011), bem maior que no Japão (1:500.000) (TOMATSU *et al.*, 2005), Austrália 1:200.000 (MEIKLE *et al.*, 1999) e 1:450.000 em Portugal (PINTO *et al.*, 2004). A discrepância na incidência entre populações de diferentes etnias reflete a influência de fatores evolutivos, como efeito fundador no processo de transmissão da doença e consanguinidade (KHEDHIRI *et al.*, 2009; TOMATSU *et al.*, 2005). No Brasil foram identificados 153 casos de MPS IVA no período de 34 anos de levantamento e no estado da Paraíba 55 casos de MPS (GIUGLIANI *et al.*, 2017).

#### 3.1.2.1.2 Aspectos Genéticos e Moleculares da MPS IV-A

O gene GALNS possui 50kb com 14 exons e 13 introns, e foi mapeado na região 16q24.3, e o cDNA contém 1566 nucleotídeos que codifica um glicopeptídeo com 522 aminoácidos (TOMATSU *et al.*, 1991). O gene GALNS possui mais de 654 mutações descritas como responsáveis pelos fenótipos clínicos variados de MPS IV-A molecular (ZANETTI *et al.*, 2021).

No entanto, algumas mutações são claramente correlacionadas com específico fenótipo clínico (HENDRIKSZ *et al.*, 2013). A base molecular da deficiência no gene GALNS leva aos sintomas clínicos da síndrome de Mórquio A, que é particularmente interessante devido a sua heterogeneidade alélica, variabilidade clínica e pela presença de mutações específicas para cada grupo étnico (KHEDHIRI *et al.*, 2011).

As mutações no gene GALNS que causam a Síndrome de Morquio são muito heterogêneas e estão distribuídas ao longo de todo o gene. No entanto, a partir do mapeamento de mutações causadoras da patologia MPS IV-A, determinado com base na estrutura tridimensional da enzima GALNS (Figura 1), estas são classificadas em três categorias: interrupção do sítio ativo, enovelamento anormal da proteína e exposição da superfície (RIVERA-COLÓN *et al.*, 2012).

Além disso, existe uma correlação genótipo/fenótipo para algumas destas mutações, de modo que a maioria das deleções conduz à forma mais grave da MPS IVA, enquanto mutações pontuais produzem uma ampla variedade de fenótipos (OLIVEIRA, 2015).

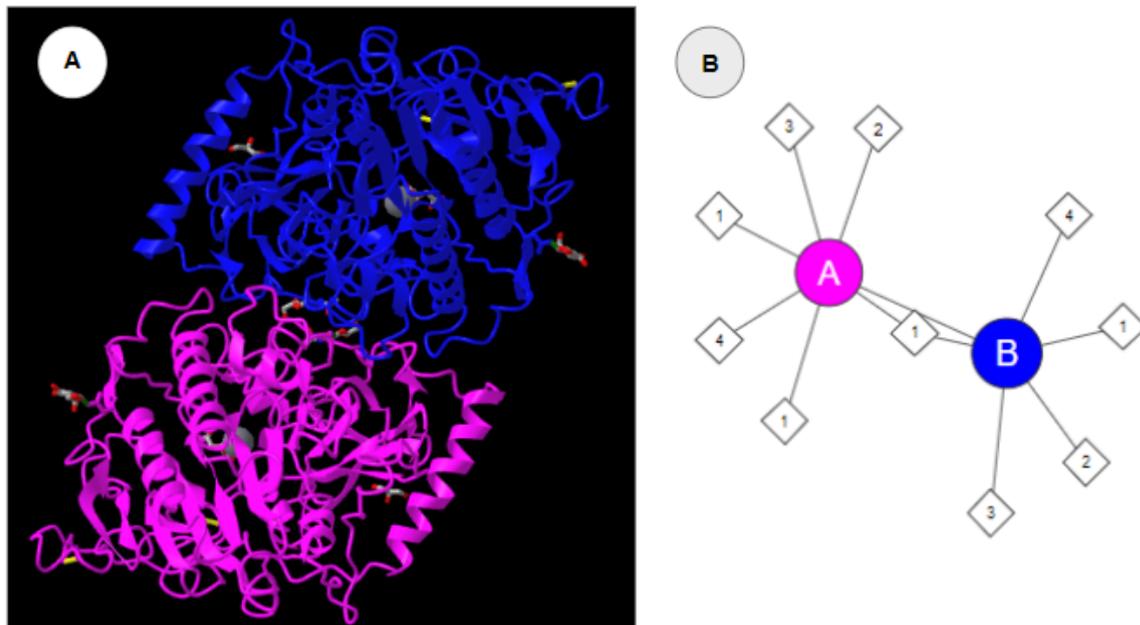
Segundo Zanetti e colaboradores (2021), Brasil e Oriente Médio são os países mais bem representados com relação ao número de alelos encontrados em pacientes com MPS-IVA, contribuindo com 7,8% e 7,1% de todos os alelos, respectivamente. A variante c.1023C>G [p.(Ser341Arg)] foi a mais comumente relatada entre os brasileiros, correspondendo a 18,2% dos alelos descritos nessa população (ZANETTI *et al.*, 2021).

De acordo com isso, 89,2% de todos os alelos c.1023C>G [p.(Ser341Arg)] foram relatados no Brasil, sendo válido ressaltar que entre os pacientes da Paraíba com MPS-IVA também é visto esse padrão de predominância da mutação p.(Ser341Arg) (ZANETTI *et al.*, 2021).

No estudo de Dos Santos-Lopes e colaboradores (2021), a maioria dos pacientes com MPS IV-A com a mutação p.Ser341Arg tinha ancestralidade paterna e materna europeia. Esta mutação do gene GALNS foi descrita apenas em pacientes brasileiros, principalmente da região Nordeste, e em duas irmãs pacientes do Sri Lanka, sem análise de haplótipos. Um efeito fundador poderia explicar a alta frequência da mutação rara p.Ser341Arg no estado da Paraíba, Brasil (DOS SANTOS-LOPES *et al.*, 2021).

A variante c.901G>T [p.(Gly301Cys)] foi o próximo alelo mais representado no Brasil (13,3% de todos os alelos brasileiros) e também foi responsável por 46,6% e 12,4% dos alelos relatados na Colômbia e no Canadá, respectivamente (ZANETTI *et al.*, 2021).

**Figura 1** - (A) Estrutura da enzima galactosamina-N-acetil-6-sulfatase (GALNS). (B) Sítios de interação química na molécula de galactosamina-N-acetil-6-sulfatase: 1) N-Acetil-D-Glicosamina; 2) Íon de Cálcio; 3) Ácido Cítrico; 4) Glicerol.

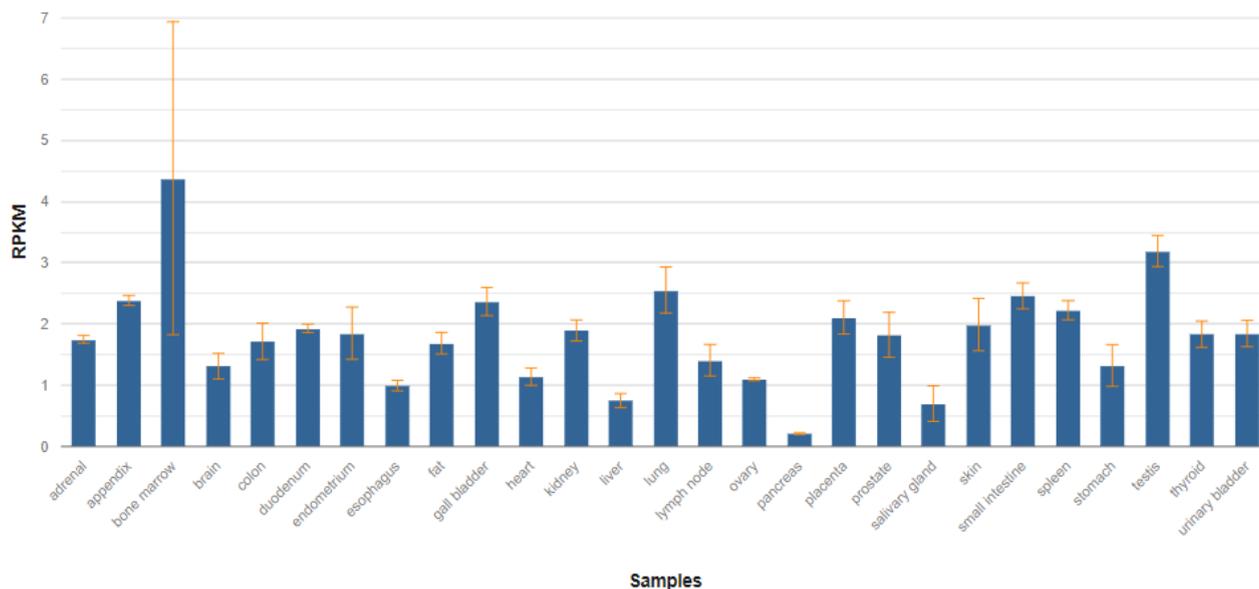


**Fonte:** NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/4FDI>>. Acessado em: 08/10/2022

Para entender a origem de uma mutação, é muito útil identificar se ela é recorrente e está associada ao mesmo haplótipo. Uma mutação frequente pode ser explicada pelo efeito fundador (GIUGLIANI *et al.*, 2017; TOMATSU *et al.*, 1995). A haplotipagem de polimorfismos GALNS conhecidos revelou que a mutação no local de splicing estava em um contexto comum, sugerindo que esses alelos mutantes eram "idênticos por descendência" e derivam de um ancestral comum (LARADI *et al.*, 2006).

Dentro de famílias onde a consanguinidade é frequente, os indivíduos resultantes de um ancestral comum provavelmente herdarão ambas as cópias do gene mutado e também passarão a mesma mutação para os haplótipos que serão transmitidos à prole e assim os genótipos raros são mantidos dentro de uma população (KHEDHIRI *et al.*, 2009).

**Figura 2** - Níveis de expressividade da enzima galactosamina-N-acetil-6-sulfatase (GALNS) nos tecidos do corpo. O gráfico está demonstrando no eixo X os locais de extração das amostras e no eixo Y a expressividade da enzima.



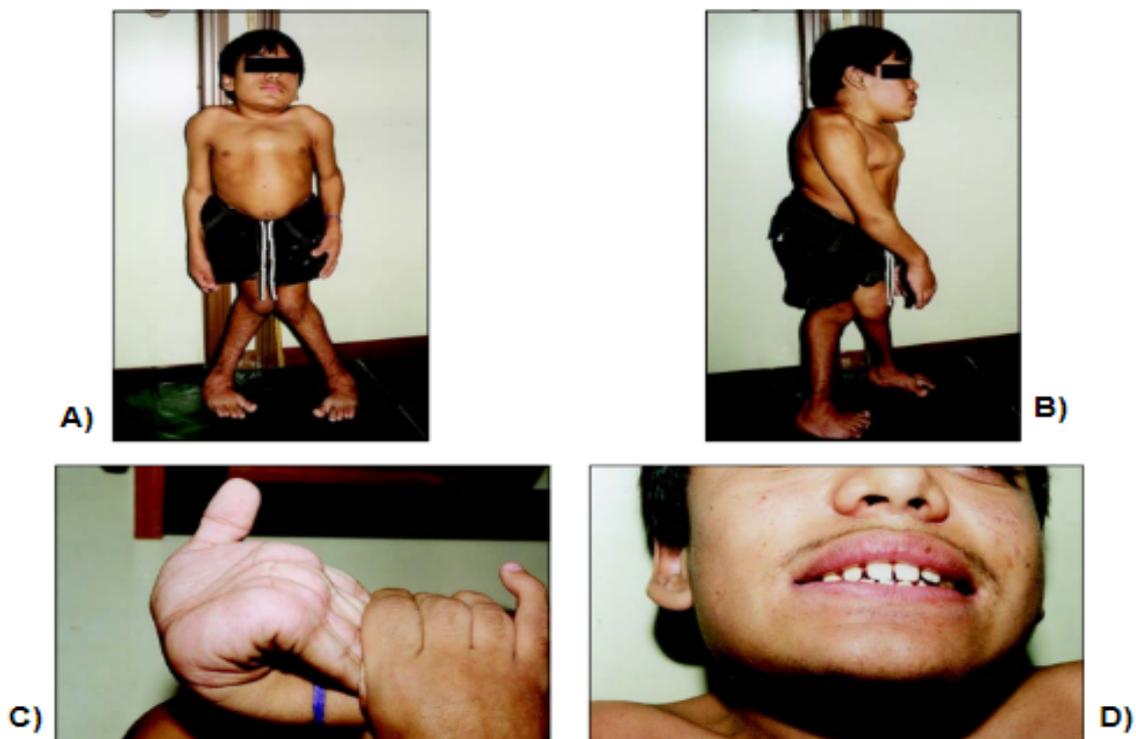
Fonte:NCBI. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2588>>. Acessado em: 08/10/2022

### 3.1.2.1.3 Aspectos Clínicos da MPS IV-A

Na mucopolissacaridose IV-A o depósito excessivo de queratan sulfato pode causar displasia óssea sistêmica, baixa estatura e anormalidades articulares, que limitam a mobilidade e a resistência física. A má formação do tórax, assim como a disfunção de macrófagos no pulmão tendem a prejudicar a função respiratória e contribuem para infecções sinopulmonares. A displasia odontóide e a lassidão ligamentar podem causar instabilidade da coluna cervical e potencial compressão da medula espinhal. Outros sintomas podem incluir infecções recorrentes, perda auditiva, opacidade da córnea e valvopatia (NORTHOVER; COWIE; WRAITH, 1996).

Os sintomas iniciais com frequência tornam-se evidentes nos primeiros cinco anos de vida. Dependendo da gravidade da doença, a idade do diagnóstico pode variar. Muitos pacientes tornam-se dependentes de cadeiras de rodas na segunda década de vida e se submetem a inúmeras cirurgias para diminuir as doenças causadas pela deficiência enzimática subjacente que colocam sua vida em risco. As estimativas de incidência da MPS IV-A variam muito, entre um a cada 200.000 e um a cada 300.000 nascidos vivos (TOMATSU *et al.*, 1995).

**Figura 3** - Pacientes de 16 anos de idade. Ao exame físico: Estatura, 99 centímetros, Peso, 27 quilos. (Figuras A e B). Apresenta tronco e pescoço curtos, aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, com formato de peito de pombo, geno valgo, pés em adução, não se mantendo por muito tempo em posição ortostática, hiperextensão de punhos (Figura C) e tornozelos, abdome globoso e hepatoesplenomegalia. Ausculta pulmonar e cardíaca, sem alterações. Exame otorrinolaringológico: oroscopia: dentes espaçados e amarelados (Figura D). Otoscopia: opacificação de membranas timpânicas bilateralmente.



(Fonte: CHAVES *et al.*, 2003)

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Amostragem

Foram utilizados os dados obtidos dos prontuários dos pacientes e os dados da análise de marcadores moleculares uniparentais (DNA mitocondrial e cromossomo Y).

Este trabalho descreve os dados moleculares (mutação), de ancestralidade, consanguinidade e origem de quinze pacientes com MPS IV-A, sendo 7 homens e 8 mulheres, com idades entre 5 e 45 anos (Tabela 3). Para análise de correlação foram selecionados quinze pacientes que continham todos os dados, sendo excluídos os pacientes: M10, M20, M21, M24, M25 e M26.

#### 4.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico com MPS IV-A confirmado até 2019 e que continham todos os dados das variáveis utilizadas na análise de correlação. O critério de exclusão se deu à pacientes que não se enquadram aos critérios de inclusão.

**Tabela 2** - Dados moleculares analisados dos pacientes com MPS-IVA na Paraíba.

ID Paciente	Sex (F/M)	Parentesco	Mutação	DNAmt	Cromossomo Y
M1	F		S341R/S341R	HV0 (europeu)	R1b* (europeu)
M2	M		S341R/G301C	HV0 (europeu)	DE* (africano)
M3	F		S341R/S341R	HV0 (europeu)	R1b* (europeu)
M5	M	Irmão M6	S341R/S341R	B4 (ameríndio)	R* (europeu)
M6	M	Irmão M5	S341R/S341R	B4 (ameríndio)	R* (europeu)
M7	F		S341R/S341R	A6b (Ameríndio)	R1b* (europeu)
M9	F		S341R/S341R	HV0 (europeu)	R1b* (europeu)
M11	M	Irmãos M12 e M13	V239F/V239F	HV0 (europeu)	R1b* (europeu)
M12	M	Irmãos M11 e M13	V239F/V239F	HV0 (europeu)	R1b* (europeu)
M13	F	Irmãos M12 e M11	V239F/V239F	HV0 (europeu)	R1b* (europeu)
M14	M		R386C/R386C	U6a1b1a (europeu)	R1b* (europeu)
M15	F	Tia paterna do M14	R386C/R386C	U6a1b1a (europeu)	R1b* (europeu)
M16	F	Prima 2nd grau materna M18	S341R/S341R	T2j (europeu)	R1b* (europeu)
M17	F		G301C/G301C	B4b (ameríndio)	R1b* (europeu)
M18	M		S341R/S341R	U5b2a2(europeu)	R1b* (europeu)

**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

**Tabela 3** - Dados analisados da origem e consanguinidade na família dos pacientes.

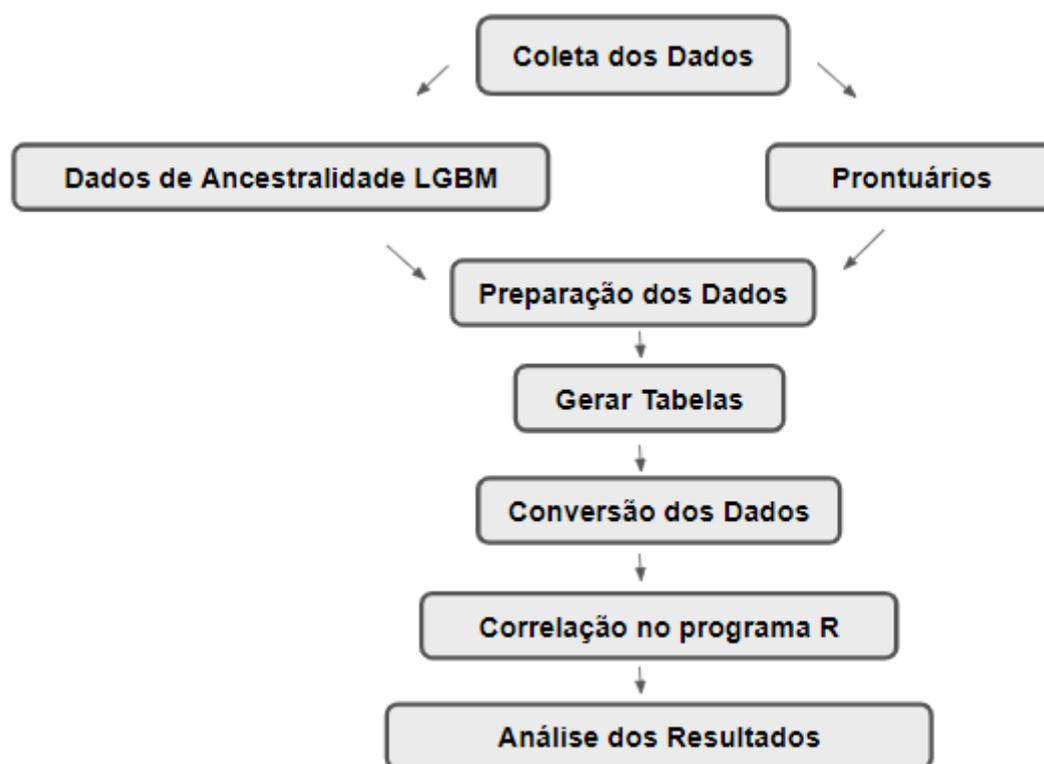
ID Paciente	Sex (F/M)	Consanguinidade	Origem
M1	F	Presente	Congo
M2	M	Ausente	Boqueirão
M3	F	Ausente	São João do Cariri
M5	M	Presente	Congo
M6	M	Presente	Congo
M7	F	Ausente	Taperoá
M9	F	Presente	Monteiro
M11	M	Presente	Cajazeiras
M12	M	Presente	Cajazeiras
M13	F	Presente	Cajazeiras
M14	M	Presente	Juazeirinho
M15	F	Presente	Juazeirinho
M16	F	Ausente	Serra Branca
M17	F	Presente	Caturité
M18	M	Presente	Serra Branca

**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

#### **4.1.2 Análise de Dados**

Para análise de correlação de Pearson, foi analisada uma amostragem de 15 pacientes. As correlações foram feitas utilizando as ancestralidades materna e paterna, genótipo, consanguinidade e origem (localidade dos pacientes) como as variáveis utilizadas. Na análise, a ancestralidade foi utilizada como a variável independente com relação às demais variáveis: Genótipo, Consanguinidade e Origem. O grau das correlações foi classificado em: fraca se  $0 < |r| < 0,4$ ; moderada se  $0,4 \leq |r| < 0,7$ ; e forte se  $0,7 \leq |r| < 1$ . Todas as análises de dados foram realizadas utilizando o software estatístico R (i386 versão 3.6., 2019).

**Figura 4** - Fluxograma das etapas utilizadas na realização da análise de correlação.



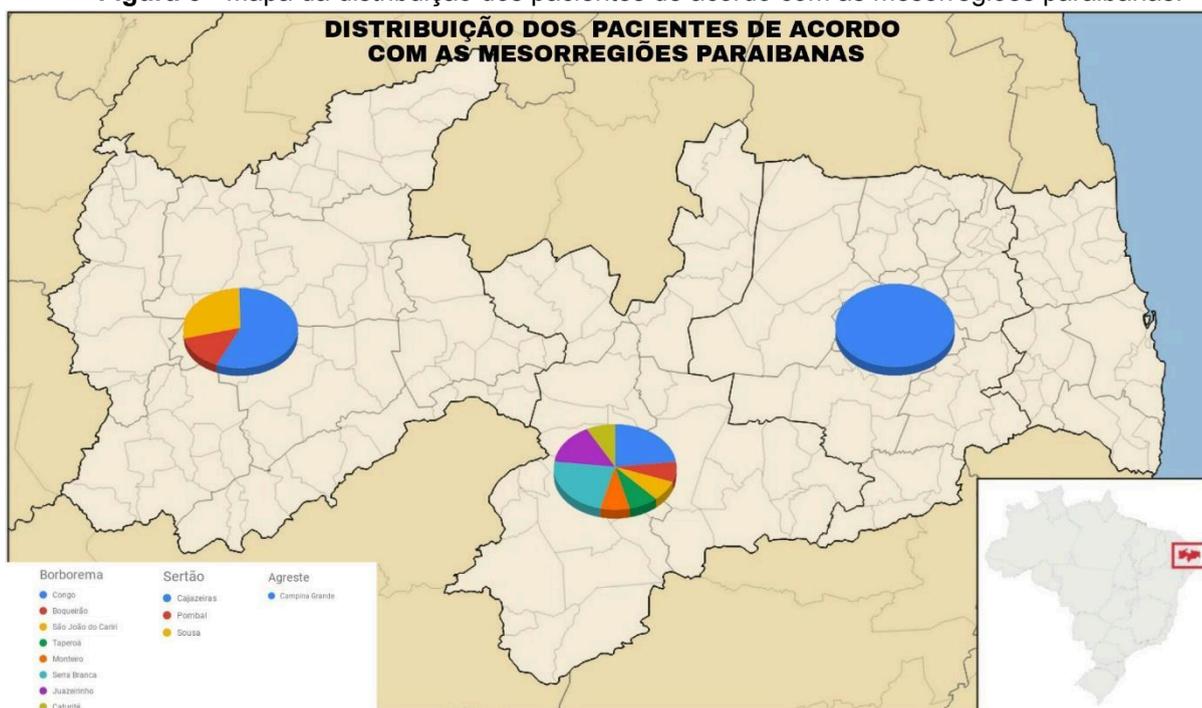
**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

## 5 RESULTADOS

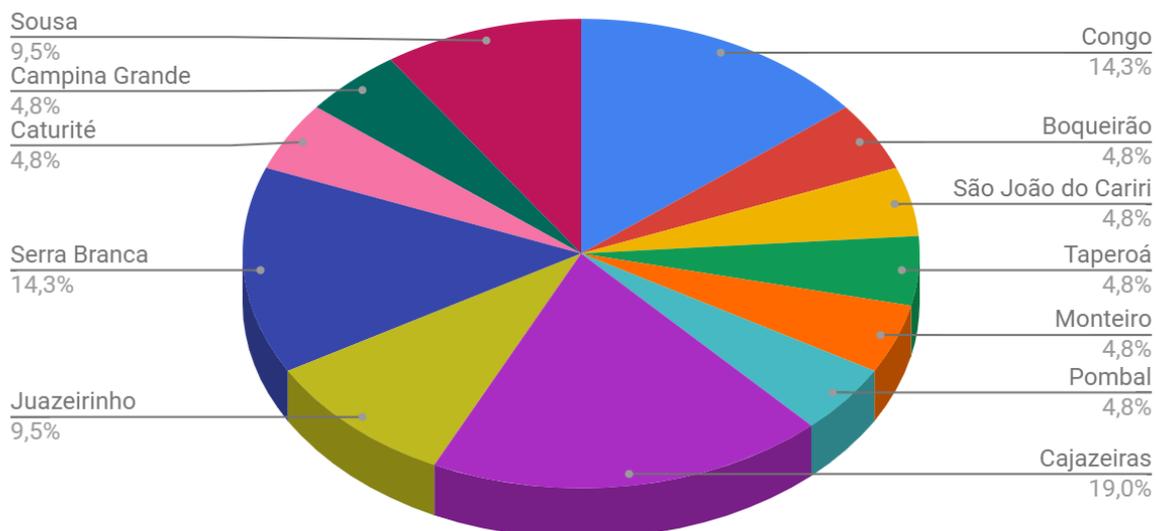
### 5.1 Origem dos Pacientes

Os indivíduos da amostragem estão distribuídos ao longo de doze cidades da Paraíba, sendo elas divididas em três das quatro mesorregiões desse estado (Figura 1). Na mesorregião da Borborema houve um maior número de indivíduos, sendo distribuídos em oito cidades (Congo, Boqueirão, São João do Cariri, Taperoá, Monteiro, Serra Branca, Juazeirinho e Caturité). Enquanto, que a mesorregião do Sertão vem em seguida com 6 indivíduos oriundos das cidades de Cajazeiras, Pombal e Sousa. E a mesorregião do Agreste que teve apenas um paciente na cidade de Campina Grande.

**Figura 5** - Mapa da distribuição dos pacientes de acordo com as mesorregiões paraibanas.



**Fonte:** Lista de mesorregiões e microrregiões da Paraíba. (Adaptado) [https://pt.wikipedia.org/wiki/Lista\\_de\\_mesorregi%C3%B5es\\_e\\_microrregi%C3%B5es\\_da\\_Para%C3%ADba](https://pt.wikipedia.org/wiki/Lista_de_mesorregi%C3%B5es_e_microrregi%C3%B5es_da_Para%C3%ADba)

**Figura 6** - Distribuição dos pacientes de acordo com as cidades paraibanas.

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

### 5.1.1 Análise de Correlação

Após os testes estatísticos foram verificadas de forma diretamente proporcional quatro correlações classificadas em grau fraco e forte, conforme tabela 5. E duas correlações de forma inversamente proporcional classificadas em grau fraco e moderado, conforme a tabela 6.

**Tabela 4** - Graus de correlação diretamente proporcionais em relação às variáveis analisadas.

Grau de correlação	Variáveis
Fraca	DNAmt / Consanguinidade, DNAmt / Mutação
Forte	Cromossomo Y/ Consanguinidade, DNA mitocondrial/Origem

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

**Tabela 5** - Graus de correlação inversamente proporcionais em relação às variáveis analisadas.

<b>Grau de correlação</b>	<b>Variáveis</b>
Fraco	Cromossomo Y/ Mutação
Moderado	Cromossomo Y / Origem

**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Análise de correlação

Este estudo consistiu em analisar a correlação entre ancestralidade (materna e paterna), genótipo (mutação), consanguinidade e origem (cidade) dos pacientes com MPS IV-A da Paraíba. Sendo verificadas correlações em diversos graus (Fraco, Moderado e Forte) de forma direta e inversamente proporcionais. Os resultados mais expressivos foram as correlações de grau forte entre as variáveis DNA mitocondrial/Origem ( $r = 0,72$ ) e Cromossomo Y/Consanguinidade ( $r = 0,71$ ).

Entretanto, é válido ressaltar que o presente trabalho utilizou um número reduzido de indivíduos, visto que a MPS IV-A é uma doença rara e por isso, os resultados estatísticos podem conter viés, além do fato de que por se tratar de uma doença genética, os indivíduos utilizados na amostragem tem parentesco em sete dos quinze casos selecionados. E nessa perspectiva, os resultados encontrados podem estar relacionados ao grau de parentesco dos pacientes, como irmãos, por exemplo, que possuem dados semelhantes.

#### 6.1.1 Consanguinidade

A correlação entre Cromossomo Y/Consanguinidade ( $r = 0,71$ ) apresentou grau forte e a correlação entre DNA mitocondrial/Consanguinidade apresentou grau fraco ( $r = 0,05$ ) podem estar relacionados a uniões consanguíneas. Sendo possível encontrar na literatura trabalhos que relatam a relação entre alta incidência de doenças genéticas e localidades com presença de alto índice de consanguinidade (WELLER et al., 2012; BOCHERNITSAN et al., 2018).

Segundo Santos e colaboradores (2013), os efeitos prejudiciais das uniões consanguíneas são causados pela expressão de alelos recessivos e raros herdados de um ancestral comum ao casal. Esses alelos raros podem aumentar sua frequência na população quando ocorrem eventos de deriva genética ou efeito fundador. Logo, a união consanguínea irá gerar um ancestral comum ao casal que vai garantir a propagação de mutações raras que iram ser expressas nas gerações seguintes.

No Brasil, a frequência total de consanguinidade é cerca de 15 vezes maior no Nordeste (9,00%) do que no Sul (0,62%), enquanto seus coeficientes médios de endogamia ( $F$ ) são 0,00395 e 0,00030, respectivamente. Bastante diferente da

prevalência de pessoas com deficiência na Paraíba (18,76%) e em São Paulo (11,35%) (BARROS, 2015).

Ao observar a distribuição dos 17 pacientes com MPS IV-A no estudo de Dos Santos-Lopes e colaboradores (2021), pode-se observar que não havia pacientes próximos ao litoral, dado que também é visto no presente estudo. Como a MPS IV-A é uma doença autossômica recessiva, essa distribuição geográfica é consistente com os achados de um estudo anterior, que mostrou que comunidades situadas em áreas remotas, distantes da costa, tiveram um F aumentado (a média geral coeficiente de endogamia) em comparação com aqueles que vivem mais perto do litoral (WELLER *et al.*, 2012). No sertão da Paraíba, pacientes com MPS tipo IV-A apresentaram uma elevada taxa de coeficiente médio de endogamia ( $F = 0,0152$ ) quando comparado ao valor dos casamentos consanguíneos em todo o nordeste ( $F = 0,00395$ ) (BARROS, 2015).

No estudo feito com pacientes com MPS tipo IV-A distribuídos em 16 famílias e 20 casais, identificados na Paraíba, a consanguinidade parental foi observada em 15 dos 20 casais participantes, o que está de acordo com um estudo anterior que mostrou uma alta taxa de endogamia entre pessoas com deficiência na Paraíba (DOS SANTOS-LOPES *et al.*, 2021).

Destaca-se ainda que a MPS IV-A apresenta uma ocorrência, com maior frequência, em casamentos consanguíneos de pais sadios e heterozigotos. De acordo com os registros da rede MPS Brasil (2015), um estudo realizado anteriormente com os pacientes acometidos com MPS IV-A da região paraibana, acerca da análise molecular do gene GALNS, reportou a existência de uma frequência alélica de 66% para uma mesma mutação específica (p.S341R) em 13 indivíduos.

### **6.1.2 Ancestralidade**

Ao correlacionar a ancestralidade materna e a mutação dos pacientes com MPS tipo IV-A foi verificado uma correlação de grau fraco igual a  $r = 0,23$ . Sendo válido ressaltar que nos pacientes paraibanos é visto o predomínio de uma mutação a p.Ser341Arg (DOS SANTOS-LOPES *et al.*, 2021)

A análise de ancestralidade feita por Dos Santos-Lopes e colaboradores (2021), examinou 17 pacientes, que apresentaram uma contribuição ancestral predominantemente europeia. A análise da ancestralidade revelou que 12 dos 17

pacientes com MPS IV-A da Paraíba compartilham a mutação rara p.Ser341Arg, que mostrou ancestralidade parental europeia dominante idêntica. No presente estudo, 9 dos 15 pacientes compartilham a mutação rara p.Ser341Arg.

No trabalho de Dos Santos-Lopes e colaboradores (2021) é visto que a predominância da ancestralidade paterna europeia reflete a história da colonização, com colonizadores portugueses sendo predominantemente do sexo masculino. Mulheres portuguesas raramente migravam, pois o Brasil era visto como uma terra selvagem e perigosa em Europa, onde só os homens podiam sobreviver. No entanto, entre os pacientes com MPS IV-A, a ancestralidade materna europeia era mais comum do que a ancestralidade ameríndia e africana, indicando que o *cluster* MPS IVA na Paraíba constitui um grupo com ancestralidade única, provavelmente devido a um efeito fundador.

Contudo, é sabido que as contribuições genéticas da Paraíba especialmente à materna são de nativas ameríndias e à paterna principalmente europeia, mais uma vez alinhando os padrões históricos e genéticos em uma formação de perfil genético característico para o território (MONTENEGRO, 2018)

Logo, a alta frequência da mesma mutação nos pacientes associada com a alta prevalência de MPS IV-A na Paraíba e a alta taxa de endogamia sugere uma forte evidência do efeito fundador para a Síndrome de Morquio (DOS SANTOS-LOPES *et al.*, 2021). Ou seja, sugere-se que a entrada das mutações características das linhagens europeias na Paraíba tenham sido predominantes e, conseqüentemente, fixaram-se nessa região através dos processos imigratórios (OLIVEIRA, 2015).

#### 6.1.2.1 Origem dos pacientes

Foi verificado na distribuição da origem dos pacientes, que as mesorregiões localizadas no interior do estado tiveram maior número de casos. Corroborando assim com correlação entre ancestralidade materna e origem dos pacientes ( $r = 0,72$ ) que apresentou um grau forte, podendo ter ligação com a distribuição dos pacientes. Corroborando com a hipótese de que em locais de maior isolamento geográfico, há um maior número de pacientes. O que poderia ser justificado pelo fato do isolado geográfico levar a um isolado genético (*cluster*), sendo definido pela taxa de prevalência mais alta do que o esperado de determinada doença em uma

área geográfica definida por um longo período de tempo (CASTILLA; SCHULER-FACCINI, 2014).

Na mesorregião da Borborema houve a maior número de indivíduos, sendo distribuídos em oito cidades (Congo, Boqueirão, São João do Cariri, Taperoá, Monteiro, Serra Branca, Juazeirinho e Caturité). Enquanto, que a mesorregião do Sertão vem em seguida com 7 indivíduos oriundos das cidades de Cajazeiras, Pombal e Sousa. E a mesorregião do Agreste que teve a incidência de apenas um paciente na cidade de Campina Grande. Tais resultados corroboram com a hipótese de que o isolamento geográfico de pequenas regiões promove a possibilidade de um único indivíduo provocar a predominância de uma ou mais mutações na população originária de tais isolados, processo este denominado de efeito fundador (OLIVEIRA, 2015).

Por fim, foi verificado na análise estatísticas entre as variáveis Cromossomo Y / Origem uma correlação inversamente proporcional em grau considerado moderado, sendo essa de  $r = - 0,64$ . E também foi encontrado uma correlação inversamente proporcional de grau fraco entre as variáveis Cromossomo Y / Mutação com valor de  $r = - 0,32$ . Porém, não foi possível identificar nenhum fator evolutivo mencionado em trabalhos anteriores que se relacione com esses achados ou alguma relação de “efeito e causa” entre os mesmos.

Os dados obtidos podem corroborar com estudos posteriores em diversos pontos como, a miscigenação da população brasileira, história de formação da população paraibana, a influência de um possível efeito fundador na população com MPS IV-A da Paraíba, os efeitos das uniões consanguíneas e o isolamento geográfico como fatores que influenciam na maior incidência de doenças genéticas recessivas.

Essas observações instigam a compreensão real entre o que é visto à nível molecular (mutação, ancestralidade, haplótipos) e à forma como esses fatores se tornam "visíveis" nos pacientes através de suas frequências relativas expressas na população, à forma de distribuição e incidência, que são moldados por aspectos genéticos, evolutivos e socioculturais.

Dessa forma, o presente trabalho acaba contribuindo para melhorar o entendimento do perfil populacional dos pacientes com MPS IV-A do estado da Paraíba, contribuindo para uma melhor compreensão da incidência de doenças

relacionadas aos fatores endogâmicos tão intrinsecamente relacionados à cultura no interior do estado da Paraíba e em demais estados do nordeste brasileiro.

## **7 CONCLUSÃO**

A partir dos dados obtidos na análise de correlação é possível concluir que a ancestralidade dos pacientes paraibanos com MPS tipo IV-A possui uma correlação positiva de grau forte com a presença de consanguinidade no histórico familiar e a origem (localização) dos pacientes nas mesorregiões do estado.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo foi possível realizar um levantamento de dados sobre os pacientes com a Síndrome de Morquio A na Paraíba, além de verificar correlações classificadas em diversos graus, tanto de forma direta, quanto inversamente proporcional. Fatores como ancestralidade, consanguinidade e origem, foram relacionados com variáveis como endogamia, isolamento geográfico e efeito fundador.

Contudo, nossos achados referentes às correlações são relevantes para a estimativa de prevalência destas mutações na região do Nordeste do Brasil, o que é importante para estudos epidemiológicos, aconselhamento genético e correlação genótipo-fenótipo. Além disso, esses achados podem vir a auxiliar na detecção precoce de familiares afetados podendo contribuir para melhores resultados nos tratamentos existentes. Dessa forma, estas análises, incluindo genótipo e ancestralidade podem, combinados com os dados geográficos e históricos, vir a ajudar na obtenção de dados sobre as raízes de migração de mutação e efeitos fundador e ajudar a revelar a história da doença.

E por fim, é necessário enfatizar a necessidade de que se aprofunde cada vez mais as pesquisas nessa área para que haja a construção de uma base de dados concisa que consiga desvendar as questões que ainda perpetuam sobre o tema.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARROS, Josefa Andreza Cantalice. **Perfil epidemiológico dos pacientes com mucopolissacaridose tipo IV-A na Paraíba**. Trabalho de conclusão de curso - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2015.
- BOCHERNITSAN, Aline Nemetz. **Distribuição geográfica da Mucopolissacaridose tipo VI no Brasil através de estudos moleculares para identificação de mutações patogênicas e polimorfismos no gene ARSB**. Trabalho de Conclusão de Curso - Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
- BOCHERNITSAN, Aline Nemetz et al. Spectrum of GALNS mutations and haplotype study in Brazilian patients with mucopolysaccharidosis type IVA. **Meta Gene**, v. 16, p. 77-84, 2018.
- BOY, Raquel; SCHRAMM, Fermin Roland. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1276-1284, 2009.
- CATARZI, S. et al. Morquio A syndrome due to maternal uniparental isodisomy of the telomeric end of chromosome 16. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 105, n. 3, p. 438-442, 2012.
- CASTILLA, Eduardo E.; SCHULER-FACCINI, Lavinia. From rumors to genetic isolates. **Genetics and molecular biology**, v. 37, n. 1 Suppl, p. 186, 2014.
- CHAVES, Adriana G. et al. Síndrome de Morquio: relato de caso e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 69, p. 267-271, 2003.
- COLÓN, Cristóbal et al. A selective screening program for the early detection of mucopolysaccharidosis: Results of the FIND project—a 2-year follow-up study. **Medicine**, v. 96, n. 19, 2017.
- DANTAS, Mayla Aracelli Araújo. **Ancestralidade de pacientes com mucopolissacaridose tipo III-C com marcador de linhagem: Análise do cromossomo Y**. Trabalho de conclusão de curso - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2016.
- DOS SANTOS-LOPES, Simone Silva et al. Demographic, clinical, and ancestry characterization of a large cluster of mucopolysaccharidosis IV A in the Brazilian Northeast region. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 185, n. 10, p. 2929-2940, 2021.
- ELMONEM, Mohamed A. et al. The impact of COVID-19 pandemic on the diagnosis and management of inborn errors of metabolism: A global perspective. **Molecular genetics and metabolism**, v. 131, n. 3, p. 285-288, 2020.

GIUGLIANI, Roberto et al. Relative frequency and estimated minimal frequency of Lysosomal Storage Diseases in Brazil: Report from a Reference Laboratory. **Genetics and molecular biology**, v. 40, p. 31-39, 2017.

HARMATZ, Paul et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. **Molecular genetics and metabolism**, v. 94, n. 4, p. 469-475, 2008.

HENDRIKSZ, C. J. et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. **Molecular genetics and metabolism**, v. 110, n. 1-2, p. 54-64, 2013.

HGMD, 2017. The Human Gene Mutation Database (HGMD®). Em <[www.hgmd.cf.ac.uk/](http://www.hgmd.cf.ac.uk/)>. Acesso em: 22 setembro de 2022.

HIRAMATSU, Misako; NAKAMURA, Kimitoshi. Elosulfase alfa enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a non-ambulatory Japanese patient with Morquio A syndrome (case report). **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 13, p. 76-79, 2017.

HUSNY, Antonette Souto EI; FERNANDES-CALDATO, Milena Coelho. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. **Revista Paraense de Medicina**, v. 20, n. 2, p. 41-45, 2006.

KHEDHIRI, Souhir et al. Polymorphisms in Tunisian patients with N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene deficiency: Implication in Morquio A disease. **Diagnostic Pathology**, v. 6, n. 1, p. 1-5, 2011.

KHEDHIRI, S. et al. Mucopolysaccharidoses type I and IVA: Clinical features and consanguinity in Tunisia. **Pathologie Biologie**, v. 57, n. 5, p. 392-397, 2009.

LARADI, S. et al. Mucopolysaccharidosis type IV: N-acetylgalactosamine-6-sulfatase mutations in Tunisian patients. **Molecular Genetics and metabolism**, v. 87, n. 3, p. 213-218, 2006.

LIVERY, Christine; HENDRIKSZ, Chris. Mortality in patients with Morquio syndrome A. In: **JIMD Reports, Volume 15**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2014. p. 59-66.

LEADLEY, Regina M. et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 9, n. 1, p. 1-17, 2014.

MARTINA, José A.; RABEN, Nina; PUERTOLLANO, Rosa. SnapShot: Lysosomal storage diseases. **Cell**, v. 180, n. 3, p. 602-602. e1, 2020.

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

MELLO, José Octávio de Arruda. História da Paraíba: lutas e resistências. **João Pessoa**, 2002.

MONTENEGRO, Yorran Hardman Araújo. **Análise de ancestralidade materna em pacientes com Mucopolissacaridose tipo I da Paraíba**. Trabalho de conclusão de curso - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2018.

MOORE, David F. et al. Apoptotic abnormalities in differential gene expression in peripheral blood mononuclear cells from children with Fabry disease. **Acta Pædiatrica**, v. 97, p. 48-52, 2008.

MORRONE, Amelia et al. Mutations associated with Morquio A syndrome: a review of GALNS gene changes and a new locus-specific database. **Human mutation**, v. 35, no. 11, pg. 1271-1279, 2014.

NEUFELD, F. The mucopolysaccharidoses. **The metabolic and molecular bases of inherited disease**, p. 3421-3452, 2001.

NORTHOVER, H.; COWIE, R. A.; WRAITH, J. E. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 19, n. 3, p. 357-365, 1996.

OLIVEIRA, Jéssica Maria Florêncio de. **Análise do DNA mitocondrial de pacientes com Mucopolissacaridose tipo IV-A da Paraíba**. Trabalho de conclusão de curso - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2015.

PERACHA, Hira et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. **Molecular genetics and metabolism**, v. 125, n. 1-2, p. 18-37, 2018.

PINTO, Rui et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. **European Journal of Human Genetics**, v. 12, n. 2, p. 87-92, 2004.

POLITEI, Juan et al. Enzyme replacement therapy interruption in mucopolysaccharidosis type IVA patients and its impact in different clinical outcomes. **JIMD reports**, v. 58, n. 1, p. 104-113, 2021.

R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

RIVERA-COLÓN, Yadilette et al. The structure of human GALNS reveals the molecular basis for mucopolysaccharidosis IV A. **Journal of molecular biology**, v. 423, n. 5, p. 736-751, 2012.

SANTOS, Silvana Cristina dos et al. A endogamia explicaria a elevada prevalência de deficiências em populações do Nordeste brasileiro?. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 1141-1150, 2013.

SAWAMOTO, Kazuki et al. Mucopolysaccharidosis IVA: diagnosis, treatment, and management. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1517, 2020.

SCERRA, Gianluca et al. Lysosomal positioning diseases: beyond substrate storage. **Open Biology**, v. 12, n. 10, p. 220155, 2022.

SHAMS, Sedigheh et al. Diagnosing Mucopolysaccharidosis type IV a by the fluorometric assay of N-Acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase activity. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 16, n. 1, p. 1-5, 2017.

SOLARES, Isabel et al. Diagnosis and Management of Inborn Errors of Metabolism in Adult Patients in the Emergency Department. **Diagnostics**, v. 11, n. 11, p. 2148, 2021.

TOMATSU, Shunji et al. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies. **Pediatric endocrinology reviews: PER**, v. 12, n. 0 1, p. 141, 2014.

TOMATSU, Shunji et al. Morquio disease: isolation, characterization and expression of full-length cDNA for human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 181, n. 2, p. 677-683, 1991.

TOMATSU, Shunji et al. Mucopolysaccharidosis IVA: identification of a common missense mutation I113F in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene. **American journal of human genetics**, v. 57, n. 3, p. 556, 1995.

TOMATSU, Shunji et al. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). **Human mutation**, v. 26, n. 6, p. 500-512, 2005.

VIEIRA, Taiane et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis?. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 146, n. 13, p. 1741-1747, 2008.

ZANETTI, Alessandra et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome): A review and classification of GALNS gene variants and reporting of 68 novel variants. **Human Mutation**, v. 42, n. 11, p. 1384-1398, 2021.

WELLER, Mathias 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, n. 6, p. 835-840, 2012.

WRAITH, J. E. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. **Archives of disease in childhood**, v. 72, n. 3, p. 263, 1995.

YABE, Hiromasa et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Morquio A syndrome. **Molecular genetics and metabolism**, v. 117, n. 2, p. 84-94, 2016.

**APÊNDICE A – RESUMO APRESENTADO NO CONGRESSO NACIONAL DE  
GENÉTICA 2022**

**Epidemiological portrait and analysis of the genotype-phenotype  
correlation and ancestral origin of patients with  
mucopolysaccharidosis type IV-A submitted to enzyme  
replacement therapy in Paraíba**

**Thuane Barbosa Medeiros Franco <sup>1</sup>; Lucas Kellorran Silva Souza <sup>1</sup>; Dra.  
Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros <sup>2</sup>; Dra. Simone Silva dos Santos  
Lopes <sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Bolsista. R. Baraúnas, 351 - Universitário, Campina Grande - PB, 58429-500.  
Universidade Estadual da Paraíba; <sup>2</sup> Médica. R. Carlos Chagas, s/n - São José,  
Campina Grande - PB, 58400-398. Hospital Universitário Alcides Carneiro; <sup>3</sup>  
Docente. R. Baraúnas, 351 - Universitário, Campina Grande - PB, 58429-500.  
Universidade Estadual da Paraíba

Mucopolysaccharidoses (MPS) are lysosomal storage diseases (LSD), characterized by the intralysosomal accumulation of glycosaminoglycans (GAGs), secondary to a deficiency in the activity of an enzyme involved in the degradation of these molecules. Morquio syndrome, or Mucopolysaccharidosis IV-A (MPS IV-A) is characterized by short stature, severe bone disease, and normal intelligence. However, it presents a broad spectrum of severity of associated clinical manifestations. The GALNS gene has 50kb with 14 exons and 13 introns, was mapped in the 16q24.3 region, and the cDNA contains 1566 nucleotides that encode a glycopeptide with 522 amino acids. About 446 mutations have been described as responsible for the clinical phenotypes of MPS IVA. A survey of epidemiological data was carried out on patients with Morquio Syndrome A in Paraíba diagnosed until 2019, in addition to performing the correlation analysis classified in different degrees, both directly and inversely proportional. In order to analyze the correlation between genotype, ancestry, consanguinity and origin of

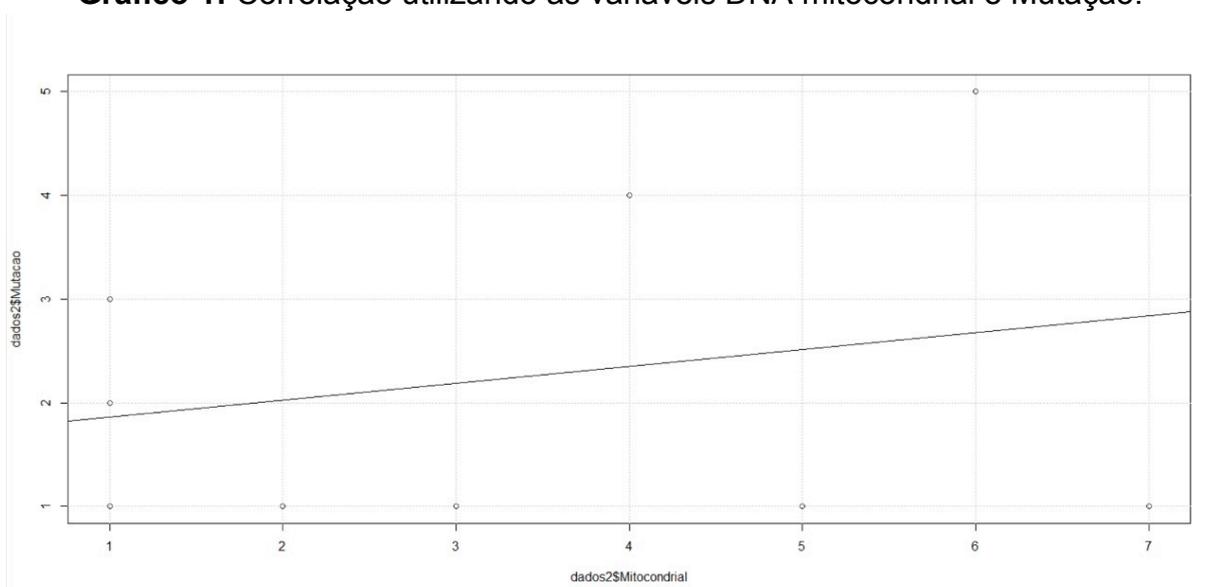
the patients, Pearson's correlation analysis was performed using maternal and paternal ancestry, genotype, haplotype, consanguinity and origin as variables. Data obtained from the patients' medical records and data from the analysis of uniparental molecular markers (mitochondrial DNA and Y chromosome) were used. Data from twenty-one patients with MPS IV-A were described, 9 men and 12 women, aged between 5 and 45 years. However, for correlation analysis, fifteen patients were selected that contained all available data. The degree of correlations was classified as: weak if  $0 < |r| < 0,4$ ; moderate if  $0,4 \leq |r| < 0,7$ ; and strong if  $0,7 \leq |r| < 1$ . All data analyzes were performed using the R statistical software (i386 version 3.6., 2019). A strong correlation was found for maternal ancestry and patient origin, moderate for mitochondrial DNA and mutation, and weak correlation between mitochondrial DNA and Haplotype, mitochondrial DNA and consanguinity, Y chromosome and consanguinity and consanguinity and Origin. And an inversely proportional correlation presented a weak degree, Y chromosome and mutation and Y chromosome and Haplotype, and the variables Y chromosome and origin presented an inverse correlation in a degree considered moderate. Factors such as ancestry, consanguinity and origin were related to variables such as inbreeding, geographic isolation, genetic drift and founder effect. The collection of patient data was relevant to trace the epidemiological profile of patients, and to analyze the existence of a correlation between the patient's phenotype and their origin and ancestry, being important for understanding the nature and origin of the mutation, in addition to contributing to prognosis and a more specific genetic counseling.

**Keywords:** Morquio Syndrome; ancestry; Paraíba.

**Financial support:** CNPq.

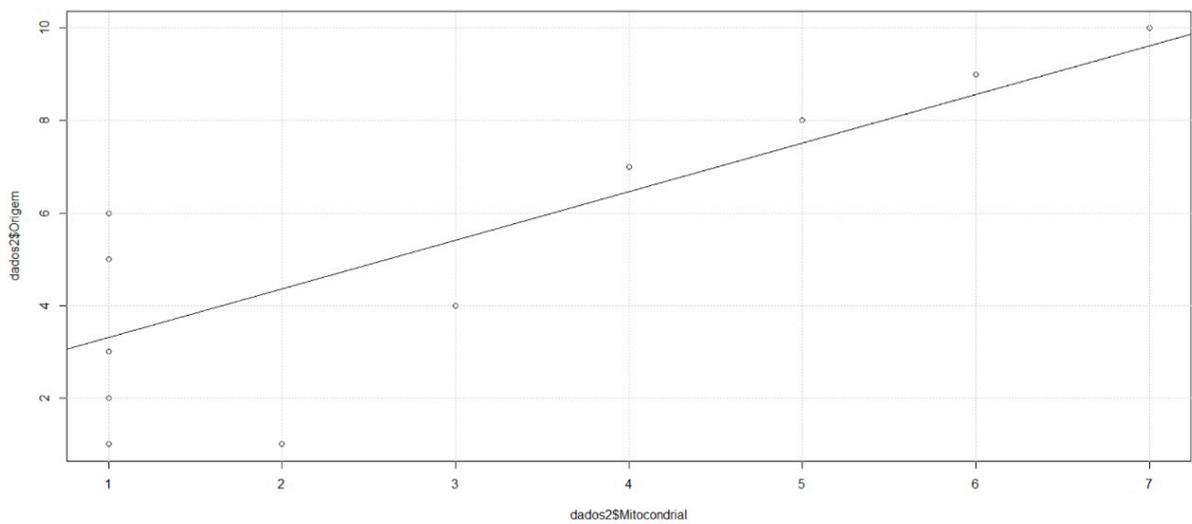
## APÊNDICE B - GRÁFICOS DAS CORRELAÇÕES

**Gráfico 1:** Correlação utilizando as variáveis DNA mitocondrial e Mutação.



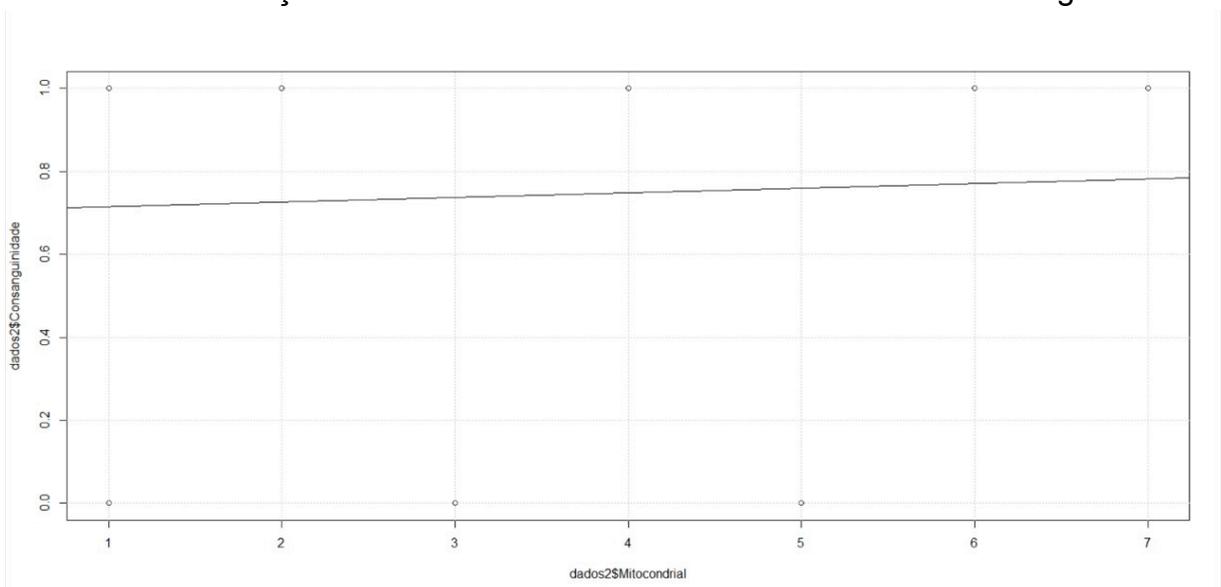
**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

**Gráfico 2:** Correlação utilizando as variáveis DNA mitocondrial e Origem dos pacientes.



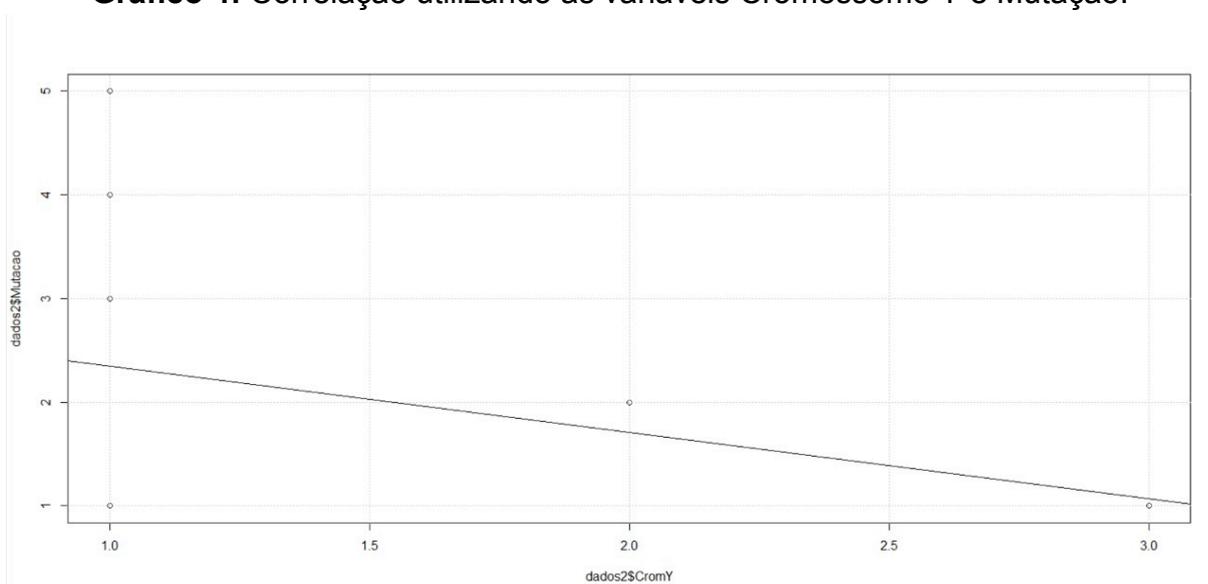
**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

**Gráfico 3:** Correlação utilizando as variáveis DNA mitocondrial e Consanguinidade.



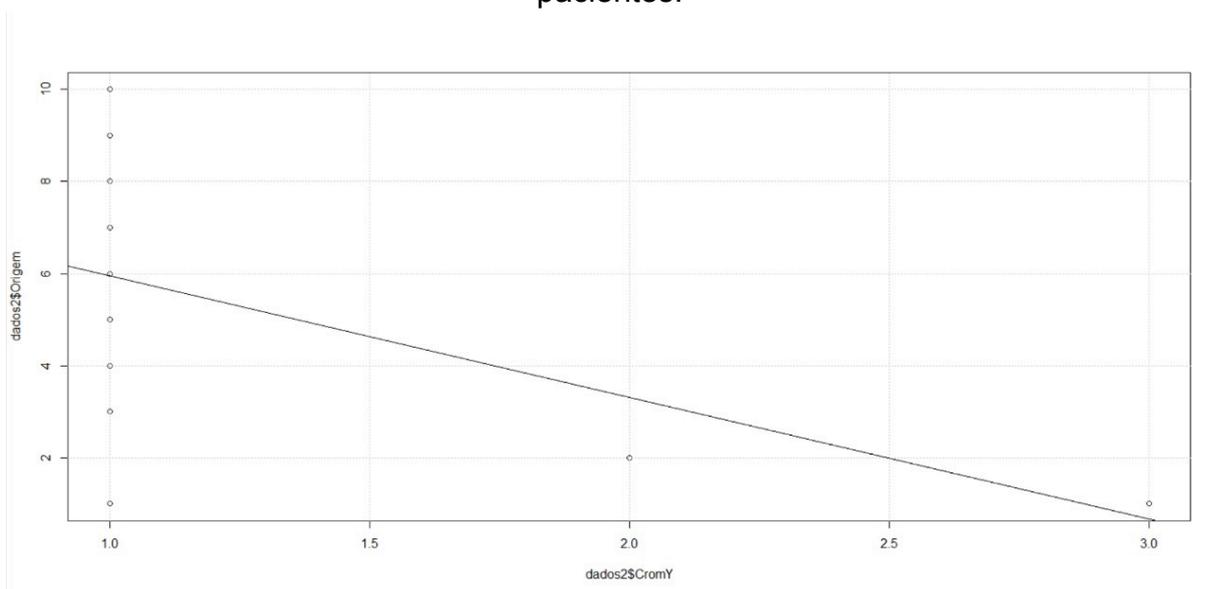
**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

**Gráfico 4:** Correlação utilizando as variáveis Cromossomo Y e Mutação.



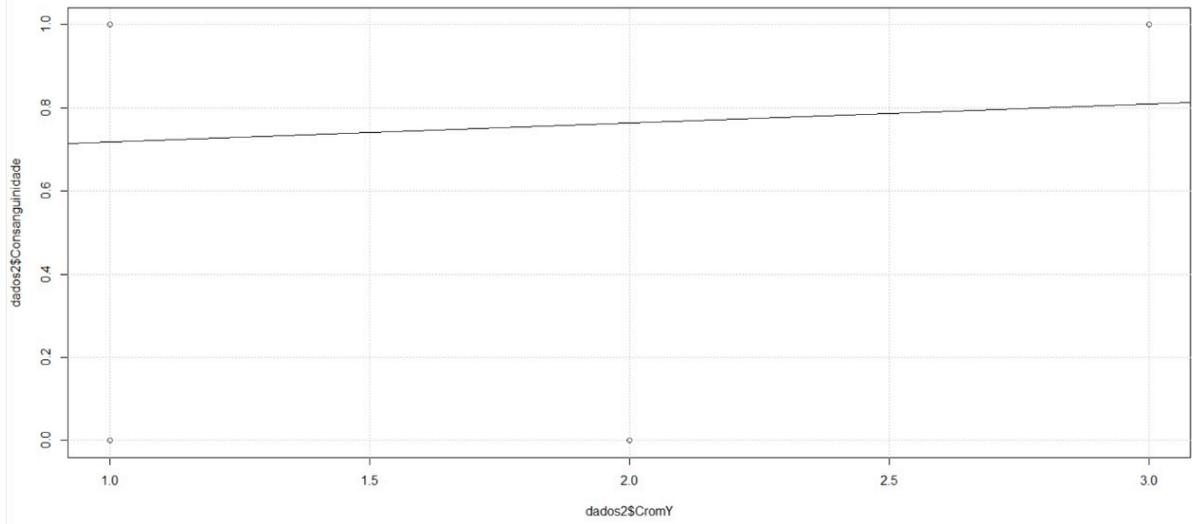
**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

**Gráfico 5:** Correlação utilizando as variáveis Cromossomo Y e Origem dos pacientes.



**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.

**Gráfico 6:** Correlação utilizando as variáveis Cromossomo Y e Consanguinidade.



**Fonte:** Elaborada pela autora, 2022.