

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS  
PNEUMOLÓGICAS

**AVALIAÇÃO DO SONO EM PACIENTES  
COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI**

**ÂNGELA BEATRIZ JOHN**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil  
2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS  
PNEUMOLÓGICAS

**AVALIAÇÃO DO SONO EM PACIENTES  
COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI**

**ÂNGELA BEATRIZ JOHN**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin**

**Co-orientadores: Dra. Simone Chaves Fagundes**

**Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto**

A apresentação da dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Pneumológicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil  
2008

**J65a** John, Ângela Beatriz

Estudo do sono em pacientes com mucopolissacaridose tipo VI / Ângela Beatriz John; orient. Paulo de Tarso Roth Dalcin. - Porto Alegre: UFRGS, 2008.

139 f.; il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina / Ciências Pneumológicas.

1. Apnéia obstrutiva do sono. 2. Mucopolissacaridose VI.  
I. Dalcin, Paulo de Tarso Roth. II. Título.

NLM: WF 143

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

“Se consegui ver mais longe, foi por apoiar-me  
sobre ombros de gigantes.”

**Isaac Newton**

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi realizado graças à participação de muitas pessoas.

Agradeço em especial:

À amiga e extraordinária orientadora **Dra. Simone Chaves Fagondes** pela fundamental presença em todas as etapas do trabalho, e principalmente porque não deixou de acreditar que eu chegaria até aqui, apesar das adversidades.

Ao **Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin** pela confiança em mim depositada, pela orientação e pelo modelo de pesquisador correto e tenaz.

Ao **Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto**, pelas oportunidades oferecidas, pela experiência transmitida e pelo exemplo de inquietude e renovação permanentes diante do saber científico.

Ao **Prof. Dr. Roberto Giugliani** e a **Profª. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz** pela oportunidade de trabalhar em parceria e pelo acolhimento e incentivo.

A **Dra. Ana Cecília Medeiros Mano Azevedo** pela amizade e pelo auxílio bibliográfico.

A **Taiane Alves Vieira** pelo apoio logístico.

Aos **residentes do Serviço de Pneumologia**, cuja alegria, jovialidade e entusiasmo me contagiaram nos momentos mais difíceis.

Ao **Serviço de Pneumologia** do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, lugar em que conheci profissionais muito especiais.

Ao **Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, instituição que permite o desenvolvimento de assistência, pesquisa e ensino com excelência.

À **coordenação do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, pela compreensão e complacência para o prazo de conclusão deste trabalho.

Aos **pacientes com MPS VI e seus pais**, exemplos de alegria, coragem e luta pela vida.

Ao meu esposo **Márcio**, pelo amor, companheirismo e incentivo constantes.

À **Deus**, pelo dom da vida.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>23</b>
2.1 MUCOPOLISSACARIDOSE .....	24
2.1.1 Histórico .....	24
2.1.2 Epidemiologia.....	25
2.1.3 Genética.....	25
2.1.4 Fisiopatologia .....	29
2.1.5 Manifestações clínicas .....	31
2.1.6 Diagnóstico .....	35
2.1.7 Mucopolissacaridose e via aérea .....	36
2.2 APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO .....	42
2.2.1 Histórico .....	42
2.2.2 Definição .....	43
2.2.3 Epidemiologia.....	43
2.2.4 Fisiopatologia .....	44
2.2.5 Manifestações clínicas .....	47
2.2.6 Diagnóstico .....	49
2.2.7 Tratamento da apnéia obstrutiva do sono em mucopolissacaridose.....	53
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>58</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>60</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	61
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	61
<b>5 PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>62</b>
5.1 DELINEAMENTO.....	63
5.2 POPULAÇÃO.....	63
5.3 AMOSTRA .....	64
5.3.1 Cálculo do tamanho da amostra .....	64
5.3.2 Critérios de inclusão.....	64
5.3.3 Critérios de exclusão.....	65
5.3.4 Coleta de dados .....	65
5.4 LOGÍSTICA.....	65
5.4.1 Procedimentos do estudo .....	65
5.4.2 Variáveis estudadas.....	66
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	70

5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	71
<b>6 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>72</b>
<b>ARTIGO - AVALIAÇÃO DO SONO EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI .....</b>	<b>80</b>
RESUMO .....	82
INTRODUÇÃO.....	85
MATERIAL E MÉTODOS.....	87
RESULTADOS.....	90
DISCUSSÃO .....	94
AGRADECIMENTOS .....	99
REFERÊNCIAS.....	100
<b>PAPER – SLEEP EVALUATION IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VI .....</b>	<b>107</b>
ABSTRACT .....	109
INTRODUCTION.....	111
METHODS .....	113
RESULTS .....	115
DISCUSSION.....	119
ACKNOWLEDGEMENTS .....	123
REFERENCES .....	124
<b>ANEXOS .....</b>	<b>131</b>
ANEXO A - Consentimento Informado em Português.....	132
ANEXO B - Consentimento Informado em Espanhol.....	136



## LISTA DE ABREVIATURAS

AH	– Ácido hialurônico
AOS	– Apnéia obstrutiva do sono
ARSB	– Arilsulfatase B
Bilevel	– <i>Bilevel positive airway pressure</i>
CPAP	– <i>Continuous positive airway pressure</i>
CS	– Condroitin sulfato
DM	– <i>Diabetes mellitus</i>
DP	– Desvio padrão
DS	– Dermatan sulfato
ECG	– Eletrocardiograma
EEG	– Eletroencefalograma
EMG	– Eletromiograma
EOG	– Eletroculograma
EtCO <sub>2</sub>	– CO <sub>2</sub> final exalado
GAG	– Glicosaminoglicano
GAGs	– Glicosaminoglicanos
HP	– Hipertensão pulmonar
HS	– Heparan sulfato

IA	– Índice de apnéia obstrutiva
IAH	– Índice de apnéia e hipopnéia
MPS	– Mucopolissacaridose
MPS VI	– Mucopolissacaridose tipo VI
PDAP	– Pressão diastólica na artéria pulmonar
PSAP	– Pressão sistólica na artéria pulmonar
PSG	– Polissonografia
QS	– Queratan sulfato
rhASB	– N-acetilgalactosamina-4-sulfatase recombinante humana
SAHOS	– Síndrome da apnéia hipopnéia obstrutiva do sono
SDE	– Sonolência diurna excessiva
SpO <sub>2</sub>	– Saturação periférica da oxihemoglobina
TMO	– Transplante de medula óssea
TRE	– Terapia de reposição enzimática
TTR	– Tempo total de registro
TTS	– Tempo total de sono
VA	– Via aérea
VAS	– Via aérea superior
VD	– Ventrículo direito

## LISTA DE FIGURAS

### Figuras da revisão da literatura

Figura 1 - Metabolismo do dermatan sulfato e do condroitin sulfato (modificado de Nyhan & Ozand <sup>26</sup> ).....	30
Figura 2 - Pacientes com MPS VI com padrões típicos da doença: baixa estatura, anormalidades articulares e esqueléticas e face com traços grosseiros .....	32
Figura 3 - Fácies típica de uma criança com MPS .....	33
Figura 4 - Cavidade oral com macroglossia e dentição anormal .....	38
Figura 5 - Fibrobroncoscopia com alterações traqueais em MPS (infiltração da mucosa da traquéia por depósito de GAGs com conseqüente indefinição dos anéis traqueais anteriormente e redução da luz dos brônquios principais).....	39
Figura 6 - Representação esquemática da fisiopatologia da AOS [adaptado de Malhotra & White (2002) <sup>61</sup> ] .....	47
Figura 7 - Paciente do estudo durante polissonografia.....	50
Figura 8 - Época de PSG de paciente do estudo: em roxo, apnéia obstrutiva com duração de 10 segundos seguida por episódio de microdespertar, dessaturação, respiração paradoxal (indicada pela seta) e ronco resuscitador.....	53
Figura 9 - Paciente com MPS em uso de CPAP com máscara oronasal .....	55
Figura 10 - Raio X de tórax pré (imagem da esquerda) e pós tratamento (imagem da direita) com CPAP demonstrando importante redução da área cardíaca.....	55

### Figuras do artigo em português

Figura 1 - Comparação entre o peso no momento da avaliação e o peso correspondente ao percentil 5 para a idade.....	105
Figura 2 - Comparação entre a estatura no momento da avaliação e a estatura correspondente ao percentil 5 para a idade.....	106

### Figuras do artigo em inglês

Figure 1 - Comparison between weight at time of evaluation and 5th percentile weight for age .....	129
--	-----

Figure 2 - Comparison between height at time of evaluation and 5th percentile height for age..... 130

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Manifestações clínicas predominantes na MPS .....	34
Quadro 2 - Potenciais conseqüências da AOS [adaptado de Loadsmán & Hillman (2001) <sup>47</sup> ].....	48

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas da revisão de literatura

Tabela 1 - Classificação das mucopolissacaridoses .....	28
Tabela 2 - Principais parâmetros da PSG e seus limites fisiológicos na criança <sup>77</sup> ...	52
Tabela 3 - Valores de referência para a dosagem de GAGS urinários em maiores de 4 anos <sup>90</sup> .....	68

### Tabelas do artigo em português

Tabela 1 - Características gerais da amostra .....	102
Tabela 2 - Parâmetros polissonográficos .....	103
Tabela 3 - Achados ecocardiográficos.....	104

### Tabelas do artigo em inglês

Table 1 - General sample characteristics .....	126
Table 2 - Polysomnographic parameters .....	127
Table 3 - Echocardiographic findings .....	128

## RESUMO

Realizamos um estudo transversal prospectivo com o objetivo de determinar a prevalência de apnéia obstrutiva do sono em um grupo de pacientes sul-americanos com mucopolissacaridose tipo VI sem tratamento prévio ou atual com terapia de reposição enzimática ou transplante de medula óssea. Os critérios de inclusão foram: ter 4 anos ou mais de idade e confirmação bioquímica da doença (níveis reduzidos da atividade da arilsulfatase B, aumento de glicosaminoglicanos (GAGs) urinários e atividade normal de outra sulfatase). Foram avaliados 28 pacientes através de anamnese, exame físico, ecocardiograma Doppler transtorácico e polissonografia realizada em noite inteira. A amostra estudada tinha 14 (50%) meninos. No momento da avaliação, a média de idade foi de 98,5 meses e a média de idade do diagnóstico de MPS VI foi de 48,4 meses. Em 88% da amostra os sintomas iniciaram com menos de 36 meses e em 27% das famílias houve relato de consangüinidade entre os pais. As manifestações clínicas mais freqüentes durante o sono foram roncos e apnéias observadas. Ao exame físico, 78,6% apresentavam macroglossia e 82,1% deformidade torácica tipo *pectus carinatum*. Três (10,71%) pacientes já tinham realizado adenotonsilectomia e 6 (21,42%) adenoidectomia isoladamente. Os dados polissonográficos evidenciaram apnéia obstrutiva do sono em 23 (85,1%) pacientes, sendo 4 com transtorno leve, 5 moderado e 14 grave. A média do índice de apnéia hipopnéia (IAH) foi de  $19,84 \pm 26,25$  eventos/hora, da saturação periférica da oxihemoglobina ( $SpO_2$ )  $93,25 \pm 5,06\%$ , do nadir da  $SpO_2$   $80,29 \pm 10,01\%$  e do pico do dióxido de carbono final exalado ( $EtCO_2$ )  $44,1 \pm 6,01$  mmHg. A ocorrência de apnéias centrais foi rara. Quatorze indivíduos da amostra (50%) tiveram evidência de hipertensão pulmonar (HP) documentada através de ecocardiograma. Foi observada associação positiva entre a média e o nadir da  $SpO_2$

mais baixos e a presença de HP. No grupo com HP, a média e o nadir da SpO<sub>2</sub> foram de 91,2 ± 6,4% e 75,4 ± 10,9% respectivamente, enquanto que nos pacientes sem HP os valores de média e nadir da SpO<sub>2</sub> foram 95,3 ± 1,8% e 85,2 ± 6,1% respectivamente (p=0,037 para média; p=0,007 para nadir). A presença de apnéias observadas durante o sono foi a variável mais importante em predizer HP nessa amostra (p=0,016; OR 9,9; IC 1,5 a 63,7). As manifestações clínicas sugestivas de alterações respiratórias durante o sono não apresentaram correlação significativa com o IAH, a média e o nadir de SpO<sub>2</sub> e o pico de EtCO<sub>2</sub>. Também não houve correlação significativa entre a excreção urinária de GAGS e a atividade enzimática com resultado da polissonografia e do ecocardiograma. Concluímos que a prevalência de apnéia obstrutiva do sono nos pacientes com mucopolissacaridose tipo VI é elevada e o nível de dessaturação apresenta correlação positiva com a presença de hipertensão pulmonar. Os sintomas durante o sono não apresentaram associação com o resultado da polissonografia. A presença de apnéias observadas durante o sono foi a variável mais importante para predizer HP.

**Palavras chave:** mucopolissacaridose VI, obstrução da via aérea, apnéia obstrutiva do sono.



## ABSTRACT

This prospective cross-sectional study was conducted to determine the prevalence of obstructive sleep apnea in a group of South American patients with mucopolysaccharidosis type VI who had no previous or current treatment with enzyme replacement or bone marrow transplant. Inclusion criteria were: age 4 years or older; and biochemical confirmation of the disease – reduced arylsulfatase B activity, increased glycosaminoglycans (GAGs) in urine, and normal activity of at least one other sulfatase. Twenty-eight patients were examined and data were collected from clinical history, physical examination, transthoracic Doppler echocardiogram and overnight polysomnography. Of the 28 participants, 14 (50%) were boys; mean age at evaluation was 98.5 months, and mean age at MPS diagnosis, 48.4 months. Symptoms started before 38 months of age in 88% of the sample; 27% reported parental consanguinity. The most frequent clinical symptoms during sleep were snoring and witnessed apnea. Physical examination revealed that 78.6% had macroglossia, and 82.1%, pectus carinatum. Three (10.71%) patients had already undergone adenotonsillectomy, and 6 (21.42%), isolated adenoidectomy. Polysomnography results showed that 23 (85.1%) patients had obstructive sleep apnea: 4 mild, 5 moderate, and 14 severe. Mean apnea-hypopnea index (AHI) was  $19.84 \pm 26.25$  events/hour, oxygen saturation ( $SpO_2$ ),  $93.25 \pm 5.06\%$ ,  $SpO_2$  nadir,  $80.29 \pm 10.01\%$ , and peak end-tidal carbon dioxide ( $EtCO_2$ ),  $44.1 \pm 6.01$  mmHg. Central apneas were rare. Pulmonary hypertension (PH) was detected by echocardiography in 14 (50%) patients. Lower  $SpO_2$  mean and nadir were positively associated with PH. In the group of patients with PH,  $SpO_2$  mean and nadir were  $91.2 \pm 6.4\%$  and  $75.4 \pm 10.9\%$ , and in the group without PH,  $95.3 \pm 1.8\%$  and  $85.2 \pm 6.1\%$  ( $p=0.037$  for mean;  $p=0.007$  for nadir). Witnessed apneas during sleep were

the most important variable to predict PH in this sample ( $p=0.016$ ; OR 9.9; CI, 1.5 to 63.7). Clinical signs suggestive of respiratory abnormalities during sleep were not significantly correlated with AHI, SpO<sub>2</sub> mean and nadir, or peak EtCO<sub>2</sub>. There was no significant correlation between GAGs in urine or enzyme activity and polysomnography or echocardiogram results. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis type VI was high, and the level of desaturation was positively correlated with the presence of pulmonary hypertension. Symptoms observed during sleep were not associated with polysomnography results. Witnessed apneas during the sleep were the most important variable to predict PH.

**Key words:** Mucopolysaccharidosis type VI, airway obstruction, obstructive sleep apnea.

---

## 1 INTRODUÇÃO

---

## 1 INTRODUÇÃO

Existem mais de quarenta doenças de depósito lisossomal conhecidas. Embora sejam doenças raras, possuem significativa morbimortalidade. Um defeito enzimático transmitido geneticamente causa acúmulo intracelular de restos celulares no interior dos lisossomos<sup>1</sup>.

Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) - síndrome de Maroteaux-Lamy - é uma das doenças de depósito lisossomal e é causada pela redução quantitativa e/ou funcional da enzima arilsulfatase B (ARSB). Ela é caracterizada por manifestações clínicas sistêmicas e significativo dano funcional<sup>1</sup>.

Devido à deficiência enzimática, ocorre a degradação inefetiva de mucopolissacarídes, resultando no acúmulo de substâncias incompletamente catabolizadas nos tecidos conjuntivos, os glicosaminoglicanos (GAGs). Na MPS VI, o glicosaminoglicano (GAG) acumulado é o dermatan sulfato (DS), que pode acarretar comprometimento músculo-esquelético, ocular, visceral, cardiovascular, respiratório e neurológico. Na via aérea, a infiltração por depósitos de GAGs leva à macroglossia, ao espessamento e redundância de partes moles da orofaringe e à redução da patência nasal. Tais alterações, em conjunto com anormalidades craniofaciais, podem modificar o tamanho, o formato e a colapsabilidade da via aérea superior (VAS) evoluindo com obstrução progressiva. Um dos problemas

intimamente relacionado com tais anormalidades é a apnéia obstrutiva do sono (AOS). A hipotonia muscular presente durante o sono leva à obstrução completa ou parcial da faringe, fragmentação do sono e dessaturação<sup>2-4</sup>.

A AOS em pacientes com mucopolissacaridose (MPS) pode contribuir para a ocorrência de sonolência diurna excessiva (SDE), redução da taxa de crescimento, problemas de aprendizado, alterações do comportamento, hipertensão arterial sistêmica, hipertensão pulmonar (HP) e cor *pulmonale* culminando com insuficiência cardiorrespiratória, causa comum de morte nessa população. Portanto, essa condição não diagnosticada e não tratada pode exacerbar tais sintomas e precipitar um desfecho fatal<sup>1,5,6</sup>.

Um estudo transversal determinou objetivamente o grau de AOS em 26 crianças com vários tipos de MPS. AOS estava presente em 24 dos 26 pacientes, apresentando maior gravidade nos pacientes com MPS tipo IH, seguida pelos tipos IHS e II. Todavia, apenas 2 pacientes da amostra eram portadores de MPS VI e esses apresentaram avaliação dentro da normalidade, sem evidência de AOS. A concordância entre sistemas de escores clínico e objetivo foi demonstrada em apenas 65% da amostra, com tendência do escore clínico subestimar os casos mais graves<sup>6</sup>. Ademais, há algumas séries e relatos de casos isolados evidenciando a significativa prevalência de AOS nos portadores de MPS e enfatizando a necessidade de alta suspeição e diagnóstico precoce dessa entidade<sup>7-11</sup>.

Praticamente inexistem estudos na literatura mundial avaliando o sono através de polissonografia (PSG) especificamente em pacientes com MPS VI e determinando a prevalência de AOS nessa população, bem como a sua associação

com os níveis urinários de GAGs, o tempo de diagnóstico da doença genética, os sintomas durante o sono e a presença de HP.

---

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

---

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 MUCOPOLISSACARIDOSE

#### 2.1.1 Histórico

A MPS VI foi descrita pela primeira vez por Maroteaux, Lamy e colaboradores em 1963. Foi relatado o caso de um menino de 13 anos com uma forma distinta de disostose. As características físicas eram condizentes com o diagnóstico de síndrome de Hurler (MPS I), contudo o jovem apresentava inteligência preservada. Ademais, as análises laboratoriais revelavam excreção urinária elevada do GAG dermatan sulfato e ausência de heparan sulfato em excesso. Esses achados não correspondiam à síndrome de Hurler, o que levou os autores a propor a existência de uma doença recém diagnosticada – aquela que seria conhecida como MPS tipo VI. Com base nos antecedentes familiares do paciente, cujos pais não eram afetados, Maroteaux e Lamy deduziram que se tratava de um modo de herança autossômico recessivo. Em homenagem aos que pioneiramente descreveram a doença, ela também é conhecida por síndrome de Maroteaux-Lamy<sup>12</sup>.

Em 1972, a deficiência hereditária da enzima arilsulfatase B (ARSB) foi identificada como o defeito bioquímico subjacente à MPS VI<sup>13</sup>.



### 2.1.2 Epidemiologia

A mucopolissacaridose (MPS) é uma doença rara. A incidência global de MPS está estimada em 1,3-4,5 : 100.000 nascimentos<sup>14-16</sup>.

Estimativas de incidência ao nascimento de MPS VI variam de 1 em 100.000 a 1 em 1.300.000 em várias populações<sup>1,14,17</sup>. Com base nesses dados, estima-se que existam entre 50 a 300 pacientes nos Estados Unidos e aproximadamente 1.100 pacientes nos países desenvolvidos com MPS VI<sup>1</sup>. No Brasil, não é conhecida a incidência ao nascimento, contudo rastreamento seletivo de uma população de alto risco demonstrou que 19% dos pacientes diagnosticados com MPS tinham MPS VI<sup>18</sup>. De fato, a MPS VI parece ser um dos tipos de MPS mais freqüentemente diagnosticados no Brasil, diferentemente dos demais países, sem ainda identificação das razões deste achado até o momento<sup>17-19</sup>.

Nenhum grupo étnico específico foi identificado em associação com MPS VI, mas um efeito fundador tem sido sugerido para a região nordeste de Portugal e áreas do Brasil<sup>20</sup>.

### 2.1.3 Genética

A doença é herdada em um padrão autossômico recessivo e é causada pela atividade deficiente da hidrolase lisossômica N-acetilgalactosamina 4-sulfatase ou ARSB, que possui 533 aminoácidos<sup>19</sup> e é codificada por gene que foi mapeado no

cromossomo 5 (5q13-14)<sup>21-23</sup> e que possui 8 éxons<sup>23</sup>. Tal enzima é responsável pela degradação dos GAGs dermatan e condroitin sulfato. A mutação no gene da ARSB reduz a função enzimática e a conseqüente degradação de GAGs, causando acúmulo lisossômico e excreção urinária desses substratos parcialmente degradados<sup>20</sup>.

Manifestações da doença são observadas apenas em indivíduos com deficiência acentuada da atividade enzimática. Carreadores de um alelo anormal possuem produção suficiente de enzima ativa o que previne qualquer evidência clínica ou bioquímica da doença. A presença de um grande número de mutações e testagem fenotípica inconsistente tem limitado a capacidade de prever o fenótipo a partir do genótipo, sendo a correlação genótipo-fenótipo observada em um número limitado de pacientes<sup>1</sup>.

Até o momento, estão listadas 54 mutações pelo *Human Gene Mutation Database*. A maioria dessas mutações é do tipo de ponto com sentido trocado ou pequenas deleções ou inserções que podem originar o amplo espectro de expressão da doença. Um número menor inclui mutações de ponto sem sentido que, quando presentes em homozigose, apontam para a forma grave da doença. A grande variação de fenótipos clínicos pode estar relacionada, em parte, a diferentes combinações de mutações no gene da ARSB, gravidade da mutação e seu efeito na produção e atividade da enzima<sup>1</sup>. Karageorgos et al. (2007)<sup>20</sup> sugeriram a existência de uma correlação entre certos genótipos e os níveis de GAGs na urina e que esses poderiam ser usados para prever resultado clínico.

Existem 11 tipos de deficiências de enzima que produzem 7 fenótipos reconhecidos de MPS. Alguns subtipos têm sido identificados<sup>2</sup>. Os tipos de MPS

---

com as respectivas enzimas deficientes e GAGs acumulados encontram-se listados na Tabela 1 [modificada de Neufeld & Muenzer (2001)<sup>15</sup> e Simmons et al. (2005)<sup>24</sup>].

Tabela 1 - Classificação das mucopolissacaridoses

TIPO DE MPS	EPÔNIMO	GAG ACUMULADO	ENZIMA DEFICIENTE
MPS I H	Síndrome de Hurler	DS e HS	$\alpha$ -L-iduronidase
MPS I S	Síndrome de Scheie	DS e HS	$\alpha$ -L-iduronidase
MPS I HS	Síndrome de Hurler/Scheie	DS e HS	$\alpha$ -L-iduronidase
MPS II	Síndrome de Hunter	DS e HS	Iduronato sulfatase
MPS III A	Síndrome de Sanfilippo A	HS	Heparan N-sulfatase
MPS III B	Síndrome de Sanfilippo B	HS	$\alpha$ -N-acetilglicosaminidase
MPS III C	Síndrome de Sanfilippo C	HS	Acetil CoA: $\alpha$ -glicosaminídio acetiltransferase
MPS III D	Síndrome de Sanfilippo D	HS	N-acetilglicosamina 6 sulfatase
MPS IV A	Síndrome de Mórquio A	QS	galactose 6 sulfatase
MPS IV B	Síndrome de Mórquio B	QS	$\beta$ -galactosidase
MPS VI	Síndrome de Maroteaux Lamy	DS e CS	N-acetilgalactosamina-4-sulfatase

---

MPS VII	Síndrome de Sly	DS e HS	$\beta$ -glicuronidase
MPS IX*	Síndrome de Natowicz	AH	Hialuronidase

---

DS: dermatan sulfato, HS: heparan sulfato, QS: queratan sulfato, CS: condroitin sulfato, AH: ácido hialurônico

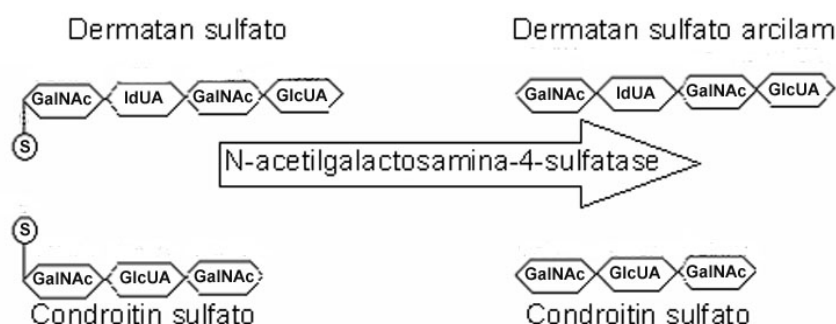
\*Apenas um paciente descrito na literatura.

#### 2.1.4 Fisiopatologia

MPS VI é caracterizada por uma deficiência herdada da enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatase (ARSB), uma das cinco enzimas necessárias para a degradação do GAG dermatan sulfato, um importante componente do tecido conjuntivo<sup>1,19</sup>.

Os GAGs são formados de cadeias polissacarídicas ácidas, não ramificadas, compostas por repetições de dissacarídeos<sup>19,25</sup>. De acordo com o resíduo de açúcar, o tipo de ligação entre eles e o número e localização dos grupos sulfato, são definidos cinco grupos de GAGs: ácido hialurônico, condroitin sulfato, dermatan sulfato, heparan sulfato e queratan sulfato<sup>15,19</sup>. Os GAGs são componentes da matriz extracelular formando glicoproteínas macromoleculares (proteoglicanos) que dão elasticidade aos tecidos e capacita-os a manter sua formação característica. Existe uma contínua renovação celular de proteoglicanos, sendo que a sua degradação inicia-se pela clivagem por proteases extracelulares e, após, pela ação seqüencial das enzimas lisossomais produzindo monossacarídeos e sulfato inorgânico<sup>19,25</sup>.

Na MPS VI, a enzima deficiente é a ARSB. Essa enzima é uma hidrolase lisossomal responsável pela retirada de um grupamento sulfato do dermatan sulfato e do condroitin-4-sulfato<sup>15,26</sup> (Figura 1). Essa deficiência enzimática acarreta um acúmulo de metabólitos parcialmente degradados de dermatan sulfato e de condroitin-4-sulfato nos tecidos, sendo responsável, entre outros problemas, por alterações articulares<sup>19,26</sup>. O condroitin-4-sulfato não é excretado na urina, pois é degradado pela hialuronidase, sendo apenas o dermatan sulfato encontrado em excesso na urina dos pacientes portadores<sup>26</sup>.



**Figura 1 - Metabolismo do dermatan sulfato e do condroitin sulfato [modificado de Nyhan & Ozand(1998)<sup>26</sup>]**

O GAG DS possui um papel importante na estrutura corporal, especialmente na pele, nos tendões, nos vasos sanguíneos, na via aérea e nas válvulas cardíacas. Caso uma ou mais enzimas estejam deficientes, o processo normal de reciclagem não ocorre e há o acúmulo de moléculas de polissacarídeos parcialmente degradadas. Essas moléculas são excretadas na urina e também são armazenadas intracelularmente. O acúmulo progressivo de produtos da degradação do dermatan sulfato nos lisossomos de todas as células pode levar à apoptose de alguns grupos celulares e ao dano celular e tecidual irreversível e disfunção de órgãos e sistemas<sup>1,24,27</sup>.

A fisiopatologia da MPS VI tem sido melhor estudada no esqueleto e nas articulações de ratos, camundongos e gatos com MPS VI. Esses estudos sugerem que o DS seja uma molécula “endotoxina-símile” que incite uma resposta inflamatória utilizando a rota do fator de necrose tumoral e promova apoptose de condrócitos. Em consequência, artropatia progressiva desenvolve-se em resposta a esses dois processos<sup>1,28,29</sup>.

### 2.1.5 Manifestações clínicas

A MPS VI é uma condição clinicamente heterogênea, semelhante aos outros tipos de MPS. Existe considerável variação no início e na gravidade dos sintomas. Há relatos na literatura de pacientes com doença avançada já nos primeiros anos de vida e, por outro lado, de indivíduos com doença lentamente progressiva por muitas décadas<sup>30-34</sup>. Muitas das manifestações físicas são comuns aos vários tipos de MPS, porém em diferentes níveis de gravidade<sup>24</sup>.

MPS VI não está tipicamente associada com dano progressivo do estado mental, possuindo os pacientes em geral intelecto normal, embora as limitações físicas possam ter impacto no aprendizado e no desenvolvimento de habilidades motoras<sup>1,24</sup>.

O mais freqüente é que o início da sintomatologia ocorra na infância e que os pacientes apresentem organomegalias, envolvimento cardíaco, respiratório, ocular, ósseo e articular, com acometimento neurológico variável<sup>15,27</sup>.

Classicamente, a forma rapidamente progressiva apresenta-se com desaceleração da taxa de crescimento, deformidades articulares e ósseas, dismorfia facial, pêlos espessados, hepatoesplenomegalia, déficit auditivo, obstrução da via aérea superior e infecções de vias aéreas e otites de repetição (Figuras 2 e 3). Com a evolução da doença, os indivíduos afetados freqüentemente tornam-se restritos a cadeira de rodas ou ao leito devido às deformidades esqueléticas, ao acometimento articular, ao comprometimento cardiopulmonar, à cegueira ou à compressão medular. A mortalidade está relacionada a infecções, complicações decorrentes de procedimentos cirúrgicos ou doença cardiopulmonar e ocorre precocemente na adolescência ou no início da 3ª década de vida. Em contrapartida, indivíduos com a forma lentamente progressiva da doença podem alcançar os 40-50 anos de idade<sup>1</sup>.



**Figura 2 - Pacientes com MPS VI com padrões típicos da doença: baixa estatura, anormalidades articulares e esqueléticas e face com traços grosseiros**

Fonte: Arquivo da autora - uso com autorização dos responsáveis





**Figura 3 - Fácies típica de uma criança com MPS**

Fonte: Arquivo da autora - uso com autorização do responsável

Ambas as formas de doença resultam em um significativo declínio no bem estar físico e funcional e em conseqüente redução da sobrevida<sup>1</sup>.

As manifestações clínicas predominantes na MPS encontram-se listadas no Quadro 1<sup>1,19</sup>.

<b><u>I. Geral</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Face grosseira</li><li>▪ Baixa estatura</li><li>▪ Hepatoesplenomegalia</li><li>▪ Hérnia inguinal e/ou umbilical</li></ul>
<b><u>II. Via Aérea Superior</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Rinite crônica</li><li>▪ Hipertrofia de tonsilas</li><li>▪ Macroglossia</li><li>▪ Infecções de VAS</li><li>▪ Apnéia obstrutiva do sono</li><li>▪ Perda auditiva (geralmente de natureza mista)</li></ul>
<b><u>III. Via Aérea Inferior</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Estreitamento traqueal e brônquico</li><li>▪ Pneumonias recorrentes</li></ul>
<b><u>IV. Sistema Cardiovascular</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Valvulopatias (estenose e/ou insuficiência, principalmente mitral e aórtica)</li><li>▪ Miocardiopatia</li><li>▪ Doença arterial coronariana</li><li>▪ Hipertensão arterial sistêmica</li><li>▪ Hipertensão pulmonar (HP)</li></ul>
<b><u>V. Sistema Osteoarticular</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Disostose múltipla</li><li>▪ Mãos em garra</li><li>▪ Cifose, escoliose, aumento da lordose lombar</li></ul>
<b><u>VI. Olhos</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Diminuição da acuidade visual</li><li>▪ Amaurose</li><li>▪ Opacificação da córnea</li><li>▪ Retinopatia</li><li>▪ Anormalidades do nervo ótico</li><li>▪ Glaucoma</li></ul>
<b><u>VII. Sistema Nervoso</u></b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Central<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hidrocefalia comunicante</li><li>▪ Hipertensão intracraniana</li><li>▪ Mielopatia compressiva</li></ul></li><li>2. Periférico<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Síndrome do túnel do carpo</li></ul></li></ol>

**Quadro 1 - Manifestações clínicas predominantes na MPS**

### 2.1.6 Diagnóstico

A suspeita diagnóstica de MPS é feita a partir da apresentação clínica, já descrita anteriormente. Níveis elevados de GAGs na urina são sugestivos de MPS, mas não estabelecem um diagnóstico específico. Cromatografia ou eletroforese em camada delgada mostrando um aumento de DS reforça a suspeita de MPS, embora resultados falso-positivos e falso-negativos possam ocorrer. O diagnóstico geralmente tem sido aceito na presença de uma atividade da enzima ARSB <10% do limite inferior da normalidade em cultura de fibroblastos ou leucócitos isolados, medida essa aferida em laboratório de referência, associada com achados clínicos de MPS VI. Deficiência múltipla de sulfatases deve ser excluída documentando-se níveis normais de uma segunda sulfatase<sup>1,27</sup>.

Estudos realizados em amostras de pacientes brasileiros sugerem a ocorrência tanto de subdiagnóstico quanto de uma média mais elevada de idade ao diagnóstico, o que prejudica o acesso precoce das famílias ao tratamento específico e ao aconselhamento genético<sup>23,35</sup>.

O diagnóstico pré-natal está disponível para famílias com um filho afetado. Aconselhamento genético é recomendado para pais e irmãos de pacientes com MPS VI, a fim de esclarecer o risco relativo de ter outra criança com a doença ou transmitir as mutações a ela relacionadas. Quando ambos são portadores heterozigotos de MPS VI, cada gestação tem uma chance de 25% de gerar uma criança com MPS VI, 50% de chance de a criança ser um portador heterozigoto e 25% de chance de a criança herdar dois alelos normais do gene da ARSB<sup>1</sup>.

### 2.1.7 Mucopolissacaridose e via aérea

O acúmulo progressivo de GAGs na nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe e através da via aérea inferior, combinado com os padrões dismórficos típicos, incluindo hipoplasia do andar médio da face e anormalidades dentárias (erupção dentária com atraso e dentes displásicos), levam à obstrução da via aérea superior (VAS). Essas alterações incluem secreção nasal viscosa recorrente, rinite crônica, aumento de tonsilas palatinas e faríngeas, espessamento da epiglote e das pregas vocais com modificação do seu formato original assumindo uma conformação elíptica ou estrelada e macroglossia que contribuem sobremaneira para a ocorrência de eventos obstrutivos. Devido às alterações descritas, há uma tendência a infecções de VAS freqüentes. A relação entre o volume da cavidade oral e da língua indica a probabilidade de obstrução da via aérea superior. Assim, a macroglossia pode exercer um verdadeiro efeito de massa preenchendo boa parte da cavidade oral. Anormalidades maxilares ou mandibulares também modificarão essa proporção. Mandíbula hipoplásica com ramo curto e altura reduzida pode ser encontrada (Figura 4). A hipertrofia de tonsilas palatinas e faríngeas por depósito de GAGs é quase universal nos pacientes com MPS. Esses depósitos da mesma forma podem ser encontrados na parede faríngea. As infecções recorrentes de VAS também contribuem para o surgimento da doença tonsilar. A presença de tecido redundante em conjunto com acúmulos de GAGs sobre as cartilagens aritenóides e as pregas aritenoepiglóticas têm sido descritas. Em casos avançados, pode ocorrer prolapso desse excesso de tecidos para o interior da laringe, causando estridor e grave comprometimento da VA<sup>3,6,7,24,36</sup>.

De fato, o conhecimento das alterações da via aérea superior deu-se grandemente a partir dos relatos de caso descrevendo as anormalidades encontradas e as dificuldades de acesso à via aérea durante procedimentos cirúrgicos que necessitavam sedação ou anestesia geral. Além das alterações anatômicas estáticas já descritas, mudanças dinâmicas ocorrem durante a sedação ou anestesia que comprometem ainda mais uma VA já vulnerável. Com a perda da consciência e das manobras compensatórias, como a hiperextensão do pescoço, o relaxamento do tônus da musculatura faríngea irá agravar a obstrução da VA<sup>7</sup>. Via aérea difícil associada com manifestações cardiovasculares fazem desses pacientes uma população de risco para anestesia geral. Assim, indivíduos com MPS representam um importante desafio para o anestesista<sup>37</sup>. Uma pesquisa de complicações da VA nessa população, realizada no Reino Unido, demonstrou uma incidência global de dificuldade de intubação de 25% em todos os subgrupos e uma taxa de falha na intubação de 8%<sup>38</sup>. Além das anormalidades já descritas relacionadas à obstrução da VA, podem complicar a laringoscopia e a intubação: anormalidades craniofaciais, pescoço curto, enrijecimento da articulação temporomandibular, prognatismo mandibular, fossa cervical profunda, posicionamento anteriorizado da laringe, epiglote elevada, edema supraglótico e instabilidade da articulação atlantoaxial, o que impede a hiperextensão do pescoço, muitas vezes dificultando ou impossibilitando a intubação pelas técnicas convencionais nessa situação<sup>1-3,6,24</sup>. Em certos casos pode ser necessário o uso de técnicas alternativas para assegurar a patência da VA, como a máscara laríngea ou a intubação guiada por fibrobroncoscopia<sup>38-40</sup>. Uma intubação traumática pode levar ao desenvolvimento de laringomalácea crônica e estridor, à necessidade de traqueostomia de emergência ou até mesmo a parada cardiorrespiratória intra-

operatória<sup>7,19,41</sup>. Por outro lado, edema pulmonar pós-obstrutivo, possivelmente causado por esforço inspiratório contra a glote fechada e por aumento da pressão negativa intrapleural, pode ocorrer durante anestesia ou imediatamente após a extubação e complicar ainda mais o acesso a uma VA difícil, conforme já descrito por Walker et al.<sup>42</sup>.



**Figura 4 - Cavidade oral com macroglossia e dentição anormal**

Fonte: Arquivo da autora - uso com autorização do responsável

Nas vias aéreas inferiores, também podem ser observadas anormalidades devido aos depósitos de DS na submucosa, como comprometimento das cartilagens traqueobrônquicas com distorção da arquitetura normal, estreitamento da traquéia e dos brônquios, traquéia em forma de U e traqueobroncomalácea (Figura 5), além de doença pulmonar restritiva<sup>1,2,6,36</sup>. A ocorrência de depósitos pulmonares de mucopolissacarides pode levar à pneumopatia intersticial crônica, que geralmente possui um caráter progressivo ao longo do tempo, acarretando em redução dos volumes pulmonares e prejuízo na difusão pulmonar<sup>6,7,43</sup>. Uma caixa torácica pequena e estreita associada com cifose, escoliose e proeminência da lordose lombar são também características primárias relacionadas à restrição pulmonar<sup>1</sup> e à exacerbação da doença pulmonar de base<sup>43</sup>. Hepatoesplenomegalia pode limitar a

excursão diafragmática e contribuir para tal fenômeno<sup>6,44</sup>. Deformidades torácicas tipo *pectus carinatum* e *excavatum* podem estar presentes. Contribui também para a ocorrência de pneumonias de repetição e de atelectasias focais o aumento do volume e da viscosidade das secreções pulmonares, bem como a deficiente limpeza das mesmas<sup>1,2,7</sup>.



**Figura 5 - Fibronoscopia com alterações traqueais em MPS (infiltração da mucosa da traquéia por depósito de GAGs com conseqüente indefinição dos anéis traqueais anteriormente e redução da luz dos brônquios principais)**

Fonte: Arquivo da autora - uso com autorização do responsável

Fraga et al. (2004) relataram as alterações fibronoscópicas em 8 pacientes com MPS, sendo um deles com MPS VI. Os principais achados foram macroglossia, aumento de tecido amigdaliano, redução da fenda glótica, laringomalácea, broncomalácea, infiltração por GAGs de estruturas da laringe, traquéia e mucosa brônquica e diminuição do calibre da traquéia e dos brônquios principais<sup>45</sup>.

### 2.1.7.1 Mucopolissacaridose e apnéia obstrutiva do sono

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (AOS) foi descrita pela primeira vez em pacientes com MPS por Perks et al. em 1980 quando relataram dois irmãos com MPS IS e AOS<sup>10</sup>. Atualmente ela é uma condição bem reconhecida nessa situação<sup>6</sup>.

A combinação de obstrução da via aérea superior (VAS) e diminuição da reserva pulmonar freqüentemente leva ao surgimento da síndrome da hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) ou, simplificada, AOS nessa população. Semelhante com o que ocorre quando o paciente é submetido à anestesia, a patogênese da AOS envolve o estreitamento anatômico da VAS e as mudanças dinâmicas que ocorrem durante o sono relacionadas com o relaxamento da musculatura. Especialmente durante o sono REM (*rapid eyes moviment*), em que há uma redução fisiológica do tônus muscular e a VAS fica propensa ao colapso, há um aumento da resistência ao fluxo aéreo e maiores chances de obstrução em uma VA já estreitada. Achados comuns nessa população são respiração oral, ronco, apnéia observada e sono não restaurador. Menos freqüentemente, podem ser observadas sonolência diurna excessiva (SDE) e atraso no desenvolvimento somático. Problemas de aprendizado e alterações do comportamento podem ser secundários à fragmentação do sono. A hipoxemia crônica pode resultar em hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* evoluindo para falência cardiorrespiratória, usual causa de óbito nessa população<sup>1,6,7,10</sup>. Crianças com MPS podem apresentar esses problemas na ausência de AOS, entretanto essa condição não diagnosticada e não tratada pode exacerbar os sintomas e precipitar um desfecho fatal<sup>6</sup>.



Em um estudo, 12 de 21 pacientes com MPS apresentavam sintomas sugestivos de apnéia do sono e 89% dos 9 que realizaram PSG tiveram AOS comprovada<sup>7</sup>.

Outro estudo realizou avaliação clínica de 33 crianças com MPS. Dessas, 28 apresentavam queixas de ronco e problemas respiratórios durante o sono e foram submetidas à PSG. Quinze dos 28 pacientes tinham AOS, sendo 13 com AOS grave<sup>8</sup>.

Leighton et al. (2001) realizaram um estudo transversal que determinou objetivamente o grau de AOS em 26 crianças não tratadas com vários tipos de MPS. AOS estava presente em 24 dos 26 pacientes, apresentando maior gravidade nos pacientes com MPS tipo IH, seguida pelos tipos IHS e II, tipos esses que reconhecidamente apresentam manifestações mais precoces e pronunciadas da doença. Porém, apenas 2 pacientes da amostra eram portadores de MPS VI e esses apresentaram avaliação dentro da normalidade, sem evidência de AOS. A concordância entre sistemas de escores clínico e objetivo foi demonstrada em apenas 65% da amostra, com tendência do escore clínico subestimar os casos mais graves (5/26 casos) e superestimar a gravidade em casos leves (4/26 casos)<sup>6</sup>. Esse parece ser o estudo melhor conduzido e mais citado para avaliar a presença de AOS em MPS.

Assim, recomenda-se a realização de PSG de rotina na avaliação inicial em pacientes com MPS devido ao risco elevado de AOS nessa população. A repetição do exame pode ser a cada 2 - 3 anos dependendo da taxa de progressão da doença e dos sintomas clínicos<sup>1</sup>.

## 2.2 APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO

### 2.2.1 Histórico

A primeira descrição de um indivíduo com AOS é atribuída ao escritor inglês Charles Dickens, em sua novela “*The Posthumous Papers of the Pickwick Club*” (Os Escritos Póstumos do Clube de Pickwick), publicada em 1836. Nessa obra, o personagem Joe, um garoto obeso que passava a maior parte do tempo dormindo e roncando alto em meio a situações cômicas, apresentava uma fâcies avermelhada e edema de membros inferiores, podendo sugerir a coexistência de policitemia e insuficiência cardíaca direita<sup>46</sup>. Contudo, alguns autores ressaltam o fato de que William Shakespeare, três séculos antes, já tinha observado os sintomas da doença como descrito na peça “King Henry IV – Part I” (Rei Henrique IV – Parte I)<sup>47</sup>.

O primeiro médico a descrever uma apnéia foi Broadbent em 1877<sup>48</sup>. Em 1956, Burwell et al. introduziram o termo “*pickwickiano*” e, de forma científica, descreveram pacientes obesos e sonolentos, portadores de hipoventilação alveolar, cianose, policitemia e *cor pulmonale*<sup>49</sup>. Em 1965, Gastaut et al., na França<sup>50</sup>, e Jung e Kuhlo, na Alemanha<sup>51</sup>, descreveram os achados polissonográficos da apnéia do sono. Tais autores chegaram a propor que a sonolência diurna fosse decorrente dos despertares repetidos durante o sono, porém, a idéia que predominava na época era a de que o transtorno seria de origem neurológica. Esse conceito foi derrubado em 1969, após a publicação do estudo de Kuhlo et al., demonstrando a eficácia da traqueostomia no tratamento do transtorno. Tal achado consolidou o entendimento de que a apnéia do sono ocorre como conseqüência de obstrução ou colapso da

VAS durante o sono<sup>52</sup>. Finalmente, em 1973, Christian Guilleminault et al. reuniram os conhecimentos sobre as causas, os sinais e os sintomas das apnéias do sono e cunharam o termo SAHOS, desvincilhando-o dos achados da síndrome da hipoventilação do obeso<sup>53</sup>. Em 1978, Remmers descreveu a interação entre sono, músculos da caixa torácica e da VAS, a qual elucidou grandemente a razão do colapso da via aérea superior durante o sono<sup>54</sup>.

Mackenzie, em 1880, já havia descrito a relação entre obstrução das vias aéreas superiores e hipertrofia de tonsilas palatinas e faríngeas<sup>55</sup>, contudo, apenas a partir de 1965, despertou-se o real interesse nestas crianças devido à associação com *cor pulmonale*<sup>56,57</sup>.

### 2.2.2 Definição

Nos pacientes pediátricos, a AOS é definida como um transtorno respiratório durante o sono caracterizado por obstrução parcial prolongada da VAS e/ou obstrução completa intermitente (apnéias obstrutivas) que alteram a ventilação normal durante o sono e os padrões normais de sono<sup>58</sup>.

### 2.2.3 Epidemiologia

É uma situação muito freqüente, especialmente em obesos do sexo masculino, com uma prevalência em adultos de 2% para as mulheres e 4% para os homens com uma tendência ao aumento da prevalência após os 60 anos de idade podendo

chegar a 40%. Estima-se que 80% dos casos de AOS na população adulta são subdiagnosticados<sup>59,60</sup>.

Em crianças, a prevalência de ronco durante o sono situa-se entre 3,2% e 12,1%. Já a prevalência de AOS infantil é difícil de ser estimada, devido a heterogeneidade dos estudos e das populações avaliadas (incluindo pacientes com síndrome genéticas, anormalidades craniofaciais e doenças neuromusculares) e a diversidade de critérios polissonográficos utilizados. Todavia, os relatos apresentam uma variação na estimativa da prevalência de 0,7% a 10,3%<sup>5</sup>. Ela pode ocorrer em todos os grupos etários, contudo o pico de incidência situa-se entre os 2 e 6 anos de idade, concomitante com o rápido crescimento do tecido linfóide nesse período<sup>4</sup>.

Dados da literatura apontam para uma prevalência estimada de AOS em MPS em torno de 40%, número esse pelo menos quatro vezes maior do que o da população em geral<sup>11</sup>.

#### **2.2.4 Fisiopatologia**

Diferentemente do adulto, em que a obesidade tem papel central na gênese da maioria dos casos de AOS, na população infantil, a hipertrofia tonsilar e as anormalidades craniofaciais têm papel decisivo na fisiopatologia da AOS<sup>58</sup>. Por outro lado, a obesidade vem crescendo também na população infantil, sendo outro fator contributivo para o surgimento da AOS nas crianças<sup>5</sup>.

A fisiopatologia da AOS, embora ainda não seja completamente conhecida, envolve o desequilíbrio entre os mecanismos que promovem a patência da via aérea

faríngea e os que contribuem para o seu colapso, especialmente em adultos. Como a faringe não apresenta sustentação óssea direta e, a cada inspiração, gera-se pressão negativa que tende a colapsar suas estruturas, a permanência de uma via aérea aberta depende da significativa atividade dos cerca de 20 músculos locais. Durante o sono, a ativação neuromuscular é menor, o que acentua a tendência ao colapso inspiratório. Em indivíduos normais, essa tendência não acarreta obstruções significativas. Já nos indivíduos com AOS, fatores anatômicos, como a deposição de gordura local e a retrognatia por exemplo, contribuem para que o lúmen da via aérea seja significativamente menor e, portanto, durante os períodos de menor ativação neuromuscular, como o sono, a tendência ao colapso e à obstrução sejam muito maiores<sup>61-63</sup>.

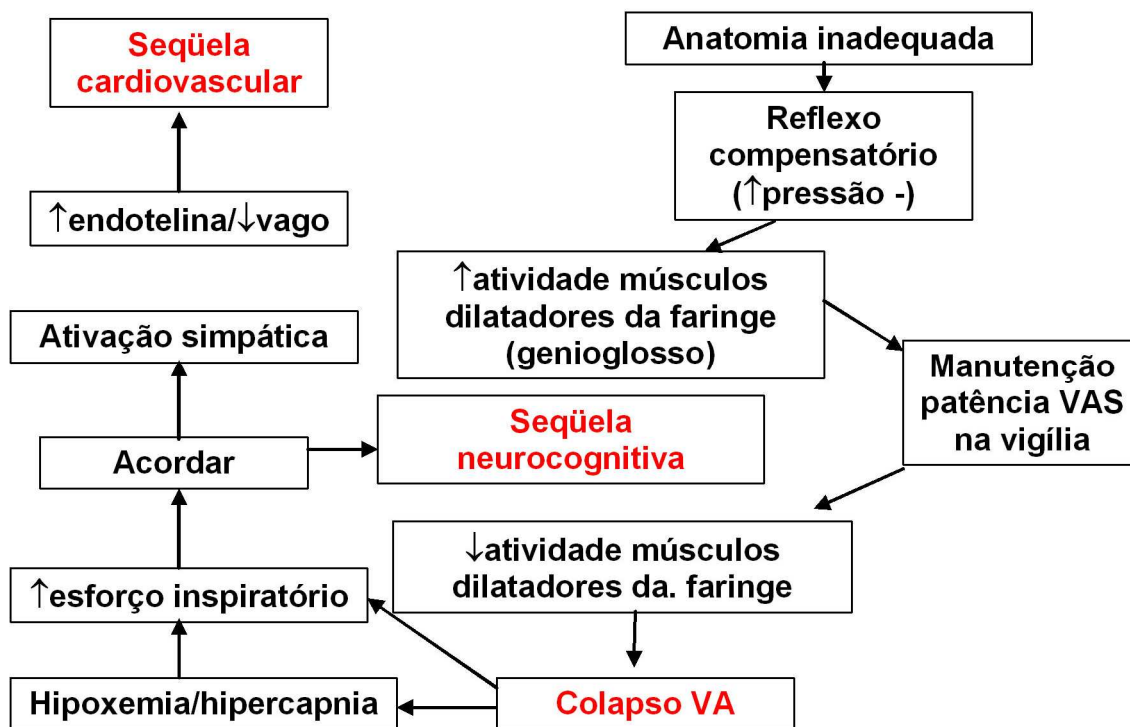
As evidências de alterações anatômicas em pacientes com AOS provêm principalmente de estudos de imagens realizados em adultos em que foram demonstrados tanto o aumento de tecidos moles adjacentes à faringe, quanto as reduções ou anormalidades nas estruturas ósseas craniofaciais. Assim, as mandíbulas de menor extensão, o posicionamento mais inferior do osso hióide e a retroposição maxilar são mais freqüentes em pacientes com AOS, da mesma forma que o aumento do palato mole, das paredes laterais da faringe, da língua e da gordura perifaríngea<sup>64-66</sup>. Imagens da VAS de crianças com AOS obtidas por ressonância magnética demonstraram menor volume da VAS, aumento de tonsilas palatinas e faríngeas e palato mole mais alargado nessa população em relação aos controles sem transtornos respiratórios ou anormalidades craniofaciais<sup>4</sup>.

As obstruções nasais de qualquer causa também podem contribuir para a dificuldade de fluxo inspiratório nesses pacientes, ressaltando-se que a respiração

oral promove edema dos tecidos moles faríngeos, contribuindo para o processo descrito anteriormente<sup>61-63</sup>.

No decorrer de cada evento obstrutivo, a atividade da musculatura dilatadora da faringe busca a reabertura da via aérea, o que com frequência só é obtido com um despertar ou microdespertar. A ocorrência repetitiva desses eventos ao longo da noite leva a fragmentação do sono e alterações significativas da estrutura do sono, justificando as manifestações neurocognitivas da síndrome: SDE, desempenho reduzido em testes neuropsicológicos, pior qualidade de vida e alta prevalência de acidentes automobilísticos. O estímulo exato que provoca cada despertar ainda não é completamente conhecido, mas provavelmente envolve alguma combinação de hipoxia, de hipercapnia e do próprio esforço muscular<sup>61-63</sup>.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento do risco de doenças cardiovasculares envolvem o aumento do tônus simpático e a liberação de catecolaminas, que ocorrem associados aos microdespertares, bem como as alterações hemodinâmicas relacionadas à pressão intratorácica negativa gerada durante tentativas de inspiração contra uma via aérea obstruída. Além disso, apnéias prolongadas em pacientes com baixa reserva respiratória ocasionam agudamente hipoxemia, que, por sua vez, pode desencadear eventuais eventos isquêmicos ou arritmias cardíacas graves (Figura 6)<sup>61-63</sup>.



**Figura 6 - Representação esquemática da fisiopatologia da AOS [adaptado de Malhotra & White (2002)<sup>61</sup>]**

Nas crianças, sobretudo nas com MPS, as múltiplas e complexas alterações anatômicas com potencial de obstrução e as anormalidades craniofaciais e de caixa torácica têm papel fundamental na ocorrência de eventos obstrutivos da VAS durante o sono. Entretanto, não se pode excluir a possibilidade de anormalidades no controle neuromuscular da patência da VAS durante o sono nesses indivíduos<sup>6,58</sup>.

### 2.2.5 Manifestações clínicas

Os sintomas mais comuns são, durante o sono, ronco alto e descontínuo, episódios de ressonares, apnéias observadas, ronco resuscitador, respiração oral, sono descrito como agitado, movimentação brusca do corpo para restabelecer a respiração, sudorese profusa; durante a vigília, SDE, cansaço crônico, cefaléia

matinal, modificações da personalidade com redução do desempenho motor e intelectual<sup>67-69</sup>. As crianças com transtorno respiratório do sono apresentam risco aumentado para problemas de aprendizado, baixo rendimento escolar e hiperatividade. Algumas séries de casos têm documentado redução da taxa de crescimento somático, disfunção ventricular direita e hipertensão arterial sistêmica em crianças com AOS (Quadro 2), embora o risco de alteração no crescimento e de problemas cardiovasculares não possa ser quantificado a partir dos dados disponíveis na literatura. Da mesma forma, a prevalência de complicações e seqüelas da AOS na população infantil não está clara devido à carência de estudos de coorte nessa situação<sup>5</sup>.

<b>Neuropsicológicos</b>	SDE, dano memória e cognição, ↓ vigilância, ↑ risco acidentes, ansiedade e depressão, cefaléia crônica, hipertensão intracraniana
<b>Cardiovasculares</b>	Hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca direita
<b>Pulmonares</b>	Hipoxemia, hipercapnia, hipertensão pulmonar
<b>Endócrinos</b>	↓ níveis de hormônio do crescimento e de testosterona, instabilidade do <i>diabetes mellitus</i>
<b>Trato gastrointestinal</b>	Doença do refluxo gastroesofágico

**Quadro 2 - Potenciais conseqüências da AOS [adaptado de Loadsman & Hillman (2001)<sup>47</sup>]**



### 2.2.6 Diagnóstico

O padrão áureo para o diagnóstico da AOS é a polissonografia (PSG) de noite inteira, uma vez que a história clínica, devido a pobres informações disponíveis e a frequência de sintomas em crianças normais, não é suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo nem estimar a sua gravidade<sup>5,68,70,71</sup>. Até o momento, não há alternativas satisfatórias que possam substituir a PSG<sup>5</sup>.

A rotina para a realização da PSG bem como o escore utilizado para a sua interpretação já estão bem definidos na literatura<sup>58,72-74</sup>. A padronização do exame contempla a sua realização durante a noite inteira em laboratório do sono, com o local em condições adequadas de luz, temperatura e mínimo nível de ruído. Deve haver um profissional capacitado (idealmente técnico em polissonografia) acompanhando o exame, garantindo a qualidade do registro e possibilitando intervenções durante a PSG quando necessário. Todos os registros devem ser revisados por médico especialista em medicina do sono. Geralmente são utilizados 16 canais com o registro dos seguintes parâmetros biológicos: atividade de eletroencefalograma (EEG), eletroculograma (EOG) e eletromiograma (EMG) de mento e medida dos movimentos das paredes torácica e abdominal, da frequência cardíaca (FC), do fluxo oronasal (avaliado através de cânula ou termistor nasal), da capnografia (medida do dióxido de carbono final exalado) (EtCO<sub>2</sub>) e da saturação periférica da oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) através de um oxímetro de pulso (Figura 7). A posição corporal deve ser documentada. O EMG de membros ou sensor de movimento é desejável, mas opcional<sup>58,62,70,73,74</sup>.



**Figura 7 - Paciente do estudo durante polissonografia**  
Fonte: Arquivo da autora - uso com autorização do responsável

O sono humano é dividido em sono não REM e sono REM de acordo com os padrões bioelétricos observados durante o registro do EEG, do EOG e do EMG da região submentoniana. O sono não REM é composto pelos estágios 1 (transição da vigília para o sono), 2, 3 + 4, este último também conhecido por sono de ondas lentas. Já o sono REM, é caracterizado por movimentos rápido dos olhos e supressão tônica dos potenciais musculares esqueléticos e reflexos. O sono REM se alterna com o não REM em intervalos que variam de 70 a 110 minutos. Cada seqüência não REM-REM forma um ciclo de sono que se repete de 4 a 6 vezes por noite, dependendo do período total de sono. Essa distribuição pode ser modificada por fatores como idade, temperatura, ambiente, ingestão de drogas ou determinadas doenças<sup>75</sup>. A arquitetura do sono é avaliada pela técnica padronizada principalmente por Rechtschaffen e Kales<sup>72</sup> e a quantidade de tempo gasta em cada estágio do sono é expressa como percentual do tempo total de sono (TTS)<sup>58,68,70,73</sup>.

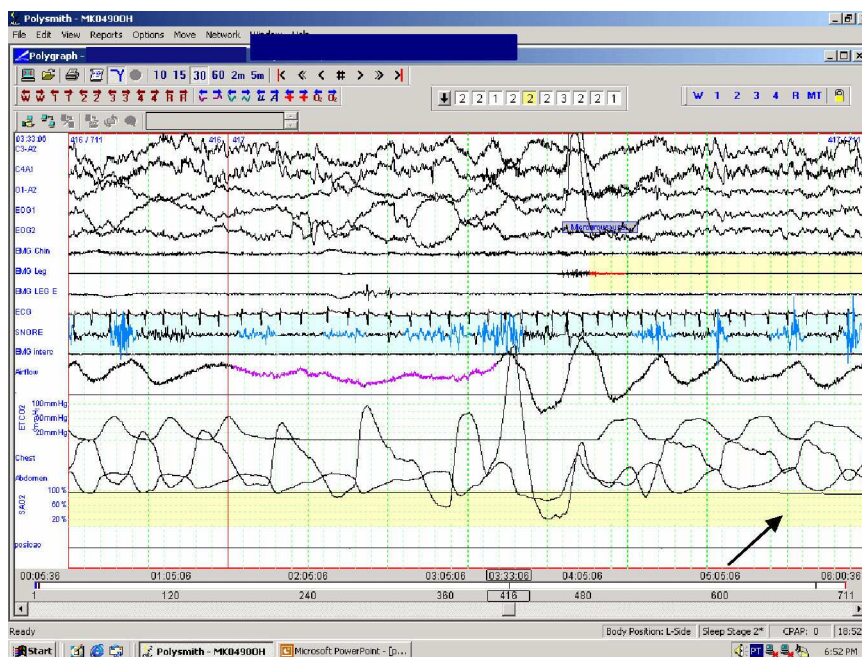
Os eventos respiratórios podem ser divididos didaticamente em apnéias e hipopnéias. Hipopnéias são definidas como uma redução de 50% ou mais do fluxo

aéreo nasal associada com dessaturação de 4% ou mais na SpO<sub>2</sub>, fragmentação do sono e/ou elevação da EtCO<sub>2</sub>. As apnéias são pausas respiratórias, em que não se observa fluxo aéreo por, no mínimo, 10 segundos. Elas são registradas e classificadas em centrais, obstrutivas e mistas. Apnéia central é definida como a ausência de fluxo oronasal, com duração de pelo menos 10 segundos, sem a presença de esforço respiratório associado. Por sua vez, apnéia obstrutiva é definida como a presença de movimentos torácicos e abdominais na ausência de fluxo oronasal por pelo menos 2 esforços respiratórios (Figura 8). Configura-se apnéia mista aquela que apresenta ambos componentes – central e obstrutivo. O índice de apnéia-hipopnéia (IAH) é calculado através da soma do número de apnéias obstrutivas e hipopnéias obstrutivas, acrescida das apnéias mistas, dividido pelo tempo total de sono (TTS), que é o tempo compreendido desde o início do sono até o término do exame. Na população pediátrica, extrapolação direta a partir de parâmetros de adultos pode não ser adequada, tendo em vista que crianças têm frequência respiratória mais rápida e características respiratórias durante o sono distintas das do adulto. Ademais, virtualmente não há normatização para hipopnéias obstrutivas em crianças. Assim sendo, valores de IAH igual ou acima de 1,5 eventos/hora ou de IA (que abrange apenas as apnéias obstrutivas e mistas) maiores de 1,0 evento/hora são considerados anormais em crianças maiores de 1 ano de idade e adolescentes. IA entre 1,1 e 5 eventos/hora corresponde a AOS leve; entre 5,1 e 10, AOS moderada e AOS é classificada como grave quando há IA maior do que 10 eventos/hora. Valores da SpO<sub>2</sub> abaixo de 92%, pico de EtCO<sub>2</sub> maior que 53mmHg ou mais de 10% do TTS com EtCO<sub>2</sub> > 50mmHg e mais de 11 microdespertares/hora de sono são considerados alterados<sup>58,68,70,73,76</sup>.

A Tabela 2 apresenta os principais parâmetros da PSG e seus limites fisiológicos.

**Tabela 2 - Principais parâmetros da PSG e seus limites fisiológicos na criança<sup>58,73,74,77</sup>**

<b>PARÂMETRO</b>	<b>LIMITES FISIOLÓGICOS</b>
TTS	360 a 480 minutos
Sono não REM	75-80% do TTS
Estágio 1	2-5% do TTS
Estágio 2	45-55% do TTS
Estágios 3 e 4 (sono de ondas lentas)	13-23% do TTS
	(até 5 anos: até 50% do TTS)
Sono REM	20-25% do TTS
Eficiência do sono	>90%
Latência para iniciar o sono	<10-20 minutos
Latência para sono REM	80 a 120 minutos



**Figura 8 - Época de PSG de paciente do estudo: em roxo, apnéia obstrutiva com duração de 10 segundos seguida por episódio de microdespertar, dessaturação, respiração paradoxal (indicada pela seta) e ronco ressuscitador**

O retardo na identificação e no tratamento da AOS em pacientes com MPS pode precipitar a evolução para insuficiência cardiorrespiratória e levar a óbito precocemente<sup>24</sup>.

### 2.2.7 Tratamento da apnéia obstrutiva do sono em mucopolissacaridose

Intervenção cirúrgica, como a adenotonsilectomia, é realizada na maioria dos pacientes para remoção de sítios com papel importante na obstrução da VAS ou para alívio dos sintomas obstrutivos nesses indivíduos. A adenotonsilectomia é curativa em 75% a 100% das crianças normais com AOS, incluindo as obesas. Pequenas séries de casos relataram reversão de disfunção ventricular direita, cor

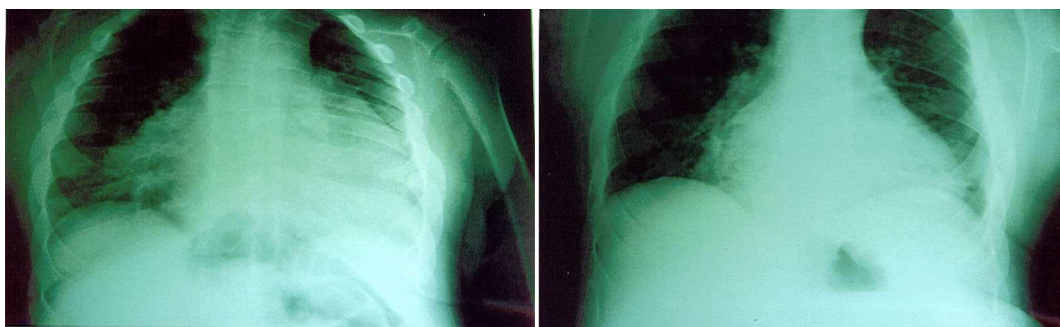
*pulmonale* e HAS com procedimento cirúrgico<sup>5</sup>. Complicações respiratórias são registradas em até 27% das crianças submetidas à extração de tonsilas palatinas e faríngeas por AOS. Os principais fatores de risco para tais complicações parecem ser idade < 3 anos, problemas médicos associados (entre eles, malformações craniofaciais) e alto IAH pré-operatório<sup>78,79</sup>. O papel da adenoidectomia isoladamente em crianças com AOS não está claro<sup>5</sup>. Em alguns casos individualizados, a ressecção com *laser* do tecido laríngeo redundante ou até mesmo de depósitos em traquéia ou brônquios principais pode ser indicada, geralmente como complementação a outra modalidade de tratamento<sup>7</sup>. A possibilidade de colocação de *stent* em VA também já foi descrita como tratamento adicional<sup>80</sup>. Contudo, como já exposto, em pacientes com MPS, a hipertrofia de tonsilas palatinas e faríngeas não é a única alteração existente com potencial de causar obstrução. Dessa forma, o uso de aparelho de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) ou de pressão positiva com dois níveis de pressão (*Bilevel*) pode ser necessário para manter a patência da via aérea (Figura 9), em acréscimo a abordagem cirúrgica ou naqueles em que a adenotonsilectomia está contra indicada como tratamento primário para AOS. Diversos trabalhos têm demonstrado o sucesso no uso do CPAP também na infância<sup>7</sup>. O primeiro caso de paciente com MPS e AOS, por envolvimento difuso da VA, tratado com CPAP com bom resultado foi descrito por Ginzburg et al. em 1990<sup>81</sup>. Canani et al. relataram o caso de um paciente com MPS II e internações freqüentes por hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* descompensado. Na investigação, foi evidenciada AOS secundária a depósitos de GAGs na via aérea, com melhora significativa após o uso de CPAP (Figura 10)<sup>82</sup>. A traqueostomia está reservada apenas aqueles com AOS grave e impossibilidade ou insucesso no uso do CPAP. Em raros casos, pode ser uma

estratégia utilizada para facilitar uma abordagem anestésica mais segura. Ela também pode ser requerida como um procedimento realizado em caráter de emergência para tratar complicações anestésicas durante cirurgia<sup>1,5,24</sup>.



**Figura 9 - Paciente com MPS em uso de CPAP com máscara oroanasal**  
Fonte: Arquivo da autora - uso com autorização do responsável

Idealmente, todos os pacientes deveriam ser reavaliados com PSG após uso do CPAP ou procedimento cirúrgico, especialmente aqueles que persistem roncando e/ou com IAH mais elevado no exame basal (pré-operatório)<sup>5,7</sup>.



**Figura 10 - Raio X de tórax pré (imagem da esquerda) e pós tratamento (imagem da direita) com CPAP demonstrando importante redução da área cardíaca**

Mais recentemente, a terapia de reposição enzimática (TRE) tem sido utilizada com eficácia comprovada em alguns tipos de MPS. Com relação ao impacto da TRE na AOS, ainda não se dispõe de evidências suficientes para conclusões definitivas, já que AOS não é um desfecho primário comumente avaliado nos grandes ensaios clínicos até o momento.

Em MPS I, há algumas publicações avaliando a eficácia e segurança da TRE e secundariamente seu impacto na AOS. Um trabalho demonstrou redução na média do IAH de 3,6 eventos/hora no grupo da TRE ao final de 26 semanas, embora tal achado não tenha alcançado significância estatística. Observou-se benefício estatisticamente significativo após análise apenas do grupo que já apresentava AOS no exame basal<sup>83</sup>. Wraith et al. avaliaram a TRE em pacientes com MPS I menores de 5 anos. Houve melhora ou estabilização do quadro obstrutivo em 67% do total de pacientes e redução de 8,5% no IAH naqueles com resultados alterados já no exame basal. Porém, um potencial fator de confusão pode ter sido a realização de adenoidectomia e/ou tonsilectomia em 5 de 9 pacientes no decorrer do estudo<sup>84</sup>. Em estudos com 5 e 6 anos de tratamento, demonstrou-se redução dos eventos obstrutivos e melhora do índice de tamanho da VA ao longo do tempo<sup>85,86</sup>.

Já em MPS VI, um ensaio clínico randomizado duplo cego com duas doses diferentes de rhASB em humanos avaliou 6 pacientes que completaram pelo menos 24 semanas de tratamento, 5 dos quais finalizaram 48 semanas de tratamento. Em 3 pacientes, a tentativa de definir obstrução de VAS por PSG não foi possível devido a presença de traqueostomia. Dos outros 3 pacientes, 2 mostraram melhora na semana 48 com uma redução de 7,5 e 4 vezes do IAH respectivamente. Um paciente apresentou redução da necessidade de oxigênio suplementar, contudo sem alteração do IAH<sup>17</sup>. Um dos centros participantes de estudo de TRE em MPS VI



demonstrou melhora polissonográfica após administração de ARSB recombinante humana (rhASB) em 2 de 5 pacientes com MPS VI; 1 apresentou melhora em relação ao basal, mas necessitou adenotonsilectomia na 88ª semana; os outros 2 permaneceram estáveis. Esses resultados sugerem que talvez a TRE possa ser eficaz também no tratamento da AOS em MPS VI<sup>87</sup>.

Estudos adicionais com delineamento específico e maior tamanho amostral são necessários para determinar a real eficácia da TRE na AOS em pacientes com MPS VI.

---

### **3 JUSTIFICATIVA**

---

### **3 JUSTIFICATIVA**

Existem escassos estudos na literatura internacional sobre a detecção de transtornos do sono através de PSG em pacientes com MPS, sobretudo em pacientes com MPS VI, predominando relatos de casos ou pequenas séries de casos. Esse estudo foi realizado junto a um centro de referência sul-americano e mundial em avaliação de pacientes com erros inatos do metabolismo e doenças lisossômicas de depósito, dentre as quais encontra-se a MPS. Salienta-se também o fato de o serviço estar localizado em um país com significativa prevalência de MPS tipo VI. Sua importância deve-se principalmente a necessidade de conhecimento da prevalência de transtornos do sono nessa condição. Dessa forma, esse estudo pode alertar para a necessidade de alta suspeição e avaliação precoce da presença de distúrbios respiratórios durante o sono nessa população. Esse conhecimento irá propiciar a realização de estudos posteriores que busquem elucidar o impacto do tratamento específico da doença de base, como a TRE ou o transplante de medula óssea (TMO), na evolução dos transtornos respiratórios do sono nesses indivíduos.

---

## **4 OBJETIVOS**

---

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a presença de alterações da ventilação e da macroestrutura do sono de pacientes com MPS VI através da realização de PSG diagnóstica de noite inteira para determinar a prevalência de AOS nessa população.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Relacionar os sintomas obstrutivos durante o sono com parâmetros polissonográficos: IAH, média e nadir da SpO<sub>2</sub> e pico do EtCO<sub>2</sub>.
- Estabelecer associações entre os níveis de GAGs urinários e da média de atividade da ARSB e a presença de AOS.
- Estabelecer associações entre a presença de sintomas obstrutivos durante o sono, a gravidade dos eventos obstrutivos durante o sono, o grau de hipoxemia durante o sono e a presença de hipertensão pulmonar.

---

## **5 PACIENTES E MÉTODOS**

---

## **5 PACIENTES E MÉTODOS**

### **5.1 DELINEAMENTO**

Foi realizado um estudo transversal prospectivo, considerando-se como fatores em estudo as variáveis polissonográficas, excetuando-se o IAH, as queixas clínicas durante o sono, a sintomatologia de via aérea superior, alguns dados do exame físico, alguns parâmetros ecocardiográficos e os níveis urinários de GAGs. Os desfechos avaliados foram o IAH durante o sono, que determina a presença e a gravidade do distúrbio respiratório durante o sono, e a presença de HP determinada pelo ecocardiograma.

### **5.2 POPULAÇÃO**

Pacientes portadores de MPS VI não tratados previamente com TRE ou transplante de células hematopoiéticas, em avaliação e acompanhamento no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre participantes de um estudo observacional para determinação do perfil clínico e bioquímico da doença e potencial posterior participação em um estudo multicêntrico de TRE.

### 5.3 AMOSTRA

#### 5.3.1 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo amostral foi estimado utilizando o programa PASS 2005 (*Power Analysis and Sample Size*) para proporções (um grupo). A partir da prevalência de 0,89 encontrada no estudo de Leighton et al.<sup>6</sup>, considerando a proporção nula de 0,60, alfa de 0,05 e beta de 0,10, o tamanho amostral mínimo estimado para estudar a prevalência de AOS em MPS VI seria 29 pacientes.

#### 5.3.2 Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de MPS VI estabelecido pela redução dos níveis de atividade enzimática da ARSB em leucócitos ou fibroblastos (em relação aos valores normais padronizados no laboratório de referência), com pelo menos outra sulfatase normal para excluir deficiência múltipla de sulfatases e/ou pela elevação de DS na urina e pela apresentação clínica característica;
- Idade superior ou igual a quatro anos



### 5.3.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- TMO prévio;
- Tratamento prévio ou atual com TRE;
- Impossibilidade de obter consentimento informado do paciente ou seu responsável legal prévio a qualquer procedimento relacionado ao estudo;
- Impossibilidade de realização da PSG.

### 5.3.4 Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu de julho a novembro de 2002.

## 5.4 LOGÍSTICA

### 5.4.1 Procedimentos do estudo

Foram realizados:

- Anamnese semi-estruturada abordando principalmente as manifestações clínicas relacionadas com obstrução da VA (especificação no item “VARIÁVEIS ESTUDADAS”);

- Exame físico formal, com ênfase principal em achados da cavidade oral e nasal e do tórax;
- Coleta de sangue: coletados 5ml, pós 8 horas de jejum para medida da atividade da ARSB em leucócitos;
- Coleta de urina: coletada a primeira urina do dia, para a medida de GAGs urinários;
- Ecocardiograma Doppler transtorácico: realizado pelo mesmo profissional treinado, pelas técnicas usuais;
- Polissonografia diagnóstica de noite inteira: realizada pela mesma técnica em polissonografia treinada, pelas técnicas usuais.

#### 5.4.2 Variáveis estudadas

SEXO: masculino ou feminino.

IDADE: quantificada em meses no dia de realização da PSG.

IDADE DE DIAGNÓSTICO: foi considerada como sendo aquela em que os pais relataram o diagnóstico específico de MPS VI. Quando dado era impreciso, por exemplo “mais ou menos com 3 anos”, foi considerada a menor idade aproximada, quantificada em meses.

IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS: foi considerada a idade relatada pelos pais. Devido à imprecisão da informação parental, foi realizada a seguinte estratificação: informação não disponível: 1, primeiros sintomas com menos de 6m: 2, de 6 a 12m: 3, de 12 a 18m: 4, de 18 a 24m: 5, de 24 a 30m: 6, de 30 a 36m: 7 e

primeiros sintomas com 36m ou mais: 8. O dado foi baseado apenas na informação parental.

NATURALIDADE E NACIONALIDADE: foi considerado o estado e o país de nascimento.

CONSANGÜINIDADE: foi questionada ao(s) familiar(es) a presença de consangüinidade, sendo considerada como presente quando havia qualquer ascendente em comum entre o pai e a mãe.

ANTROPOMETRIA ATUAL: foram aferidos peso (g), estatura (cm) sentada, de pé e deitada e perímetro cefálico (cm). Para estes dados foram usadas como padrão as curvas do *National Center of Health Statistics percentiles*<sup>88</sup> para peso e estatura e a curva do *Practical composite international and interacial graphs (head circumference from birth to eighteen years)*<sup>89</sup> para perímetro cefálico.

MEDIDA DE GAGS NA URINA: a primeira urina da manhã foi coletada e realizada dosagem de GAGs urinários pelo teste espectrofotométrico do azul do 1,9 dimetilmetileno descrito por de Jong et al. (1992)<sup>90</sup>. Os valores considerados normais para essa medida variam conforme a idade (Tabela 3). O resultado foi fornecido em mg/ mmol de creatinina.

**Tabela 3 - Valores de referência para a dosagem de GAGS urinários em maiores de 4 anos<sup>90</sup>**

Idade	Valor de referência
	mg/ mmol de creatinina
4-5	9,3 - 12,7
6-7	7,5 - 11,1
8-9	6,8 - 10
10-14	5,2 - 8,8
15-19	2,8 - 5,4
>20	2,4 - 4,2

MEDIDA DA ATIVIDADE DA ARSB EM LEUCÓCITOS: sangue periférico foi coletado após um jejum de 8 horas, sendo medida a atividade enzimática através do método descrito por Kresse et al. (1982)<sup>91</sup>. De acordo com o LREIM-HCPA (Laboratório Regional de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre), os valores considerados normais para essa medida variam entre 72 e 176 nmoles/h/ml.

SINAIS E SINTOMAS MAIS FREQUENTES: foram pesquisados por anamnese semi-estruturada sinais, sintomas e antecedentes clínicos ou cirúrgicos referentes direta ou indiretamente à obstrução da VAS mais frequentes nos pacientes com MPS VI. Foram eles: obstrução nasal e rinorréia perenes, história de infecção de VAS, uso de corticóide nasal, roncos, apnéias observadas, respiração oral durante o sono, sono agitado, diaforese, SDE, dispnéia na vigília, histórico de tonsilectomia ou adenoidectomia, estenose de traquéia conhecida.

EXAME FÍSICO: foi realizado exame físico formal com ênfase nos aspectos com potencial implicação na obstrução da VA, como presença de macroglossia, de tonsilas aumentadas e de deformidades torácicas tipo *pectus carinatum* ou *excavatum*.

ALTERAÇÕES CARDÍACAS: as alterações cardiológicas voltadas para o diagnóstico de hipertensão pulmonar foram pesquisadas por ecocardiograma transtorácico realizado pela técnica convencional pelo mesmo cardiologista treinado. Foi dada ênfase aos seguintes parâmetros: pressão sistólica na artéria pulmonar; pressão diastólica na artéria pulmonar; diâmetro de ventrículo direito; dilatação de cavidades direitas; achados indiretos de HP ou de falência ventricular direita; presença de valvulopatia e avaliação da sua gravidade; alterações no ventrículo esquerdo, tais como espessamento endocárdico sugestivo de doença de depósito, hipertrofia, disfunção diastólica e insuficiência. Os exames foram realizados no equipamento de ultrassom marca ATL modelo HDI 1000<sup>®</sup> (Advanced Technology Laboratories - Washington, EUA)<sup>21,22</sup>.

EVENTOS OBSTRUTIVOS DURANTE O SONO: foram avaliados através da realização de PSG em regime de noite inteira, em sono não induzido, com paciente em ar ambiente, ventilando espontaneamente. O registro foi obtido no equipamento Neurofax EEG 9100<sup>®</sup> (Nihon-Kohden - Tóquio, Japão), com colocação de eletrodos conforme o Sistema 10/20. Seguiu-se a seguinte montagem: C3/A1, C4/A2, O1/A2, O2/A1, EOG direito e esquerdo, EMG mentoniano e tibiais anteriores direito e esquerdo, ECG, fluxo aéreo oronasal, EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, esforço respiratório torácico e abdominal, sensores de ronco e de posição corporal. Foram avaliados os seguintes parâmetros: impressão geral do exame pelo paciente ou responsável; presença de roncos e respiração paradoxal durante o exame; latência para iniciar o sono; latência

para sono REM; eficiência do sono determinada por tempo total de sono (TTS) / tempo total de registro (TTR); % estágios de sono 3, 4 e de sono REM; número de apnéias obstrutivas, centrais, mistas e hipopnéias; número de apnéias e hipopnéias / hora (IAH); número de microdespertares; número de microdespertares precedidos por eventos obstrutivos; número de acordares; número de acordares precedidos por eventos obstrutivos; nadir e média de saturação da oxiemoglobina (SpO<sub>2</sub>); média e pico do EtCO<sub>2</sub>; conclusão do exame. Todos os exames foram avaliados pela mesma médica, especialista em medicina do sono, seguindo a padronização já bem estabelecida na literatura<sup>58,72-74,76</sup>.

A avaliação clínica foi realizada de rotina pela equipe multidisciplinar que avalia os pacientes com MPS VI não constituindo custo adicional ao trabalho realizado. Uma avaliação pneumológica complementar foi feita para fins do estudo pelos autores do trabalho. Os recursos necessários para a realização das PSGs foram financiados pela *BioMarin Pharmaceutical Inc.*, empresa que patrocinou o estudo observacional de pacientes com MPS VI.

## 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média  $\pm$  desvio-padrão (DP), acrescida da mediana se a variável não apresentasse distribuição normal. As variáveis categóricas foram expressas como número total (proporções). Na comparação das variáveis quantitativas entre dois grupos (grupo com e grupo sem AOS; grupo com e grupo sem HP) foi usado o teste *t* para amostras independentes para comparar as variáveis com distribuição normal ou o

teste U de Mann-Whitney para as variáveis sem distribuição normal. Para comparar proporções, foi utilizado o teste do Qui-quadrado (com correção de continuidade, quando indicado) ou o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 0,05 e todos os testes utilizados foram bicaudais. Todas as variáveis com  $p < 0,1$  foram selecionadas e avaliadas através de uma regressão binária logística para determinar qual a variável mais importante em prever os desfechos em estudo. As análises foram realizadas no programa *Statistical Package for Social Sciences* (versão 12.0 SPSS Inc., Chicago, IL).

## 5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa número 02-106, que contempla a avaliação dos dados utilizados nesse estudo, foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Todos os participantes deste estudo e seus pais receberam informações detalhadas a respeito da pesquisa à qual foram submetidos e tiveram todas as suas dúvidas esclarecidas pela equipe envolvida. Foi solicitado consentimento informado, sendo disponibilizada uma versão em espanhol para os pacientes de língua espanhola (ANEXOS). Os participantes foram certificados de que a qualquer momento poderiam modificar sua decisão em participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo, bem quanto à garantia da confidencialidade dos dados.

---

## **6 REFERÊNCIAS**

---



## 6 REFERÊNCIAS

1. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405-18.
2. Stevens Sims H, Kempiners JJ. Special airway concerns in patients with mucopolysaccharidoses. *Respir Med* 2007;101:1779-82.
3. Nargoizian C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. *Pediatr Anesth* 2004;14:53-9.
4. Arens R, McDonough JM, Costarino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G. et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:698-703.
5. Schechter MS; Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109:e69.
6. Leighton SEJ, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58:127-38.
7. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:209-19.
8. Moreira GA, Pradella-Hallinan MCL, Barbisan BN, Martins AM, Tufik S. Obstructive sleep apnea in children with mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis* 2002;25 (S1):119.
9. Canani SF, Azevedo AC, Pinto Llc, Puga A, John AB, et al. Sleep disordered breathing in Brazilian patients with mucopolysaccharidosis. World lysosomal disease research network symposium. May 13-15 2004; Minneapolis, Minnesota Minneapolis: Medical School University of Minnesota; 2004. p. 53.
10. Perks WH, Cooper RA, Bradbury S, Horrocks S, Baldnock N, Allen A, et al. Sleep apnoea in Scheie's syndrome. *Thorax* 1980;35:85-91.

11. Orliaguet O, Pépin JL, Veale D, Kelkel E, Pinel N, Lévy P. Hunter's syndrome and associated sleep apnoea cured by CPAP and surgery. *Eur Respir J* 1999;13: 1195-7.
12. Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. [A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B]. *Presse Med* 1963;71:1849-52.
13. Baron RW, Neufeld EF. A distinct biochemical deficit in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI). *J Pediatr* 1972;80:114-6.
14. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
15. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (Eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8<sup>a</sup> ed. New York. McGraw-Hill, 2001. p. 3421-52.
16. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151-6.
17. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004;144:574-80.
18. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997;156:650-4.
19. Azevedo AC. *Estudo clínico e bioquímico de 28 pacientes com mucopolissacaridose tipo VI [dissertação]*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
20. Karageorgos L, Brooks D, Pollard A, Melville EL, Hein LK, Clements PR. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat* 2007;28:897-903.
21. Litjens T, Baker EG, Beckmann KR, Morris CP, Hopwood JJ, Callen DF. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. *Hum Genet* 1989;82:67-8.
22. Litjens T, Hopwood JJ. Mucopolysaccharidosis type VI: structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Hum Mutat* 2001;18:282-95.
23. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66:208-13.

24. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:589-95.
25. Matte US. Caracterização molecular de pacientes com mucopolissacaridose tipo I: um estudo no Brasil [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
26. Nyhan WL, Ozand PT. Maroteaux-Lamy disease / Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI) / N-Acetylgalactosamine-4-sulfatase deficiency. In: Nyhan WL, Ozand PT. *Atlas of Metabolic Diseases*. 1ª ed. London: Chapman & Hall Medical. 1998. p. 477-81.
27. Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagundes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:130-5.
28. Simonaro CM, Haskins M, Schuchman EH. Articular chondrocytes from animals with a dermatan sulfate storage disease undergo a high rate of apoptosis and release nitric oxide and inflammatory cytokines: a possible mechanism underlying degenerative joint disease in the mucopolysaccharidoses. *Lab Invest* 2001;81:1319-28.
29. Simonaro C, D'Angelo M, Haskins M. Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models. *Pediatr Res* 2005;57(5Pt 1):701-7.
30. Spranger JW, Koch F, McKusick VA, Natzschka J, Wiedemann HR, Zellweger H. Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy disease). *Helv Paediatr Acta* 1970;25: 337-62.
31. Fong LV, Menahem S, Wraith JE, Chow CW. Endocardial fibroelastosis in mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Cardiol* 1987;10:362-4.
32. Hayflick S, Rowe S, Kavanaugh-McHugh A, Olson JL, Valle D. Acute infantile cardiomyopathy as a presenting feature of mucopolysaccharidosis VI. *J Pediatr* 1992;120 (2 Pt 1):269-72.
33. Pilz H, von Figura K, Goebel HH. Deficiency of arylsulfatase B in 2 brothers aged 40 and 38 years (Maroteaux-Lamy Syndrome, type B). *Ann Neurol* 1979;6:315-25.
34. Tønnesen T, Gregersen H, Güttler F. Normal MPS excretion, but dermatan sulphaturia, combined with a mild Maroteaux-Lamy phenotype. *J Med Genet* 1991;28:499-501.
35. Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis II. *Acta Paediatr Suppl* 2007;96:63-70.
36. Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. CT evaluation. *Acta Radiol* 2002;43:40-3.

37. Herrick IA, Rhine EJ. The mucopolysaccharidoses and anesthesia: a report of clinical experience. *Can J Anaesth* 1988;35:67-73.
38. Walker RWM, Allen DL, Rothera MR. A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidoses using the laryngeal mask airway. *Paediatr Anaesth* 1997;7:421-6.
39. Walker RW. The laryngeal mask airway in the difficult paediatric airway: an assessment of positioning and use in fibreoptic intubation. *Paediatr Anaesth* 2000;10:53-8.
40. Busoni P, Fognani G. Failure of the laryngeal mask to secure the airway in a patient with Hunter's syndrome (mucopolysaccharidosis type II). *Paediatr Anaesth* 1999;9:153-5.
41. Khan FA, Khan FH. Use of the laryngeal mask airway in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2002;12:468.
42. Walker RW, Colovic V, Robinson DN, Dearlove OR. Postobstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003;13:441-7.
43. Dinwiddie R. The lung in multi-system disease. *Paediatric Respiratory Reviews* 2000;1:58-63.
44. Allen JL. Treatment of respiratory system (not just lung!) abnormalities in Mucopolysaccharidosis I. *J Pediatr* 2004;144:561-2.
45. Fraga JC, Canani SF, Schwartz IV, Contelli F, Azevedo AC, John AB, et al. Endoscopia respiratória em pacientes com mucopolissacaridose. *Rev HCPA* 2004;24 (Supl):59-60.
46. Dickens C. The posthumous papers of the Pickwick club. London: Chapman and Hall; 1836.
47. Loadsman JA, Hillman DR. Anaesthesia and sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2001;86:254-66.
48. Broadbent WH. Cheyne-Stokes respiration in cerebral haemorrhage. *Lancet* 1877;1:307-8.
49. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956;21:811-8.
50. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. [Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypotonic and respiratory) episodal manifestations of pickwick syndrome]. *Rev Neurol (Paris)* 1965;112:568-79.
51. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* 1965;18:140-59.

52. Kuhlo W, Doll E, Franck MC. [Successful management of pickwickian syndrome using long-term tracheostomy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1969;94:1286-90.
53. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973;181:856-8.
54. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44:931-8.
55. Mackenzie M. A manual of diseases of the throat and nose including the pharynx, larynx, trachea, oesophagos, nasal cavities and neck. London: J & A Churchill; 1880. p. 306.
56. Levy AM, Tabakin BS, Hanson JS, Narkewicz RM. Hypertrophied adenoids causing pulmonary hypertension and severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1967;277:506-11.
57. Noonan JA. Reversible cor pulmonale due to hypertrophied tonsils and adenoids: studies in two cases. *Circulation* 1965;32:164.
58. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:866-78.
59. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle aged men and women. *Sleep* 1997;20:705-6.
60. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-5.
61. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237-45.
62. Fagundes SC, Svartman FM. Transtornos respiratórios do sono. In: Menna Barreto SS (org). *Pneumologia no consultório*. 1th ed. Porto Alegre: Artmed, 2009:493-510.
63. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:144-53.
64. Trudo FJ, Geffer WB, Welch KC, Gupta KB, Maislin G, Schwab RJ. State-related changes in upper airway caliber and surrounding soft-tissue structures in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1259-70.
65. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R. et al. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:453-63.
66. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522-30.

67. Potts WP. Sleep apnea in children. *Otolaryngol Clin North Am* 1989;22:537-44.
68. Avelino MAG, Pereira FC, Carlini D, Moreira GA, Fujita R, Weckx LLM. Avaliação polissonográfica da síndrome da apnéia obstrutiva do sono em crianças, antes e após adenoamigdalectomia. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002;68:308-11.
69. Cetel M, Guilleminault C. Obstructive Sleep Apnea Syndrome. In: Chokroverty S. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. Boston. Butterworth-Heinemann, 1994: 199-217.
70. Ramos RT, da Cunha Daltro CH, Gregório PB, de Freitas Souza LS, de Andrade NA, de Souza Andrade Filho A, et al. OSAS in children: clinical and polysomnographic respiratory profile. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72:355-61.
71. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;334:99-104.
72. Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System of Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: Brain Research Institute; 1968.
73. Marcus CL, Omlin KJ, Basinski DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146 (5 Pt 1):1235-9.
74. Cardiorespiratory sleep studies in children: establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;160:1381-7.
75. Silva RS. Introdução ao estagiamento do sono humano. *Braz J Epilepsy Clin Neurophysiol* 1996;3:187-99.
76. Witmans MB, Keens TG, Davidson Ward SL, Marcus CL. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 1540.
77. Marcus CL, Katz ES. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in infants and children. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH (Eds). *Principles and practice of pediatric sleep medicine*. Elsevier Inc., 2005, pp. 197-210.
78. McColley SA, April MM, Carrol JL, Naclerio RM, Loughlin GM. Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:940-3.
79. Price SD, Hawkins DB, Kahlstrom EJ. Tonsil and adenoid surgery for airway obstruction: perioperative respiratory morbidity. *Ear Nose Throat J* 1993;72:526-31.
80. Walker PP, Rose E, Williams JG. Upper airway abnormalities and tracheal problems in Morquio's disease. *Thorax* 2003;58:458-9.

81. Ginzburg AS, Onal E, Aronson RM, Schild JA, Mafee MF, Lopata M. Successful use of nasal-CPAP for obstructive sleep apnea in Hunter syndrome with diffuse airway involvement. *Chest* 1990;97:1496-8.
82. Canani SF, John AB, Schwartz IV, Zimmer LP, Barreto SSM, Giugliani R. Manejo da apnéia do sono em um paciente com mucopolissacaridose. *Revista HCPA* 2003;23 (Supl):201-2.
83. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004;144:581-8.
84. Wraith JE, Beck M, Lane R, Van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics* 2007;120:e37-46.
85. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diament M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007;90:171-80.
86. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:489-506.
87. Ketteridge D, Oates S, Kennedy D, Martin J, Simons J, Hopwood J, et al. Changes in sleep apnoea with enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type VI. *J Inheret Metab Dis* 2005;28 (S1):192.
88. Hamil PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center of Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979;32:607-29.
89. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatr* 1968;41:106-14.
90. de Jong JCN, Wevers RA, Liebrand-van Sambeek R. Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue. *Clin Chem* 1992;38:803-7.
91. Kresse H, von Fugura K, Klein U, Glössl J, Paschke E, Pohlmann R. Enzymic diagnosis of genetic mucopolissaccharide storage disorders. *Methods Enzimol* 1982;83:559-72.

---

**7 ARTIGO – AVALIAÇÃO DO SONO EM PACIENTES COM  
MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI**

---



# **AVALIAÇÃO DO SONO EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE**

## **TIPO VI**

**Ângela Beatriz John<sup>(1)</sup>, Simone Chaves Fagundes<sup>(1)</sup>, Ida Vanessa Doederlein  
Schwartz<sup>(2)</sup>, Ana Cecília Medeiros Mano Azevedo<sup>(2)</sup>, Patrícia Martins Moura  
Barrios<sup>(3)</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>(1,4)</sup>, Sérgio Saldanha Menna Barreto<sup>(1,4)</sup>,  
Roberto Giugliani<sup>(2,4)</sup>**

<sup>(1)</sup> Laboratório do Sono – Serviço de Pneumologia / Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

<sup>(2)</sup> Serviço de Genética Médica / Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

<sup>(3)</sup> Serviço de Cardiologia / Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

<sup>(4)</sup> Faculdade de Medicina / Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

### **Endereço para correspondência:**

Ângela Beatriz John, MD

Laboratório do Sono - Serviço de Pneumologia.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350, sala 2050

90035-003, Porto Alegre - RS - Brasil

Telefone: 51 3359 8683; Fax: 51 3359 8183

E-mail: [angelajohn@terra.com.br](mailto:angelajohn@terra.com.br)

## RESUMO

**Introdução:** Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) é uma doença de depósito caracterizada pela deficiência herdada geneticamente de uma enzima lisossomal específica responsável pela degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). O acúmulo de GAGs parcialmente degradados ocorre em vários tecidos do organismo, dentre os quais a via aérea superior (VAS). Tal alteração favorece o aparecimento da apnéia obstrutiva do sono (AOS) nessa população.

**Objetivo:** Determinar a prevalência de AOS em um grupo de pacientes sul-americanos com MPS VI sem tratamento prévio ou atual com terapia de reposição enzimática (TRE) ou transplante de medula óssea (TMO) e suas associações com achados clínicos e ecocardiográficos.

**Métodos:** Os critérios de inclusão foram: ter 4 anos ou mais e confirmação bioquímica da doença [níveis reduzidos da atividade da enzima arilsulfatase B (ARSB), aumento de GAGs urinários e atividade normal de outra sulfatase]. Foram avaliados 28 pacientes através de anamnese, exame físico, ecocardiograma Doppler transtorácico e polissonografia (PSG) de noite inteira.

**Resultados:** A amostra estudada tinha 14 meninos (50%). No momento da avaliação, a média de idade foi de 98,5 meses (8 anos e 2,5 meses) e a média de idade do diagnóstico de MPS VI foi de 48,4 meses (4 anos e 4 meses). Em 88% da amostra, os sintomas iniciaram com menos de 36 meses de idade. As manifestações clínicas mais frequentes durante o sono foram ronco e apnéias observadas. Ao exame físico, 78,6% apresentavam macroglossia e 82,1% deformidade torácica tipo *pectus carinatum*. Três pacientes (10,71%) já tinham realizado adenotonsilectomia e

6 (21,42%) adenoidectomia isoladamente. Os dados polissonográficos evidenciaram AOS em 23 de 27 pacientes (85,1%), sendo 4 com transtorno leve, 5 moderado e 14 grave. A média do índice de apnéia hipopnéia (IAH) foi de  $19,84 \pm 26,25$  eventos/hora (mediana 10,8), de saturação periférica da oxihemoglobina ( $SpO_2$ )  $93,25 \pm 5,06\%$ , de nadir da  $SpO_2$   $80,29 \pm 10,01\%$  e do pico de dióxido de carbono exalado final ( $EtCO_2$ )  $44,21 \pm 6,01$  mmHg. A ocorrência de apnéias centrais foi rara. Quatorze (50%) indivíduos da amostra tiveram evidência de hipertensão pulmonar (HP) documentada através de ecocardiograma. Foi observada associação positiva entre a média e o nadir da  $SpO_2$  mais baixos e a presença de HP. No grupo com HP, a média e o nadir da  $SpO_2$  foram de  $91,2 \pm 6,4\%$  e  $75,4 \pm 10,9\%$  respectivamente, enquanto que nos pacientes sem HP os valores de média e nadir da  $SpO_2$  foram  $95,3 \pm 1,8\%$  e  $85,2 \pm 6,1\%$  respectivamente ( $p=0,037$  para média;  $p=0,007$  para nadir). A presença de apnéias observadas durante o sono foi a variável mais importante em predizer HP nessa amostra ( $p=0,016$ ; OR 9,9; IC 1,5 a 63,7). As manifestações clínicas sugestivas de alterações respiratórias durante o sono não apresentaram correlação significativa com o IAH, a média e o nadir de  $SpO_2$  e o pico de  $EtCO_2$ . Também não houve correlação significativa entre a excreção urinária de GAGS e a atividade enzimática com resultado da polissonografia e do ecocardiograma.

**Conclusões:** A prevalência de AOS nos pacientes com MPS VI é elevada e o nível de dessaturação apresenta correlação positiva com a presença de HP. A presença de apnéias observadas durante o sono foi a variável mais importante para predizer HP. Os sintomas durante o sono não apresentaram associação com o resultado da PSG evidenciando a necessidade de realizar estudos polissonográficos

de rotina nessa população, mesmo antes da percepção dos sintomas de obstrução da VA durante o sono.

**Palavras chave:** mucopolissacaridose VI, obstrução da via aérea, apnéia do sono.

## INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses constituem um grupo de doenças raras de depósito lisossomal. Elas são herdadas de forma autossômica recessiva<sup>1</sup>. Um defeito enzimático transmitido geneticamente causa acúmulo intracelular de restos celulares no interior dos lisossomos<sup>2</sup>. Devido à deficiência enzimática, ocorre a degradação inefetiva de mucopolissacarídeos, resultando no acúmulo de substâncias incompletamente catabolizadas nos tecidos conjuntivos, os glicosaminoglicanos (GAGs). Existem 11 tipos de deficiências de enzima que produzem 7 fenótipos reconhecidos de mucopolissacaridose (MPS). Alguns subtipos têm sido identificados<sup>3</sup>.

A mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) ou síndrome de Maroteaux-Lamy é caracterizada pela deficiência de N-acetil-galactosamina 4-sulfatase ou arilsulfatase B (ARSB), enzima envolvida no catabolismo do glicosaminoglicano dermatan sulfato e do condroitin sulfato. O acúmulo de GAGs parcialmente degradados é progressivo e ocorre em grande quantidade no tecido conjuntivo, incluindo a via aérea. De fato, anormalidades na via aérea têm sido reconhecidas como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com mucopolissacaridose (MPS)<sup>4,5</sup>.

A obstrução da via aérea durante o sono representa um importante problema nessa população. A infiltração por depósitos de GAGs leva à macroglossia, ao espessamento e redundância de partes moles da orofaringe, ao aumento de tonsilas palatinas e faríngeas e à redução da patência nasal por rinite crônica e secreção nasal viscosa recorrente. Tais alterações, em conjunto com anormalidades craniofaciais, podem modificar o tamanho, o formato e a colapsabilidade da via aérea superior (VAS) levando à obstrução progressiva<sup>3,4,6-8</sup>. Anormalidades na via

aérea inferior também podem ser identificadas, como estreitamento da traquéia e dos brônquios e traqueobroncomalácea<sup>2,3,9,10</sup>. Ademais, fatores extra-torácicos também possuem um papel importante no processo obstrutivo da via aérea. A presença de hepatoesplenomegalia, de cifoescoliose e a proeminência da lordose lombar, associadas com uma caixa torácica pequena e estreita, podem limitar a excursão diafragmática<sup>9,11</sup>.

A patogênese da apnéia obstrutiva do sono (AOS) envolve o estreitamento anatômico da VAS e as mudanças dinâmicas que ocorrem durante o sono relacionadas com o relaxamento da musculatura e o aumento da resistência ao fluxo aéreo e maiores chances de obstrução em uma via aérea já estreitada. Achados comuns nessa população são respiração oral, ronco, apnéia observada e sono não restaurador. Também podem ser observados sonolência diurna excessiva, atraso no desenvolvimento somático e hipertensão arterial sistêmica. Problemas de aprendizado e alterações do comportamento, como hiperatividade, podem ser secundários à fragmentação do sono. A hipoxemia crônica pode resultar em policitemia, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*<sup>2,9,12,13</sup>.

O retardo na identificação e no tratamento da AOS em pacientes com MPS pode precipitar a evolução para insuficiência cardiorrespiratória e levar a óbito precocemente<sup>14</sup>.

Dados da literatura apontam para uma prevalência estimada de AOS em MPS em geral, no mínimo, em torno de 40%, número esse pelo menos quatro vezes maior do que o da população em geral<sup>15</sup>. Não há dados disponíveis sobre os transtornos do sono avaliados por polissonografia (PSG) exclusivamente em MPS VI.

O presente estudo objetiva avaliar a presença de alterações da ventilação e da macroestrutura do sono em pacientes com MPS VI através da realização de PSG diagnóstica de noite inteira para determinar a prevalência de AOS nessa população e sua correlação com achados da história, do exame físico e do ecocardiograma.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo transversal prospectivo com 28 pacientes com MPS VI com idade superior ou igual a quatro anos recrutados em um centro de referência no diagnóstico de MPS de um hospital universitário de atendimento terciário no sul do Brasil (Laboratório Regional de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre). Os participantes encontravam-se em avaliação para determinação do perfil clínico e bioquímico de portadores de MPS VI.

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de MPS VI estabelecido pela redução dos níveis de atividade enzimática da ARSB em leucócitos ou fibroblastos (em relação aos valores normais padronizados no laboratório de referência), com pelo menos outra sulfatase normal para excluir deficiência múltipla de sulfatases e/ou pela elevação de dermatan sulfato na urina e pela apresentação clínica característica. Os critérios de exclusão foram transplante de medula óssea prévio; tratamento prévio ou atual com terapia de reposição enzimática; impossibilidade de obter consentimento informado do paciente ou seu responsável legal prévio a qualquer procedimento relacionado ao estudo; impossibilidade de realização da PSG.

O estudo foi realizado no período de julho a novembro de 2002 após aprovação pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e após a obtenção do Consentimento Livre e Esclarecido do paciente ou seu responsável legal.

### **Coleta de dados**

Os participantes do estudo foram avaliados através de anamnese semi-estruturada abordando dados clínicos, demográficos, antropométricos e de história familiar. As principais manifestações clínicas relacionadas com obstrução da via aérea foram detalhadas. Exame físico formal, com ênfase em achados da cavidade oral e nasal e do tórax foi realizado. Na seqüência, foram feitas coleta de sangue (5ml após 8 horas de jejum) para medida da atividade da ARSB em leucócitos e coleta de urina (a primeira urina do dia) para a medida de GAGs urinários.

Todos os pacientes foram avaliados através da realização de PSG em regime de noite inteira, em sono não induzido, com o paciente em ar ambiente, ventilando espontaneamente. O registro foi obtido no equipamento Neurofax EEG 9100<sup>®</sup>, empresa Nihon-Kohden (Tóquio, Japão), com colocação de eletrodos conforme o sistema 10/20. Seguiu-se a seguinte montagem: C3/A1, C4/A2, O1/A2, O2/A1, eletroculograma direito e esquerdo, eletromiograma mentoniano e tibiais anteriores direito e esquerdo, eletrocardiograma, fluxo aéreo oronasal, dióxido de carbono final exalado (EtCO<sub>2</sub>), saturação periférica da oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>), esforço respiratório torácico e abdominal, sensores de ronco e de posição corporal. Os parâmetros avaliados estão descritos nos resultados. Todos os exames foram avaliados pela mesma médica, especialista em medicina do sono, seguindo a padronização já bem



estabelecida na literatura. Para fins de classificação do transtorno obstrutivo durante o sono, foi utilizado o índice de apnéia hipopnéia (IAH), que contempla a soma do número de apnéias e hipopnéias dividida pelo tempo total de sono (TTS). Valores de IAH iguais ou maiores de 1,5 eventos/hora foram considerados anormais em crianças maiores de 1 ano de idade e adolescentes. IAH entre 1,5 e 5 eventos/hora correspondeu a AOS leve; entre 5,1 e 10, AOS moderada e AOS foi classificada como grave quando IAH maior do que 10 eventos/hora<sup>16-20</sup>.

Contemporaneamente, os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma Doppler transtorácico para avaliar a presença de: valvulopatias, bem como a sua gravidade; alterações no VE, tais como espessamento endocárdico sugestivo de doença de depósito, hipertrofia, disfunção diastólica, insuficiência, entre outras; HP, definida pela estimativa da pressão sistólica (PSAP) >25mmHg e/ou diastólica (PDAP) >10mmHg na artéria pulmonar quando jato de regurgitação tricúspide ou pulmonar presente<sup>21,22</sup>. Os exames foram realizados no equipamento de ultrassom marca ATL (*Advanced Technology Laboratories*) modelo HDI 1000<sup>®</sup> (Washington, EUA).

### **Análise estatística**

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média  $\pm$  desvio-padrão (DP), acrescida da mediana se a variável não apresentasse distribuição normal. As variáveis categóricas foram expressas como número total (proporções). Na comparação das variáveis quantitativas entre dois grupos (grupo com e grupo sem AOS; grupo com e grupo sem HP) foi usado o teste *t* para amostras independentes para comparar as variáveis com distribuição normal ou o

teste U de Mann-Whitney para as variáveis sem distribuição normal. Para comparar proporções, foi utilizado o teste do Qui-quadrado (com correção de continuidade, quando indicado) ou o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 0,05 e todos os testes utilizados foram bicaudais. Todas as variáveis com  $p < 0,1$  foram selecionadas e avaliadas através de regressão binária logística para determinar qual a variável mais importante em prever os desfechos em estudo. As análises foram realizadas no programa *Statistical Package for Social Sciences* (versão 12.0 SPSS Inc., Chicago, IL).

## RESULTADOS

### Características da amostra

Foram estudados 28 pacientes com MPS VI conforme os critérios de inclusão. As principais características da amostra estão demonstradas na Tabela 1. Os 28 pacientes eram oriundos de 26 famílias, uma vez que havia dois pares de irmãos na casuística. Dezenove pacientes (68%) possuíam irmãos, sendo que 8 deles eram afetados. Sete (25%) participantes relataram consangüinidade parental.

### Avaliação clínica

Os sintomas mais freqüentes encontrados durante o sono foram ronco em 27 (96,4%) pacientes e apnéias observadas em 17 (60,7%) pacientes. Vinte e dois pacientes (78,6%) apresentavam macroglossia e 23 (82,1%) apresentavam deformidade torácica tipo *pectus carinatum* ao exame físico. Aumento de tonsilas palatinas foi observado em apenas 14,3% da amostra. Contudo, em um número

significativo de pacientes não foi possível visualizar as tonsilas, devido principalmente à presença de macroglossia. Rinorréia e/ou obstrução nasal foi descrita por 19/27 (70,4%) participantes. O uso de corticóide nasal foi observado em apenas um paciente da casuística. História de infecção de VAS foi relatada por 24 (85,7%) pacientes, sendo considerada uma história positiva o relato de pelo menos um episódio de otite, sinusite e/ou tonsilite no passado. Adenotonsilectomia e adenoidectomia isoladamente foram realizadas previamente em 3 (10,71%) e em 6 (21,42%) pacientes respectivamente. Apenas um paciente apresentava traqueostomia no momento da avaliação. As medidas de peso e altura foram comparadas com os valores esperados no percentil 5 da curva usada como padrão do *National Center of Health Statistics percentiles*<sup>23</sup>. Os resultados estão demonstrados nas Figuras 1 e 2. A média de atividade da ARSB em leucócitos foi de  $5,43 \pm 3,08$  mmoles/h/mg proteína (mediana 6) (valores de referência: 72 a 176 mmoles/h/mg proteína). A média de vezes acima do máximo para a idade de excreção urinária de GAGs foi de 7,9 vezes (variação de 7-15, mediana de 7,7 e DP de 1).

### **Resultados polissonográficos**

Todos os 28 pacientes selecionados para o estudo e avaliados clinicamente realizaram PSG de noite inteira. Um paciente apresentava traqueostomia com presença de secreção persistente e abundante não sendo viável a aferição do fluxo aéreo e do EtCO<sub>2</sub>. Dessa forma, não foi possível determinar o IAH e esse paciente não foi considerado para fins de análises envolvendo os dados polissonográficos relativos à obstrução da VA. Outro paciente, que já tinha o diagnóstico prévio de

AOS e fazia uso de aparelho de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) há 5 anos, realizou estudo combinado (*split night test*). Como o paciente permaneceu em ventilação espontânea na maior parte do registro, sendo o CPAP utilizado apenas no 1/3 final do exame, foi possível utilizar e considerar como representativos de uma noite de sono sem suporte ventilatório os parâmetros respiratórios (IAH e SpO<sub>2</sub>) apenas da etapa basal (pré CPAP).

De acordo com o acompanhante do paciente (pais ou outro responsável), a impressão sobre a noite de sono do estudo foi: muito pior ou pior do que a média no domicílio em 29,6% (8/27), comparável com a média no domicílio em 63% (17/27) e melhor do que a média no domicílio em 7,4% (2/27) dos casos.

Ronco e respiração paradoxal durante o exame foram detectados em 25 e 26 casos respectivamente.

Vinte e três dos 27 pacientes da amostra (85,1%) preencheram critérios para o diagnóstico de AOS.

A média do número de apnéias obstrutivas foi de  $81,85 \pm 130$  (variação 0 - 541; mediana 34), de apnéias centrais  $0,78 \pm 1,4$  (variação 0 - 5), de apnéias mistas  $0,93 \pm 1,4$  (variação 0 - 5), de hipopnéias centrais  $0,07 \pm 0,4$  (variação 0 - 2) e de hipopnéias obstrutivas  $18,3 \pm 22,7$  (variação 0 - 111; mediana 10).

Os resultados detalhados da PSG encontram-se na Tabela 2.

### **Achados ecocardiográficos**

Todos os pacientes realizaram ecocardiograma Doppler transtorácico. Valvulopatia de qualquer natureza foi identificada em todos os pacientes da amostra.

A mais freqüente foi regurgitação mitral em 26 (92,8%) pacientes seguida pela regurgitação tricúspide em 15 (53,5%) pacientes. Valvulopatia considerada moderada ou grave foi evidenciada em 15 pacientes. Quatorze (50%) pacientes apresentavam HP. Não foi possível estimar a PSAP em todos os pacientes, já que em muitos pacientes a regurgitação tricúspide não estava presente. Em alguns casos, foi possível estimar apenas a PDAP, quando era evidenciada regurgitação pulmonar. A média da PSAP na amostra foi de  $30,08 \pm 10,19$  mmHg (19/28) e da PDAP foi de  $13,44 \pm 4,23$  mmHg (5/28). Dados ecocardiográficos detalhados encontram-se listados na Tabela 3.

### **Associações entre o quadro clínico e laboratorial e os parâmetros respiratórios da PSG e a presença de HP**

A idade do início dos sintomas (tempo de doença clinicamente detectável) e do diagnóstico de MPS, bem como as manifestações clínicas sugestivas de alterações respiratórias durante o sono não apresentaram correlação significativa com o IAH, o nadir e a média da SpO<sub>2</sub> e o pico de EtCO<sub>2</sub>. Também não foi encontrada associação dos níveis de GAGs urinários e da atividade da ARSB nos leucócitos com o diagnóstico de AOS ou a sua gravidade e com a presença de HP na amostra.

Doze dos quatorze (85,7%) pacientes com HP apresentavam AOS moderada a grave. Contudo, não foi evidenciada associação entre a presença de AOS e de HP. Foi observada associação positiva entre a média e o nadir da SpO<sub>2</sub> mais baixos e a presença de HP. No grupo com HP, a média e o nadir da SpO<sub>2</sub> foi de  $91,2 \pm 6,4$  e  $75,4 \pm 10,9\%$  respectivamente, enquanto que nos pacientes sem critérios para o diagnóstico de HP os valores de média e nadir da SpO<sub>2</sub> foram  $95,3 \pm 1,8$  e  $85,2 \pm$

6,1 respectivamente ( $p=0,037$  para média e  $p=0,007$  para nadir da  $SpO_2$ ). Foi realizada uma regressão binária logística (*método Forward Stepwise-conditional*) utilizando-se as variáveis com  $p<0,1$  controladas por sexo e idade. A presença de apnéias observadas durante o sono foi a variável mais importante em predizer HP nessa amostra ( $p=0,016$ ; OR 9,9; IC 1,5 a 63,7).

## DISCUSSÃO

A prevalência de AOS neste estudo foi de 85%. Tal taxa é bastante elevada e comparável com a descrita por Leighton et al. (2001)<sup>9</sup> (89%). Eles avaliaram, através de um estudo transversal, 26 crianças não tratadas com MPS. Contudo, vários tipos de MPS com uma ampla faixa etária (de 3 meses a 18 anos e 4 meses) compunham a amostra. Foi desenvolvido um escore, baseado em critérios de história clínica e de PSG, para tentar determinar objetivamente a gravidade da AOS. AOS estava presente em 24 dos 26 pacientes, apresentando maior gravidade nos pacientes com MPS tipo IH, seguida pelos tipos IHS e II, tipos esses que reconhecidamente apresentam manifestações mais precoces e pronunciadas da doença. Apenas 2 pacientes da amostra eram portadores de MPS VI e esses apresentaram avaliação dentro da normalidade, sem evidência de AOS. Semenza et al. (1988)<sup>12</sup> descreveram 21 pacientes com MPS. Desses, 12 apresentavam sintomas sugestivos de apnéia do sono e 89% dos 9 que realizaram PSG tiveram AOS comprovada. O presente trabalho é o primeiro estudo que avaliou o sono através de avaliação clínica e polissonográfica exclusivamente em portadores de MPS VI. Diferentemente de estudos prévios, todos os pacientes da amostra foram submetidos à PSG, que é

o principal exame para estabelecer o diagnóstico e quantificar a gravidade do transtorno respiratório durante o sono.

A maioria dos estudos apresenta amostras heterogêneas contemplando vários tipos de MPS e, conseqüentemente, com um subgrupo reduzido de pacientes com MPS VI. As mucopolissacaridoses dividem características em comum, contudo apresentam algumas peculiaridades significativas que podem influenciar nos resultados finais encontrados. Por exemplo, na síndrome de Sanfilippo (MPS III), em que há acúmulo de GAGs no SNC com manifestações somáticas mais leves, ocorre neurodegeneração com freqüente acometimento do sono e distúrbio de comportamento. Entretanto, as alterações identificadas são do tipo dificuldade para adormecer, acordares freqüentes durante a noite, despertar precoce, movimentação corporal intensa podendo ocasionar comportamento que ofereça risco de trauma ao próprio paciente, entre outras e não de etiologia obstrutiva como identificada na MPS VI<sup>24</sup>.

Os pacientes com MPS VI possuem um espectro de doença caracterizado por um padrão mais homogêneo, com mínimo ou nenhum comprometimento central. Dessa forma, esse grupo possui uma doença cujo principal mecanismo fisiopatológico da alteração respiratória durante o sono é obstrutivo. Distinto de outros tipos de MPS, em que a causa do transtorno respiratório pode ser multifatorial<sup>24</sup>. Alguns estudos, contemplando pacientes com outros tipos de MPS, têm demonstrado a presença de apnéias e hipopnéias centrais, sobretudo naqueles indivíduos com reconhecido comprometimento neurológico. Postula-se que tal alteração seja decorrente do depósito de GAGs em vértebras e leptomeninges com resultante compressão medular cervical<sup>15,25</sup>. Outro aspecto interessante no grupo

estudado é a possibilidade de avaliar dados referentes à macroestrutura do sono sem a potencial influência do dano central ocasionado pela doença de base.

As alterações durante o sono encontradas em pacientes com MPS VI neste estudo foram exclusivamente de natureza obstrutiva. Não foram detectados outros tipos de alteração ventilatória, tal como hipoventilação alveolar. Além da elevada prevalência observada nesse grupo, chama a atenção que mais da metade dos casos de AOS identificados eram graves de acordo com critérios polissonográficos. Deve-se considerar ainda que o reduzido percentual de sono REM, período com maior probabilidade de ocorrer eventos obstrutivos devido à perda do tônus fisiológico da musculatura da VAS, na totalidade da amostra pode ter corroborado para subestimar a gravidade do quadro respiratório.

Os sintomas durante o sono e os achados do exame físico não apresentaram associação com o resultado da PSG, comprovando nessa amostra o que já foi demonstrado em estudos prévios<sup>26</sup>. Realmente a variabilidade na definição dos sintomas e até mesmo a subjetividade na quantificação da gravidade da sintomatologia tornam esses dados insuficientes para um rastreamento seguro da doença nesta população.

No presente estudo, foi demonstrado que o grupo que apresentava HP possuía uma menor média e nadir da SpO<sub>2</sub>. Esse dado pode potencialmente demonstrar a contribuição adicional da dessaturação no desenvolvimento de HP. Já está bem estabelecido o mecanismo fisiopatológico envolvendo a vasoconstrição hipóxica<sup>27</sup>. Todavia, convém ressaltar que a gênese da HP nos portadores de MPS é provavelmente multifatorial, não sendo essa a única variável determinante do desenvolvimento da HP. As manifestações cardíacas primárias da doença de



depósito, como o acometimento valvular e do endocárdio e do miocárdio, têm também papel importante na determinação da HP. A presença de valvulopatia mitral principalmente pode determinar um aumento de pressão no átrio esquerdo e no leito venoso capilar pulmonar, justificando por si só a existência de hipertensão venosa pulmonar. Baseado nos achados desta amostra, sugerimos que o nível de hipoxemia deva talvez ser valorizado adicionalmente ao IAH e ser considerado parâmetro importante na determinação da gravidade do transtorno respiratório durante o sono e da necessidade de implementação do tratamento nesta população, visto a sua potencial associação com o desenvolvimento de HP. Infelizmente, não dispúnhamos do tempo total de sono com  $SpO_2 < 90\%$  em todos os pacientes por limitação do *software*, impossibilitando estabelecer essa associação. Ademais, por tratar-se de um estudo transversal, este trabalho aponta apenas para as associações, sem, contudo, ser possível estabelecer uma relação direta de causa e efeito entre a presença de HP e o nível de dessaturação. Das variáveis avaliadas, a presença de apnéias observadas demonstrou ser a melhor preditora de HP. Talvez o reduzido número de exames polissonográficos normais e a grande variabilidade do IAH com baixo ponto de corte para normalidade, possam explicar a detecção de associação de apnéias presenciadas com HP e não com AOS. Estudos adicionais são necessários para melhor entendimento desse achado.

Tem sido buscada na literatura a existência de correlação de GAGs na urina com desfecho clínico. Karageorgos et al. (2007)<sup>28</sup> sugeriram a existência de uma correlação entre certos genótipos e os níveis de GAGs na urina e que esses poderiam ser usados para prever resultado clínico. Entretanto, não encontramos associação dos níveis de GAGs na urina e da atividade da ARSB com a ocorrência de AOS ou a sua gravidade, bem como com a presença de HP na nossa amostra.

Quanto a possíveis limitações do presente estudo, cabe mencionar a possibilidade da existência de um potencial viés de seleção da amostra, uma vez que os participantes foram captados de um grupo que seria candidato a TRE. Esses pacientes poderiam constituir um grupo de pacientes mais graves e com doença mais avançada. De fato, Azevedo et al. (2004)<sup>5</sup> estudando o perfil clínico e bioquímico da presente amostra, concluíram que esses pacientes tinham o diagnóstico mais tardio e que apresentavam uma frequência mais elevada de alterações cardiológicas do que a descrita na literatura previamente. Deve-se considerar também, embora seja um estudo transversal prospectivo, a imprecisão da informação parental ou a não obtenção de dados relativos a todas as variáveis em alguns casos. A análise e a discussão dos dados devem levar em conta essa limitação sendo, muitas vezes, necessário trabalhar com a informação disponível e não com a ideal. Tal fato pode hipoteticamente ter prejudicado a demonstração de potenciais associações. Outra limitação do trabalho foi a existência de apenas 4 pacientes com estudos polissonográficos normais, restringindo a comparação entre os grupos e a identificação de possíveis fatores predisponentes de AOS nesta população.

Concluindo, a obstrução da VAS durante o sono é um importante problema em pacientes com MPS VI. Destaca-se a necessidade de alta suspeição clínica e avaliação precoce da presença de distúrbios respiratórios durante o sono nessa população. A avaliação clínica é insuficiente, sendo sugerida a realização de PSG de rotina tão logo o diagnóstico da doença seja estabelecido, independente da presença de sintomas de obstrução, dada a alta prevalência de AOS em MPS VI e a sua reconhecida morbimortalidade. Além do IAH, os dados de oximetria devem ser valorizados, tendo em vista a demonstração da sua associação com HP. A presença

de apnéias observadas durante o sono foi a variável mais importante para predizer HP.

Estudos adicionais com delineamento específico e maior tamanho amostral são necessários a fim de determinar o impacto do tratamento específico da doença de base, como a terapia de reposição enzimática ou o transplante de medula óssea, na evolução dos transtornos respiratórios do sono nesses indivíduos.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem a Sra. Iara Regina Borges Kersten pela assistência técnica, a BioMarin Pharm Inc. e à Rede MPS Brasil pelo apoio ao projeto.

## REFERÊNCIAS

1. Herrick IA, Rhine EJ. The mucopolysaccharidoses and anesthesia: a report of clinical experience. *Can J Anaesth* 1988;35:67-73.
2. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Technical report: Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405-18.
3. Steven Sims H, Kempiners JJ. Special airway concerns in patients with mucopolysaccharidoses. *Respir Med* 2007;101:1779-82.
4. Nargoizian C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. *Pediatric Anesth* 2004;14:53-9.
5. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66:208-13.
6. Arens R, McDonough JM, Costarino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G, Schwab RJ, Pack AI. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 698-703.
7. Walker RWM, Allen DL, Rothera MR. A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidoses using the laryngeal mask airway. *Paediatr Anaesth* 1997;7:421-6.
8. Walker RW, Colovic V, Robinson DN, Dearlove OR. Postobstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003;13:441-7.
9. Leighton SEJ, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58:127-38.
10. Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. CT evaluation. *Acta Radiol* 2002;43:40-3.
11. Allen JL. Treatment of respiratory system (not just lung!) abnormalities in Mucopolysaccharidosis I. *J Pediatr* 2004;144:561-2.
12. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:209-19.
13. Perks WH, Cooper RA, Bradbury S, Horrocks S, Baldnock N, Allen A, et al. Sleep apnoea in Scheie's syndrome. *Thorax* 1980;35:85-91.
14. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:589-95.

15. Orliaguet O, Pépin JL, Veale D, Kelkel E, Pinel N, Lévy P. Hunter's syndrome and associated sleep apnoea cured by CPAP and surgery. *Eur Respir J* 1999;13: 1195-7.
16. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:866-78.
17. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System of Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles: Brain Research Institute; 1968.
18. Marcus CL, Omlin KJ, Basinski DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146 (5 Pt 1):1235-9.
19. Cardiorespiratory sleep studies in children: establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;160:1381-7..
20. Witmans MB, Keens TG, Davidson Ward SL, Marcus CL. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 1540.
21. Miman MC, Kirazli T, Ozyurek R. Doppler echocardiography in adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;54:21-6.
22. Naigoblu B, Deveci S, Duman D, Kaya S, Toros S, Kinis V, Sürmeli M, Deveci I, Gokceer T. Effect of upper airway obstruction on pulmonary arterial pressure in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1425-9.
23. Hamil PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center of Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979;32:607-29.
24. Fraser J, Wraith JE, Delatycki MB. Sleep disturbance in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a survey of managing clinicians. *Clin Genet* 2002; 62:418-21.
25. Ginzburg AS, Onal E, Aronson RM, Schild JA, Mafee MF, Lopata M. Successful use of nasal-CPAP for obstructive sleep apnea in Hunter syndrome with diffuse airway involvement. *Chest* 1990;97:1496-8.
26. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:242-52.
27. Pak O, Aldashev A, Welsh D, Peacock A. The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature. *Eur Respir J* 2007;30:364-72.
28. Karageorgos L, Brooks D, Pollard A, Melville EL, Hein LK, Clements PR. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat* 2007;28:897-903.

**Tabela 1 - Características gerais da amostra**

<b>Variáveis</b>	<b>Valores</b>
Sexo masculino, n (%)	14 (50%)
Idade (média ± DP)	
Meses	98,5 ± 36,8
Anos e meses	8a e 2,5m
Variação (meses)	48 - 186
Idade do início dos sintomas (proporção - %)	
<6 meses	12/25 (48%)
6-12 meses	4/25 (16%)
12-18 meses	3/25 (12%)
18-24 meses	2/25 (8%)
24-36 meses	1/25 (4%)
>36 meses	3/25 (12%)
Idade no diagnóstico de MPS VI (média ± DP)	
Meses	48,4 ± 26,2
Anos e meses	4a e 4m
Variação (meses)	15 - 109
Etnia (referida pelo paciente) (n -%)	
Branco	15 (53,6%)
Negro	1 (3,6%)
Mulato	9 (32,1%)
Índio	2 (7,1%)
Hispanico	1 (3,6%)
Nacionalidade (n -%)	
Brasileira	26 (92,9%)
Chilena	2 (7,1%)
Procedência - região do Brasil (n - pacientes)	
Norte	4
Nordeste	4
Centro-oeste	2
Sudeste	14
Sul	2

**Tabela 2 - Parâmetros polissonográficos**

<b>Variável</b>	<b>Resultado (média ± DP) (mediana)</b>
Tempo total de sono (minutos)	345,38 ± 52,07
Tempo total de registro (minutos)	435,29 ± 39,89
Eficiência do sono (%)	80 ± 12,40
Latência para iniciar o sono (min)	28,23 ± 27,33 (25,5)
Latência para sono REM (min)	172,39 ± 93,54 (141)
% sono REM / TTS	13,87 ± 6,84
% sono 3 + 4	26,94 ± 8,68
Microdespertares (nº)	89,79 ± 55,65 (70)
Microdespertares precedidos por eventos respiratórios (nº)	43,67 ± 51,70 (26)
Acordares (nº)	6,11 ± 2,74
Acordares precedidos por eventos respiratórios (nº)	1,17 ± 1,58
<b>Informações respiratórias durante o sono</b>	
Média da SpO <sub>2</sub> (%)	93,25 ± 5,06
Nadir da SpO <sub>2</sub> (%)	80,29 ± 10,01
Média da EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	37,71 ± 4,49
Pico de EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	44,21 ± 6,01
IAH (eventos/hora)	19,84 ± 26,25 (10,8)
Resultado da PSG (nº de casos - %)	Normal – 4 (14,8%) AOS leve – 4 (14,8%) AOS moderada – 5 (18,5%) AOS grave – 14 (51,9%)

Tabela 3 - Achados ecocardiográficos

<b>Alteração</b>	<b>Nº ocorrências (% na amostra)</b>
Regurgitação mitral	26 (92,8%)
Leve	16
Moderada	9
Grave	1
Regurgitação tricúspide	15 (53,5%)
Leve	14
Moderada	1
Grave	0
Regurgitação aórtica	12 (42,8%)
Leve	9
Moderada	3
Grave	0
Regurgitação pulmonar	3 (1,07%)
Leve	3
Moderada	0
Grave	0
Estenose mitral	2 (7,1%)
Leve	1
Moderada	1
Grave	0
Estenose aórtica	1 (3,5%)
Leve	1
Moderada	0
Grave	0
Estenose tricúspide	0
Estenose pulmonar	0
Hipertrofia de VE	13 (46,4%)
Disfunção diastólica VE	10 (35,7%)
Dilatação VE	5 (17,8%)
PSAP (em mmHg)	
Com HP (média ± DP)	35 ± 5,6 (12 – 42,86%)
Sem HP (média ± DP)	21,64 ± 1,31 (7 - 25%)
PDAP (em mmHg)	
Com HP (média ± DP)	15,35 ± 1,53 (4 -14,28%)
Sem HP (média)	5,8 (1 – 3,57%)



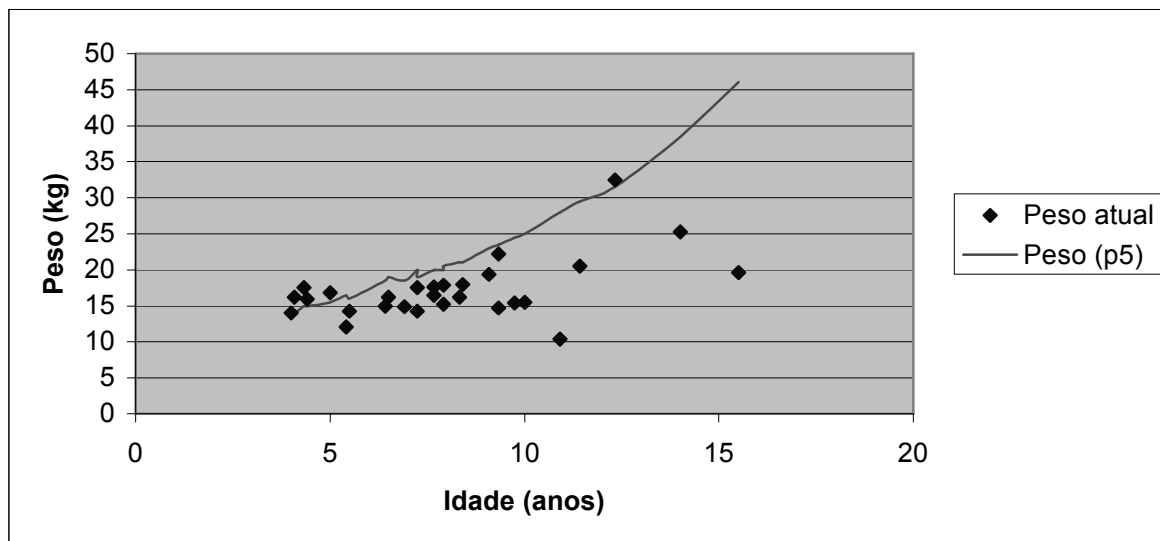


Figura 1 - Comparação entre o peso no momento da avaliação e o peso correspondente ao percentil 5 para a idade

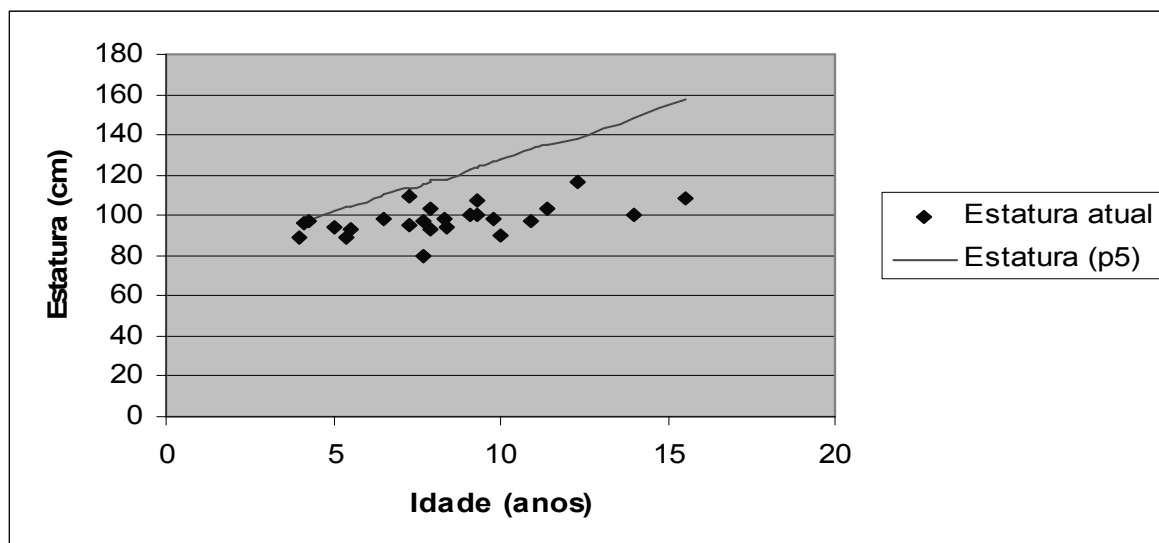


Figura 2 - Comparação entre a estatura no momento da avaliação e a estatura correspondente ao percentil 5 para a idade

---

**8 PAPER – SLEEP EVALUATION IN PATIENTS WITH  
MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VI**

---

## **SLEEP EVALUATION IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VI**

**Ângela Beatriz John<sup>(1)</sup>, Simone Chaves Fagundes<sup>(1)</sup>, Ida Vanessa Doederlein  
Schwartz<sup>(2)</sup>, Ana Cecília Medeiros Mano Azevedo<sup>(2)</sup>, Patrícia Martins Moura  
Barrios<sup>(3)</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>(1,4)</sup>, Sérgio Saldanha Menna Barreto<sup>(1,4)</sup>,  
Roberto Giugliani<sup>(2,4)</sup>**

<sup>(1)</sup> Sleep Disorders Center - Pulmonary Section, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,  
Porto Alegre, Brazil

<sup>(2)</sup> Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre,  
Brazil

<sup>(3)</sup> Cardiology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

<sup>(4)</sup> School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre,  
Brazil

### **Address for correspondence**

Ângela Beatriz John, MD, Sleep Disorders Center - Pulmonary Section.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350, room 2050

90035-003, Porto Alegre - RS Brazil

Telephone: 51 3359 8683; Fax: 51 3359 8183

E-mail: [angelajohn@terra.com.br](mailto:angelajohn@terra.com.br)

## ABSTRACT

**Background:** Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) is a genetically inherited lysosomal storage disease that affects an enzyme responsible for the degradation of glycosaminoglycans (GAGs). Partially degraded GAGs accumulate in several tissues, such as the upper airways (UA), which leads to the development of obstructive sleep apnea (OSA) in this population.

**Objective:** To determine the prevalence of OSA in a group of South American patients with MPS VI who did not undergo any previous or current enzyme replacement therapy (ERT) or bone marrow transplant (BMT); to determine the associations of OSA with clinical and echocardiographic findings.

**Methods:** Inclusion criteria were age 4 years or older and biochemical confirmation of disease: reduced levels of arylsulfatase B activity, increased levels of GAGs in urine, and normal activity of at least one other sulfatase. Twenty eight patients were examined, and data about clinical history, physical examination, transthoracic Doppler echocardiogram, and overnight polysomnography (PSG) were collected.

**Results:** Of the 28 study participants, 14 were boys (50%); mean age at evaluation was 98.5 months (8 years and 2,5 months), and mean age at MPS VI diagnosis was 48.4 months (4 years and 4 months). Symptoms started before 36 months of age in 88% of the participants. The most frequent clinical signs during sleep were snoring and witnessed apnea. Physical examination revealed that 78.6% had macroglossia, and 82.1%, pectus carinatum. Three patients (10.71%) had already undergone adenotonsillectomy, and 6 (21.42%), isolated adenoidectomy.

Polysomnography results showed that 23 of 27 patients (85.1%) had OSA; the disorder was mild in 4, moderate in 5, and severe in 14 patients. Mean apnea-hypopnea index (AHI) was  $19.84 \pm 26.25$  events/hour (median: 10.8); oxygen saturation ( $SpO_2$ ),  $93.25 \pm 5.06\%$ ,  $SpO_2$  nadir  $80.29 \pm 10.01\%$ , and peak end-tidal carbon dioxide value ( $EtCO_2$ ),  $44.21 \pm 6.01$  mmHg. Central apneas occurred rarely. Echocardiograms showed evidence of pulmonary hypertension (PH) in 14 (50%) study participants. Lower  $SpO_2$  means and nadir were positively associated with PH. In the group of patients with PH,  $SpO_2$  mean and nadir were  $91.2 \pm 6.4\%$  and  $75.4 \pm 10.9\%$ ; in the group without PH,  $95.3 \pm 1.8\%$  and  $85.2 \pm 6.1\%$  ( $p=0.037$  for mean;  $p=0.007$  for nadir). Witnessed apnea during the sleep was the most important predictor of PH in this sample ( $p=0.016$ ; OR 9.9; CI 1.5 to 63.7). Clinical signs suggestive of respiratory abnormalities during sleep were not significantly correlated with the results of PSG, AHI,  $SpO_2$  means and nadir, or peak  $EtCO_2$ . There was no significant correlation between GAGs in urine or enzyme activity and polysomnography or echocardiogram results.

**Conclusions:** The prevalence of OSA in MPS VI patients was high, and the level of desaturation was positively correlated with PH. Witnessed apnea during the sleep was the most important variable to predict PH. Symptoms during sleep were not associated with PSG findings, which suggests that this population should undergo routine PSG even before symptoms of airway obstruction are noticed during sleep.

**Key words:** mucopolysaccharidosis; Maroteaux-Lamy; sleep apnea

## INTRODUCTION

Mucopolysaccharidoses are a group of rare autosomal recessive lysosomal storage diseases. A genetically-transmitted enzyme defect is the cause of accumulation of cell rests in lysosomes<sup>2</sup>. Due to an enzymatic deficiency, mucopolysaccharide degradation is ineffective and results in the accumulation of incompletely catabolized substances, called glycosaminoglycans (GAGs), in connective tissues. Eleven types of enzyme deficiencies produce 7 mucopolysaccharidosis (MPS) phenotypes; some subtypes have also been identified<sup>3</sup>.

Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI), or Maroteaux-Lamy syndrome, is characterized by a deficiency of N-acetyl-galactosamine 4-sulfatase, also called arylsulfatase B (ARSB), which is involved in the catabolism of dermatan sulfate and chondroitin sulfate glycosaminoglycans. The storage of partially degraded GAGs is progressive and occurs in several connective tissues, such as airways. Airway abnormalities have been pointed out as one of the main causes of morbidity and mortality among patients with mucopolysaccharidosis (MPS)<sup>4, 5</sup>.

Airway obstruction during sleep is an important problem among this population. Infiltration by stored GAGs leads to macroglossia, thickening and redundancy of soft parts of the oropharynx, enlargement of palatine and pharyngeal tonsils, and reduction of nasal patency due to chronic rhinitis and recurrent viscous nasal secretion. Such changes, together with craniofacial anomalies, may affect size, shape and collapsibility of upper airways (UAW), which may lead to progressive obstruction<sup>4,6-8</sup>. Lower airway abnormalities, such as tracheal and bronchial narrowing and tracheobronchomalacia, may also be present<sup>2,3,9,10</sup>. Moreover, extra-thoracic factors may also play an important role in airway obstruction. Hepatomegaly,

splenomegaly, kyphoscoliosis, and marked lumbar lordosis, associated with a small and narrow thorax, may limit diaphragmatic excursion<sup>9, 11</sup>.

The pathogenesis of obstructive sleep apnea (OSA) involves the anatomic narrowing of UA and dynamic changes that occur during sleep in association with muscle relaxation, increased air flow resistance and greater chances of obstruction of an already narrowed airway. Usual findings in this population are mouth breathing, snoring, apnea and non-restorative sleep. Excessive daytime sleepiness, physical development delays and arterial hypertension may also be present. Learning and behavioral difficulties, such as hyperactivity, may be secondary to sleep fragmentation. Chronic hypoxemia may result in polycythemia, pulmonary hypertension and cor pulmonale<sup>2,9,12,13</sup>.

Delays in OSA diagnosis and treatment in patients of MPS may trigger the development of cardiac and respiratory insufficiency and lead to an early death<sup>14</sup>.

The estimated prevalence of OSA in patients with MPS is at least 40%, which is four times greater than the rate for the population in general<sup>15</sup>. No studies to date evaluated sleep disorders using polysomnography (PSG) alone in cases of MPS VI.

This study evaluated ventilatory changes and sleep parameters in a group of patients with MPS VI using diagnostic overnight PSG to determine the prevalence of OSA and its correlation with clinical history, physical examination, and echocardiography findings.



## **METHODS**

This prospective cross-sectional study enrolled 28 patients with MPS, aged 4 years or older, recruited in a reference center for the diagnosis of MPS of a tertiary university hospital in southern Brazil (Regional Laboratory for Innate Metabolism Errors of the Medical Genetics Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil). Participants were undergoing evaluations to determine clinical and biochemical profiles of patients with MPS VI.

Patients were included in the study if they had a diagnosis of MPS VI confirmed by reduced ARSB enzyme activity in leukocytes or fibroblasts in relation to normal values according to the reference laboratory values, and at least one other normal sulfatase, to rule out multiple sulfatase deficiencies, or by the increase of dermatan sulfate in urine and characteristic clinical presentation. Exclusion criteria were: previous bone marrow transplant; previous or current enzyme replacement therapy; no informed consent from patient or guardian for any study procedure; or no clinical conditions to be submitted to sleep study.

The study was conducted from July to November 2002 after approval by the ethics committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Written informed consent was obtained from patients, their parents or guardians.

### **Data collection**

A semi-structured interview was used to collect clinical, demographic, anthropometric and family data. Clinical signs and symptoms associated with airway obstruction were described in detail. Physical examination focused on oral and nasal

cavity and thorax. After that, blood samples (5 ml after 8 hours fasting) were collected to measure ARSB activity in leukocytes, and urine (first urine in the morning), to measure level of GAGs in urine.

All patients underwent overnight PSG according to the following parameters: non-induced sleep, room air breathing, and spontaneous ventilation. Recordings were made with a Neurofax EEG 9100 unit (Nihon-Kohden - Tokyo, Japan), and electrodes were placed according the 10/20 system. The following system of electrode placement was used: C3/A1, C4/A2, O1/A2, O2/A1, bilateral electrooculogram, submental and bilateral anterior tibial electromyograms, oral and nasal air flow, end-tidal carbon dioxide (EtCO<sub>2</sub>), pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>), thoracic and abdominal respiratory effort, snoring and body position sensors. Parameters evaluated are described in the Results Section. All tests were evaluated by the same physician, a specialist in sleep medicine, according to standards defined in the literature. The apnea-hypopnea index (AHI), used to classify sleep obstructive disorders, was the sum of apneas and hypopneas divided by total sleep time (TST). AHI values equal to or greater than 1.5 events/hour were classified as abnormal in children older than 1 year of age and teenagers; AHI between 1.5 and 5 events/hour indicated mild OSA; between 5.1 and 10, moderate OSA; and greater than 10, severe OSA<sup>16-20</sup>.

Patients concurrently underwent transthoracic Doppler echocardiogram to evaluate: valve diseases and their severity; changes in LV, such as endocardial thickening suggestive of storage disease, hypertrophy, diastolic disorder, or insufficiency. Pulmonary hypertension was defined according to estimated systolic pressure (SBP) > 25 mmHg, or diastolic blood pressure (DBP) > 10 mmHg in the pulmonary artery when tricuspid or pulmonary valve regurgitation was present<sup>21, 22</sup>.

Exams were performed using an ATL HDI 1000<sup>®</sup> ultrasound unit (Advanced Technologies Laboratories - Washington, USA).

### **Statistical analysis**

Normally distributed continuous variables were described as mean  $\pm$  standard deviation (SD), and also as median if not normally distributed. Categorical variables were described as total number (proportions). A *t* test for independent samples was used for normally distributed variables, and the Mann-Whitney test, for non-normal variables in the comparison of quantitative variables between two groups: groups with and without OSA; groups with and without PH. The chi-square test (and continuity correction when necessary) or the Fisher exact test was used to compare proportions. The level of significance was set at 0.05, and all tests were two tailed. All variables that reached  $p < 0.1$  were selected and evaluated using logistic binary regression to determine the most important factor in predicting the outcomes under study. The Statistical Package for Social Sciences 12.2 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for analyses.

## **RESULTS**

### **Sample characteristics**

Twenty-eight patients were selected according to inclusion criteria. Main sample characteristics are shown in Table 1. The twenty-eight patients belonged to 26 families as there were two pairs of siblings in the sample. Nineteen patients (68%)

had siblings, and 8 of them also had the disease. Parental consanguinity was reported for 7 (25%) participants.

### **Clinical evaluation**

The most frequent symptoms during sleep were snoring, in 27 (96.4%) of the patients, and witnessed apnea, in 17 (60.7%). Twenty-two patients (78.6%) had macroglossia, and 82.1%, pectus carinatum. Increase of palatine tonsils was observed in only 14.3% of the sample. However, the tonsils could not be visualized in a significant number of patients, mainly due to macroglossia. Rhinorrhea, nasal obstruction, or both were reported for 19 (70.4%) of the 27 patients. The use of nasal corticoids was reported for only one patient. History of UA infection was positive for 24 (85.7%) of the patients; history was classified as positive when patient had at least one past episode of otitis, sinusitis, tonsillitis, or any combination of these events. Three (10.71%) and 6 (21.42%) patients had undergone adenotonsillectomy and isolated adenoidectomy. Only one patient had undergone tracheostomy at initial evaluation. Height and weight were compared with expected values at the curve for the 5th percentile of values used as references by the National Center of Health Statistics<sup>23</sup>. Results are shown in Figures 1 and 2. Mean ARSB activity in leukocytes was  $5.43 \pm 3.08$  mmols/h/mg protein (median: 6) (reference values: 72 to 176 mmols/h/mg protein). Mean number of times above maximum value for the age for urine excretion of GAGs was 7.9 (range: 7 to 15; median: 7.7; SD: 1).

## Polysomnography results

All 28 patients selected for the study and evaluated clinically underwent overnight PSG. One patient had a tracheostomy with persistent and abundant secretion, and it was not possible to measure airflow and EtCO<sub>2</sub>. Therefore, AHI was not calculated, and data for this patient were not included in the analysis of polysomnographic findings of airway obstruction. Another patient had a previous diagnosis of OSA and was on continuous positive airway pressure (CPAP) therapy; this patient underwent a split-night test. As this patient remained in spontaneous ventilation most of the time of the test, and as the CPAP device was only used on in the last third of the test time, it was possible to use baseline respiratory parameters (AHI and SpO<sub>2</sub> before CPAP) and enter values as representative of a overnight without ventilation support.

According to patients' parents or guardians, the impression about the night's sleep during the study was: much worse or worse than the average night at home for 29.6% (8/27) of the patients; similar to the average night at home for 63% (17/27), and better than the average night at home for 7.4% (2/27).

Snoring and paradoxical breathing were detected in 25 and 26 cases during the test respectively.

Twenty-three of the 27 patients in the sample (85.1%) met criteria for the diagnosis of OSA.

Mean number of obstructive apneas was  $81.85 \pm 130$  (range: 0 - 541; median: 34), central apneas,  $0.78 \pm 1.4$  (range: 0 – 5), mixed apneas,  $0.93 \pm 1.4$  (range: 0 –

5), central hypopneas,  $0.07 \pm 0.4$  (range: 0 – 2) and obstructive hypopneas,  $18.3 \pm 22.7$  (range: 0 – 111; median: 10).

Detailed PSG findings are shown in Table 2.

### **Echocardiographic findings**

All patients underwent transthoracic Doppler echocardiography. Valve diseases were detected in all patients. The most frequent was mitral regurgitation in 26 (92.8%) patients, followed by tricuspid regurgitation in 15 (53.5%). Moderate or severe valve disease was found in 15 patients. Fourteen (50%) of the patients had PH. It was not possible to calculate SBP for all patients because tricuspid regurgitation data were not present for some of them. In few cases, it was possible to calculate only DBP when pulmonary regurgitation was present. The mean of the SBP in the sample was  $30.08 \pm 10.19$  mmHg (19/28) and of the DBP  $13.44 \pm 4.23$  mmHg (5/28). Detailed echocardiographic results are shown in Table 3.

### **Associations between clinical and laboratorial findings, PSG respiratory parameters, and the presence of PH**

The age at symptoms onset (time of disease clinically significant) besides the age at MPS VI diagnosis and clinical signs suggestive of respiratory abnormalities during sleep were not significantly correlated with the results of AHI, mean and nadir SpO<sub>2</sub>, or peak EtCO<sub>2</sub>. There was no significant correlation between GAGs in urine or enzyme activity and polysomnography or echocardiogram results.

Twelve of the 14 (85.7%) patients with PH had moderate to severe OSA. However, no association was found between the presence of OSA and PH. Lower SpO<sub>2</sub> means and nadir were positively associated with PH. In the group of patients with PH, SpO<sub>2</sub> mean and nadir were 91.2 ± 6.4% and 75.4 ± 10.9%; in the group of patients that did not meet the criteria for the diagnosis of PH, 95.3 ± 1.8% and 85.2 ± 6.1% (p=0.037 for mean and p=0.007 for nadir). Logistic binary regression using the forward stepwise method was conducted using the variables that reached p<0.1 after controlling for sex and age. Witnessed apnea during sleep was the most important predictor of PH in this sample (p=0.016; OR 9.9; CI, 1.5 to 63.7).

## **DISCUSSION**

The prevalence of OSA in this study was 85%. This rate is high and it's similar to that described by Leighton et al. (2001) (89%)<sup>9</sup> who evaluated 26 children with MPS but no treatment in a cross-sectional study. However, their sample had several types of MPS and a wide age range (3 months to 18 years and 4 months). A score was developed based on clinical history and PSG findings to determine OSA severity objectively. OSA was found in 24 of the 26 patients, and was more severe in patients with MPS type IH, followed by types HIS and II, which are well known types in which earlier and more marked signs of the disease are observed. Only 2 patients in the sample had MPS VI, and their evaluation was normal, with no signs of OSA. Semenza et al. (1988)<sup>12</sup> described 21 patients with MPS. Twelve had symptoms suggestive of sleep apnea, and OSA was confirmed for 89% of the 9 that underwent PSG. Our study evaluated sleep using clinical and polysomnography parameters of patients with MPS VI. Differently from previous studies, all patients underwent PSG,

which is the standard test to determine diagnosis and severity of respiratory disorders during sleep.

Most studies to date used heterogeneous samples, with a variety of types of MPS and, consequently, a small group of patients with MPS VI. Although the mucopolysaccharidoses have characteristics in common, they also have peculiarities that may affect final study results. For example, in the case of Sanfilippo syndrome (MPS III), in which GAGs accumulation occurs mainly in central nervous system, with milder somatic signs and symptoms, leading to neural degeneration that is often followed by behavior changes during the sleep. The changes are, for example, difficulties to fall asleep, frequent awakenings during the night, early awakening, and intense body movements that may expose the individual to the risk of trauma; they are not obstructive changes, as detected in cases of MPS VI <sup>24</sup>.

MPS VI follows a more homogeneous pattern, with little or no central involvement. Therefore, this group had a disease with an obstructive physiopathological mechanism of respiratory changes during sleep, differently from other types of MPS, in which the cause of the respiratory disorder may be multifactorial<sup>24</sup>. Some studies with patients with other types of MPS found central apneas and hypopneas, particularly in individuals with known neurological impairment. Such changes are assigned to GAGs storage in vertebra and leptomeninges, which results in cervical compression<sup>15,25</sup>. In the present study, data about sleep events could be evaluated without the potential effect of central damage caused by the baseline disease.

Changes during sleep in patients with MPS VI were only obstructive. No other types of ventilation abnormalities, such as alveolar hypoventilation, were found. In



addition to the high prevalence in this group, over 50% of the cases of OSA were severe according to PSG criteria. The reduced percentage of REM sleep in all patients, when obstructive events are more likely to occur because of the loss of physiologic muscle tonus of UA, may have contributed to the underestimation of severity of respiratory conditions.

Symptoms during sleep and physical examination findings were not associated with PSG results, which confirmed findings reported previously<sup>26</sup>. Therefore, these parameters are not enough for safe screening of the disease in this population because of differences in symptom definitions and even the subjectivity in assessing severity of symptoms.

In our study, the group with PH had lower SpO<sub>2</sub> mean and nadir values, that may indicates desaturation as an additional contribution for the development of PH. The physiopathological mechanism of hypoxic vasoconstriction is well known<sup>27</sup>. However, the genesis of PH in patients with MPS may be multifactorial and not the only important variable in the development of PH. Primary cardiac symptoms of storage diseases, such as valve, endocardium and myocardium diseases, also play an important role in PH. Mitral valve diseases, particulary, may lead to an increase in pressure in the left atrium and pulmonary capillary venous bed, which alone would explain the occurrence of pulmonary venous hypertension. Our study findings suggest that the level of hypoxemia should be taken into consideration together with the AHI for diagnosis purpose; moreover, it is an important parameter to determine severity of sleep respiratory disorders due its potential association with the development of PH. Unfortunately, total sleep time with SpO<sub>2</sub> <90% was not available for all patients due to software limitations, and this association could not be analyzed. In addition, because of its cross-sectional design, this study only

suggested the existence of some associations, but did not establish any direct cause and effect relationship between PH and desaturation. Of the variables under study, the presence of witnessed apnea during the sleep was the best predictor of PH. The small number of normal PSG results and the great variability of AHI with a low cut-off point for normality may explain the fact that witnessed apneas were associated with PH but not with OSA. Additional studies should be conducted to clarify these findings.

Other authors have investigated the correlation between GAGs in urine and clinical outcomes. Karageorgos et al. (2007)<sup>28</sup> found a correlation between some genotypes and the levels of GAGs in urine, and suggested that these levels may be used to predict clinical outcomes. However, the levels of GAGs in urine and ARSB activity were not associated with the occurrence of OSA or its severity in our study, neither with the presence of PH.

One of the limitations of this study is the possible existence of a potential sample selection bias, because all patients were recruited in a group of patients that were candidates for ERT. Those patients may make up a group with more severe and advanced disease. Azevedo et al. (2004)<sup>5</sup> studied the clinical and biochemical profiles of this sample and concluded that the patients had a late diagnosis and a greater frequency of cardiac diseases than those previously described in the literature. Although this was a prospective cross-sectional study, inaccuracy of parental information and the lack of data about all the variables under study in some cases should be taken into consideration. The analysis and discussion of data should take into consideration such limitation; it is often necessary to work with available rather than ideal data. This limitation may explain why this study failed to demonstrate potential associations. Another limitation of this study was the fact that

only 4 patients had normal PSG results, which restricted comparisons between groups and the identification of possible OSA predisposing factors in this population.

In conclusion, UA obstruction during sleep is an important problem among patients with MPS VI. Sleep respiratory disorders should be clinically suspected and evaluated early in this population. Clinical evaluation alone is not sufficient for an accurate assessment, and patients should undergo routine PSG as soon as the disease is diagnosed, regardless of obstructive symptoms, because of the high prevalence of OSA in patients with MPS VI and its known morbidity and mortality. In addition to AHI, oximetry parameters should also be analyzed because they are associated with PH. The presence of witnessed apneas during sleep was the most important variable to predict PH.

Additional studies with specific designs and larger samples should be conducted to analyze the impact of primary disease treatment, such as enzyme replacement therapy or bone marrow transplant, in the progression of sleep respiratory disorders in individuals with MPS VI.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors thank Lara Regina Borges Kersten for her technical assistance, and BioMarin Pharm Inc. and Rede MPS Brasil for their support.

## REFERENCES

1. Herrick IA, Rhine EJ. The mucopolysaccharidoses and anesthesia: a report of clinical experience. *Can J Anaesth* 1988;35:67-73.
2. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Technical report: Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405-18.
3. Steven Sims H, Kempiners JJ. Special airway concerns in patients with mucopolysaccharidoses. *Respir Med* 2007;101:1779-82.
4. Nargoizian C. The airway in patients with craniofacial abnormalities. *Pediatric Anesth* 2004;14:53-9.
5. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66:208-13.
6. Arens R, McDonough JM, Costarino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G, Schwab RJ, Pack AI. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 698-703.
7. Walker RWM, Allen DL, Rothera MR. A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidoses using the laryngeal mask airway. *Paediatr Anaesth* 1997;7:421-6.
8. Walker RW, Colovic V, Robinson DN, Dearlove OR. Postobstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003;13:441-7.
9. Leighton SEJ, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58:127-38.
10. Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. CT evaluation. *Acta Radiol* 2002;43:40-3.
11. Allen JL. Treatment of respiratory system (not just lung!) abnormalities in Mucopolysaccharidosis I. *J Pediatr* 2004;144:561-2.
12. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:209-19.
13. Perks WH, Cooper RA, Bradbury S, Horrocks S, Baldnock N, Allen A, et al. Sleep apnoea in Scheie's syndrome. *Thorax* 1980;35:85-91.
14. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:589-95.

15. Orliaguet O, Pépin JL, Veale D, Kelkel E, Pinel N, Lévy P. Hunter's syndrome and associated sleep apnoea cured by CPAP and surgery. *Eur Respir J* 1999;13: 1195-7.
16. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:866-78.
17. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System of Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles: Brain Research Institute; 1968.
18. Marcus CL, Omlin KJ, Basinski DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146 (5 Pt 1):1235-9.
19. Cardiorespiratory sleep studies in children: establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1381-7.
20. Witmans MB, Keens TG, Davidson Ward SL, Marcus CL. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 1540.
21. Miman MC, Kirazli T, Ozyurek R. Doppler echocardiography in adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;54:21-6.
22. Naigoblu B, Deveci S, Duman D, Kaya S, Toros S, Kinis V, Sürmeli M, Deveci I, Gokceer T. Effect of upper airway obstruction on pulmonary arterial pressure in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1425-9.
23. Hamil PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center of Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979;32:607-29.
24. Fraser J, Wraith JE, Delatycki MB. Sleep disturbance in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a survey of managing clinicians. *Clin Genet* 2002; 62:418-21.
25. Ginzburg AS, Onal E, Aronson RM, Schild JA, Mafee MF, Lopata M. Successful use of nasal-CPAP for obstructive sleep apnea in Hunter syndrome with diffuse airway involvement. *Chest* 1990;97:1496-8.
26. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:242-52.
27. Pak O, Aldashev A, Welsh D, Peacock A. The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature. *Eur Respir J* 2007;30:364-72.
28. Karageorgos L, Brooks D, Pollard A, Melville EL, Hein LK, Clements PR. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat* 2007;28:897-903.

**Table 1 - General sample characteristics**

<b>Variables</b>	<b>Values</b>
Male sex, n (%)	14 (50%)
Age (mean $\pm$ SD)	
Months	98.5 $\pm$ 36.8
Years and months	8 y and 2.5 mo
Range (months)	48 - 186
Age at symptoms onset (proportion - %)	
<6 months	12/25 (48%)
6-12 months	4/25 (16%)
12-18 months	3/25 (12%)
18-24 months	2/25 (8%)
24-36 months	1/25 (4%)
>36 months	3/25 (12%)
Age at MPS VI diagnosis (mean $\pm$ SD)	
Months	48.4 $\pm$ 26.2
Years and months	4 y and 4 mo
Range (months)	15 – 109
Ethnicity (as reported by patient) (n - %)	
White	15 (53.6%)
Black	1 (3.6%)
Mulato	9 (32.1%)
Native Brazilian	2 (7.1%)
Hispanic	1 (3.6%)
Nationality	
Brazilian	26 (92.9%)
Chilean	2 (7.1%)
Origin – region in Brazil (n – patients)	
North	4
Northeast	4
Center-west	2
Southeast	14
South	2

**Table 2 - Polysomnographic parameters**

<b>Variable</b>	<b>Result (mean <math>\pm</math> SD) (median)</b>
Total sleep time (minutes)	345.38 $\pm$ 52.07
Total recording time (minutes)	435.29 $\pm$ 39.89
Sleep efficiency (%)	80 $\pm$ 12.40
Latency to fall asleep (min)	28.23 $\pm$ 27.33 (25.5)
Latency to REM sleep (min)	172.39 $\pm$ 93.54 (141)
% REM sleep/TST	13.87 $\pm$ 6.84
% 3 + 4 sleep	26.94 $\pm$ 8.68
Microawakenings (n)	89.79 $\pm$ 55.65 (70)
Microawakenings preceded by respiratory events (n)	43.67 $\pm$ 51.70 (26)
Awakenings (n)	6.11 $\pm$ 2.74
Awakenings preceded by respiratory events (n)	1.17 $\pm$ 1.58
<b>Sleep respiratory data</b>	
Mean SpO <sub>2</sub> (%)	93.25 $\pm$ 5.06
SpO <sub>2</sub> nadir (%)	80.29 $\pm$ 10.01
Mean EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	37.71 $\pm$ 4.49
EtCO <sub>2</sub> peak (mmHg)	44.21 $\pm$ 6.01
AHI (events/hour)	19.84 $\pm$ 26.25 (10.8)
PSG results (no. cases - %)	Normal – 4 (14.8%)
	Mild OSA – 4 (14.8%)
	Moderate OSA – 5 (18.5%)
	Severe OSA – 14 (51.9%)

**Table 3 - Echocardiographic findings**

<b>Changes</b>	<b>No. of events (% of sample)</b>
Mitral regurgitation	26 (92.8%)
Mild	16
Moderate	9
Severe	1
Tricuspid regurgitation	15 (53.5%)
Mild	14
Moderate	1
Severe	0
Aortic regurgitation	12 (42.8%)
Mild	9
Moderate	3
Severe	0
Pulmonary regurgitation	3 (1.07%)
Mild	3
Moderate	0
Severe	0
Mitral stenosis	2 (7.1%)
Mild	1
Moderate	1
Severe	0
Aortic stenosis	1 (3.5%)
Mild	1
Moderate	0
Severe	0
Tricuspid stenosis	0
Pulmonary stenosis	0
LV hypertrophy	13 (46.4%)
LV diastolic dysfunction	10 (35.7%)
LV dilatation	5 (17.8%)
SBP (in mmHg)	
With PH (mean ± SD)	35 ± 5.6 (12 – 42.86%)
Without PH (mean ± SD)	21.64 ± 1.31 (7 - 25%)
DBP (in mmHg)	
With PH (mean ± SD)	15.35 ± 1.53 (4 -14.28%)
Without PH (mean)	5.8 (1 – 3.57%)



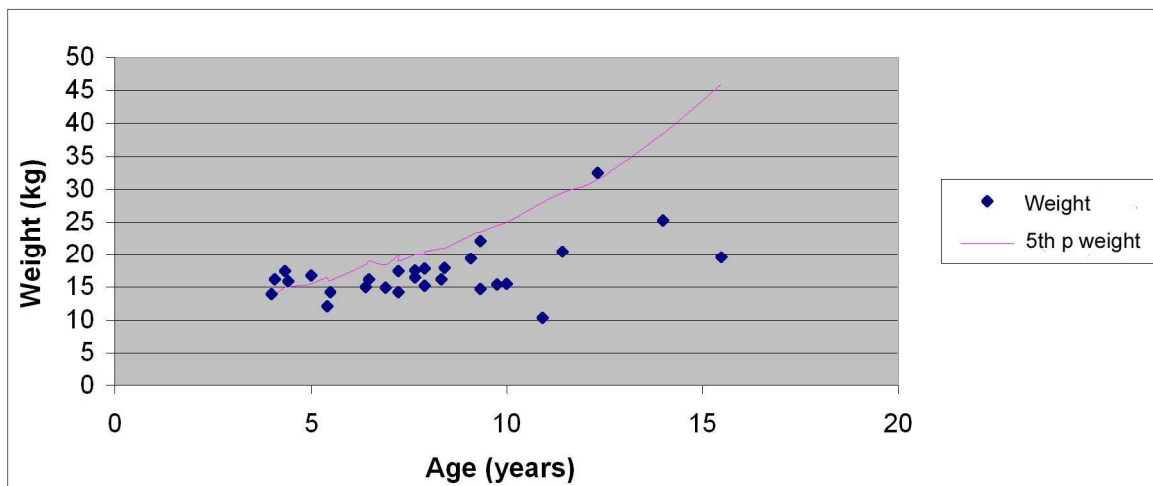


Figure 1- Comparison between weight at time of evaluation and 5th percentile weight for age

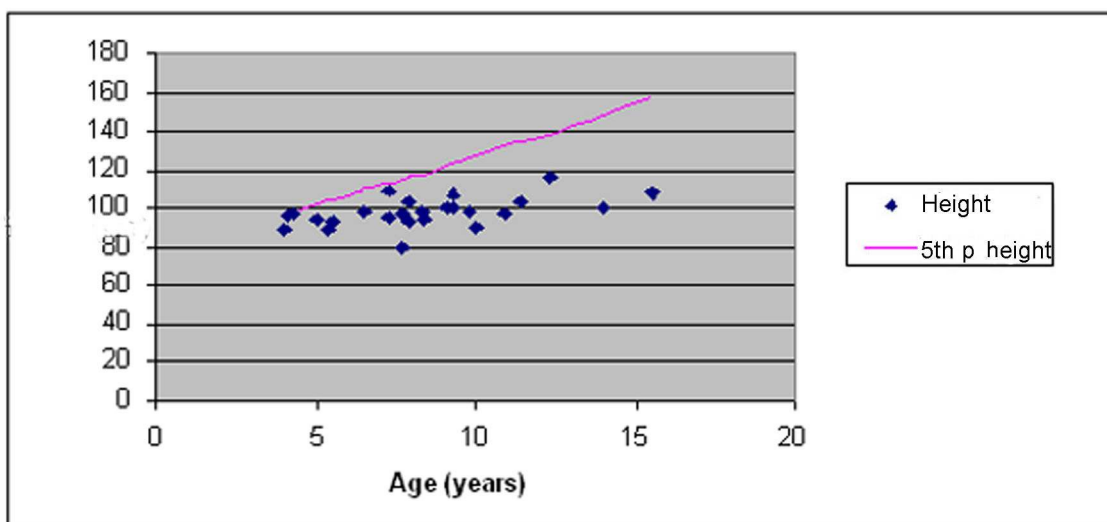


Figure 2 - Comparison between height at time of evaluation and 5th percentile height for age

---

**ANEXOS**

---

## **ANEXO A - Consentimento Informado em Português**

### **INFORMAÇÕES PARA PACIENTES OU PAIS/REPRESENTANTES LEGAIS**

#### **TÍTULO DO ESTUDO**

Estudo Observacional de Indivíduos com Mucopolissacaridose VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)

#### **NÚMERO DO ESTUDO**

ASB-00-02

#### **PATROCINADOR**

BioMarina Pharmaceutical Inc., Novato, Califórnia, EUA

Estas informações estão sendo fornecidas a você para lhe ajudar na decisão sobre a sua participação (ou de seu filho) em um estudo. Este estudo chama-se “Estudo Observacional de pacientes com Mucopolissacaridose VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)” e será realizado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um médico irá lhe explicar os detalhes do estudo. Por favor, leia estas informações com atenção e sinta-se livre para resolver suas dúvidas com os seus médicos.

#### **O QUE É A MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI?**

Você (ou seu filho) tem uma doença chamada Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI). Pacientes que têm MPS VI não produzem a enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (ASB) no seu organismo em quantidade suficiente. Por causa disto, eles não conseguem degradar alguns componentes do organismo (cadeias de açúcar ou mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos), e estas substâncias acabam se acumulando no corpo. Isto, ao longo do tempo, causa o mau funcionamento de vários órgãos e sistemas do corpo. Assim, os pacientes com MPS VI sofrem de vários problemas de saúde, incluindo obstrução de vias aéreas, infecções respiratórias recorrentes, complicações cardíacas, aumento do tamanho do fígado e do baço, aumento do tamanho da língua, rigidez das articulações, problemas visuais, deformidades esqueléticas e crescimento lento.

#### **POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?**

O objetivo deste estudo é examinar a variabilidade e a gravidade dos sintomas que os pacientes com MPS VI apresentam.

O Patrocinador deste estudo está desenvolvendo um possível tratamento para MPS VI. Este novo tratamento ainda não foi aprovado e ainda está sendo pesquisado. O objetivo deste estudo é obter mais informações de como o acúmulo das cadeias de açúcar no organismo afetam o coração, pulmão, desenvolvimento dos ossos, função e resistência muscular/articular. Estas informações serão usadas num futuro estudo clínico para ajudar a avaliar este novo tratamento.

#### **COMO E ONDE ESTE ESTUDO SERÁ REALIZADO?**

Até 200 pacientes com MPS VI, de todo o mundo, irão participar deste estudo.

Os pacientes selecionados serão solicitados a fornecer informações sobre toda a sua história médica. Informações sobre tratamentos atuais que você (seu filho) esteja recebendo do seu médico também serão requisitadas. Se você permitir, estas informações poderão ser obtidas através do seu médico ou dos registros médicos hospitalares. Os pacientes terão de ir ao hospital onde o estudo estiver sendo realizado (no seu caso, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre) apenas uma vez; esta visita terá duração aproximada de dois dias. Durante estes dias, serão realizados as seguintes avaliações/procedimentos:

- **Coleta de sangue** (5 mL ou uma colher de sopa), o que envolve fincar uma agulha no braço. O sangue será utilizado para um exame chamado medida da atividade da arilsulfatase B. Se você (ou seu filho) já tiver feito este exame, ele não será realizado novamente.
- **Coleta de urina** através de saco coletor ou frasco apropriado. A urina será analisada no exterior.
- **Coleta de biópsia de pele** se você (ou seu filho) nunca tiver realizado antes, ou se as células da biópsia anterior não estiverem disponíveis. O procedimento de biópsia de pele inclui administração de medicação para anestésiar a pele através de colocação de uma agulha logo abaixo da pele. Uma pequena ferramenta afiada será usada para retirar um pedacinho redondo de pele (menor que 3 milímetros). Será feito um curativo no local da biópsia. Esta biópsia irá deixar uma pequena cicatriz do mesmo tamanho do pedacinho de pele que foi retirado. A pele será usada para examinar a anormalidade genética específica da MPS VI, estudar a atividade específica da enzima nas células (no exterior) e estudar a maneira como as células capturam a enzima para dentro delas (no exterior).
- **Teste da caminhada dos 6 minutos:** neste teste os pacientes serão solicitados a caminhar o máximo de distância possível em 6 minutos, e a distância total percorrida será medida. Enquanto você (ou seu filho) caminha, a quantidade de oxigênio no seu sangue será medida com uma máquina especial que fica conectada ao seu dedo.
- **Teste de função pulmonar:** neste teste os pacientes serão solicitados a assoprar o mais forte possível dentro de um aparelho que estará conectado a uma máquina que mede a quantidade total de ar nos pulmões.
- **Eletrocardiograma:** neste exame alguns adesivos serão colocados no peito e conectados a uma máquina que mede a atividade elétrica do coração.
- **Teste de movimentação das juntas:** neste teste os pacientes serão solicitados a mover e a estender seus ombros, joelhos e cotovelos, e os movimentos serão medidos com uma régua especial. A força de garra e de pinça serão medidas quando você (ou seu filho) apertar um instrumento em duas posições 3 vezes com cada mão e 3 vezes com o polegar e o dedo indicador de cada mão, com o máximo de força possível.
- **Preencher um questionário** sobre as suas habilidades (ou de seu filho) para realizar certas tarefas relacionadas a se vestir, se arrumar, se levantar, comer, caminhar, fazer higiene, alcançar e segurar e outras atividades.
- **Teste de visão:** um oftalmologista (médico dos olhos) irá examinar completamente os seus olhos (ou de seu filho). Isto irá incluir um teste de visão (ler letras ou símbolos em uma cartilha colocada no outro lado da sala), dilatação das pupilas para examinar as partes de dentro do olho e fotografar as partes de dentro do olho com uma câmera especial.
- **Estudo do sono:** neste estudo, você (ou seu filho) terá a respiração medida durante a noite enquanto estiver dormindo. A respiração será medida por uma peça de material mole enrolado em volta do peito para detectar os movimentos do peito e por um pequeno cateter auto-adesivo colocado logo abaixo do nariz. A quantidade de oxigênio no sangue também será medida com a máquina especial que fica enrolada em volta do peito.
- **Ecocardiograma:** neste exame, você (ou seu filho) terá de ficar deitado e imóvel enquanto uma pequena câmera com gel é movida por todo o peito. Esta câmera estará conectada a uma máquina especial que irá mostrar e registrar imagens do seu coração batendo.

### **Quais são os riscos deste estudo?**

A coleta de sangue poderá causar um desconforto temporário por causa da picada de agulha, hematoma e raramente, infecção. Às vezes, uma pessoa pode ficar tonta ou desmaiar quando o sangue for coletado. O procedimento de biópsia de pele tem um pequeno risco de infecção. O local da biópsia poderá ficar um pouco dolorido alguns dias após o procedimento, mas não deverá interferir com atividades do dia-a-dia e deverá ser tratado com medicação para dor se necessário.

### **Quais são os benefícios deste estudo?**

Não existem benefícios diretos relacionados à participação neste estudo. No entanto, as informações obtidas sobre a MPS VI a partir deste estudo serão muito valiosas e serão usadas no futuro em um estudo clínico de um novo tratamento que ainda está sendo pesquisado.

### **Posso recusar na participação?**

Você (seu filho) não é obrigado a participar neste estudo. A sua participação neste estudo é voluntária. A recusa em participar não terá consequências para os seus cuidados presentes ou futuros. Você (ou seu filho) poderá se retirar do estudo a qualquer momento. Os médicos ou o Patrocinador do estudo podem decidir parar o estudo ou não permitir a sua participação (ou de seu filho) se isto for do seu melhor interesse.

### **Tenho que pagar para participar?**

Os custos que você tiver com o transporte para e do hospital serão reembolsados, assim como os custos relativos ao seu alojamento durante o período em que estiver sendo avaliado no Serviço de Genética Médica do Hospital

de Clínicas de Porto Alegre. Quaisquer hospitalizações ou tratamentos de complicações médicas relacionadas à sua doença (ou de seu filho), mas não relacionadas ao estudo, não serão cobertas. Você (seu filho) não será pago para participar deste estudo.

**E se eu/meu filho for prejudicado?**

O DR. ROBERTO GIUGLIANI DEVERÁ SER NOTIFICADO SE VOCÊ SUSPEITAR QUE VOCÊ (OU SEU FILHO) FOI PREJUDICADO POR ESTAR NO ESTUDO. CUIDADOS MÉDICOS ESTARÃO DISPONÍVEIS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE SE VOCÊ (SEU FILHO) SOFRER ALGUM DANO. A BIOMARIN PHARMACEUTICAL, INC. IRÁ COBRIR OS GASTOS MÉDICOS NECESSÁRIOS PARA TRATAR O PROBLEMA, SE VOCÊ (SEU FILHO) FOR FISICAMENTE PREJUDICADO POR PROCEDIMENTOS DO ESTUDO REALIZADOS ADEQUADAMENTE. NENHUMA OUTRA COMPENSAÇÃO SERÁ FORNECIDA PELA BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC.

**As informações sobre mim/meu filho se tornarão públicas?**

A sua identidade (ou de seu filho) e outras informações pessoais obtidas neste estudo serão confidenciais. Informações científicas e médicas obtidas neste estudo, das quais a sua identidade (ou de seu filho) não poderá ser revelada, deverão ser apresentadas em encontros e publicadas a fim de tornar as informações obtidas neste estudo de benefício para os outros.

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE****TERMO DE CONSENTIMENTO**

Eu \_\_\_\_\_ manifesto meu consentimento com meu envolvimento (ou do meu filho) no projeto de pesquisa intitulado:

**Um Estudo Observacional de Indivíduos com MPS VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)**

1. A natureza e objetivo do projeto de pesquisa, descritos na Folha de Informação em anexo, foram explicadas a mim/a meu filho. Eu compreendo e concordo em participar.
2. Eu compreendo que eu (meu filho) poderei não ter benefício direto por participar do estudo.
3. Eu entendo que os possíveis riscos e/ou efeitos adversos, desconfortos e inconveniências, como foi destacado na Folha de Informações, foram explicados a mim.
4. Eu compreendo que, apesar das informações obtidas no estudo poderem ser publicadas, eu (ou meu filho) não serei identificado e que as informações serão confidenciais.
5. Eu compreendo que posso me retirar (ou retirar meu filho) do estudo em qualquer etapa e que isto não irá afetar os cuidados médicos ou quaisquer outros aspectos da relação minha (ou do meu filho) com este hospital.
6. Eu compreendo que não haverá pagamento para mim (ou meu filho) por participar deste estudo, a menos que esteja especificado na Folha de Informações.
7. Eu tive a oportunidade de discutir a minha participação (ou de meu filho) neste projeto de pesquisa com um membro da família ou amigo e/ou tive a oportunidade de ter um membro da família ou amigo presente enquanto o projeto de pesquisa estava sendo explicado pelo pesquisador.
8. Eu estou ciente de que devo guardar uma cópia do Termo de Consentimento, quando completo, e da Folha de Informações.
9. Eu concordo que os seguintes materiais sejam coletados de mim (ou de meu filho) e que sejam utilizados no projeto acima: sangue, urina, biópsia de pele.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Relação com Paciente: \_\_\_\_\_

Nome completo do Paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Eu asseguro que expliquei o estudo para o(s) pai(s)/paciente e/ou criança e considero que ele compreendeu o que está envolvido.

Nome: \_\_\_\_\_ Título: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## ANEXO B - Consentimento Informado em Espanhol

### INFORMACIÓN PARA PACIENTES O PADRES/REPRESENTANTES LEGALES

#### TÍTULO DEL ESTUDIO

Estudio de observación de sujetos con mucopolisacaridosis VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)

#### NÚMERO DE ESTUDIO

ASB-00-02

#### PATROCINADOR

BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, California, EEUU

Se le proporciona esta información con el fin de ayudarlo con la decisión de participar (o que su hijo participe) en un estudio. El estudio se llevará a cabo en el HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE. Un médico le explicará los detalles del estudio. Le rogamos leer cuidadosamente esta información y no vacilar en aclarar sus dudas con los médicos.

#### ¿QUÉ ES LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI?

Usted/su hijo tiene una enfermedad denominada mucopolisacaridosis tipo VI (MPS VI). Los pacientes que sufren de MPS VI carecen de la enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa (ASB) en el organismo y no pueden reciclar normalmente ciertos componentes corporales, los cuales terminan acumulándose en el organismo. Com el tiempo, esto provoca un mal funcionamiento de varios órganos y sistemas corporales. Por lo tanto, los pacientes con MPS VI padecen muchos problemas de salud, como la obstrucción de las vías aéreas, infecciones respiratorias recurrentes, complicaciones cardíacas, dilatación del hígado y el bazo, aumento del tamaño de la lengua, rigidez en las articulaciones, problemas visuales, deformidades esqueléticas e retardo del crecimiento.

#### ¿POR QUÉ SE LLEVA A CABO ESTE ESTUDIO?

La finalidad de este estudio consiste en examinar la variación y gravedad de los síntomas que aquejan a los pacientes con MPS VI.

El Patrocinador de este estudio está desarrollando un posible tratamiento para la MPS VI. Este nuevo tratamiento todavía no se ha aprobado y se encuentra aún bajo investigación. El objetivo del estudio es obtener mayor información sobre como la acumulación de las cadenas de azúcar en el organismo afecta el corazón, los pulmones, el desarrollo de los huesos, y la función e resistencia de los músculos y articulaciones. Esta información se utilizará en un estudio clínico futuro para ayudar a evaluar este nuevo tratamiento.

#### ¿CÓMO Y DÓNDE SE LLEVARÁ A CABO ESTE ESTUDIO?

Hasta 200 pacientes con MPS VI participarán en este estudio.

A los pacientes elegibles se solicitará proporcionar información sobre toda su historia médica. También se requerirá información sobre los tratamientos actuales que usted/su hijo recibe de su médico. Com permiso, esta información podrá obtenerse a través de su médico o de los registros médicos del hospital. Los pacientes acudirán al hospital donde se realizará el estudio una vez en una visita de aproximadamente dos días.

Durante la visita inicial, se tomará una muestra de sangre (5 ml o una cucharada), por medio de una aguja que le insertarán en el brazo. La sangre se usará para hacer una prueba denominada "ASB leucocitaria", la cual evalúa la actividad de la enzima ASB en sus células. Si a usted/su hijo ya se le ha hecho este análisis de sangre, no se lo volverán a hacer para este estudio.

Se obtendrá también una muestra de orina pidiéndole que orine en un orinal o recipiente plástico colocado debajo del asiento del inodoro. Si nunca antes se le ha hecho a usted/su hijo una biopsia de la piel, o si las células de la biopsia anterior no estuvieren disponibles, se le sacará una muestra para biopsia de la piel. El procedimiento de biopsia incluye la administración de medicamento para anestesiarse la piel por medio de una aguja colocada justo debajo de la piel. Se retirará un pedacito redondo de piel (menos de 3 milímetros) con un pequeño instrumento afilado. La zona se cubrirá con un pequeño vendaje y una curita. La biopsia dejará una pequeña cicatriz del mismo tamaño que el pedacito de piel que se sacó. La piel se utilizará para examinar la anomalía genética específica de la MPS VI, estudiar la actividad específica de la enzima en las células y estudiar la manera en que las células trasladan la enzima a su interior.



Para la prueba de caminata, se pedirá a los pacientes que caminen la máxima distancia posible en 6 minutos, y se medirá la distancia total recorrida. Mientras usted/su hijo camina, se le medirá la cantidad de oxígeno en la sangre mediante una máquina especial conectada al dedo. Para la prueba de función pulmonar, se pedirá a los pacientes que soplen lo más fuerte posible en un aparato bucal conectado a una máquina que mide la cantidad total de aire en los pulmones. Para el ECG, se colocarán en el pecho algunos adhesivos conectados a una máquina que mide la actividad eléctrica del corazón. Para la prueba de amplitud de movimiento de las articulaciones, se requerirá que los pacientes doblen y extiendan los hombros, las rodillas y los codos. Los movimientos se medirán con una regla especial. Se medirá la fuerza de prensión haciéndole apretar a usted/su hijo un instrumento 3 veces con cada mano y 3 veces con el pulgar o índice de cada mano en dos posiciones con el máximo de fuerza posible. A usted/su hijo se le solicitará llenar un cuestionario sobre su capacidad (o as de su hijo) para realizar ciertas tareas relacionadas con el vestirse, arreglarse, levantarse, comer, caminar, asearse, alcanzar y agarrar, así como otras actividades.

Un oftalmólogo (médico de la vista) le examinará completamente los ojos. Esto incluirá un examen de la vista (leer letras o símbolos en un diagrama colocado en el otro lado de la sala), la dilatación de las pupilas para examinar las partes internas del ojo y fotografías que le tomarán a las partes internas de los ojos con una cámara especial.

Si existen antecedentes de dificultades de respiración durante el sueño, deberá efectuarse un estudio del sueño. Para dicho estudio, a usted/su hijo se le medirá la respiración durante la noche mientras duerme. La respiración se medirá por 1) una pieza de material blando enrollado alrededor del pecho para detectar los movimientos pectorales y 2) un pequeño catéter autoadhesivo colocado justo debajo de la nariz. También se medirá la cantidad de oxígeno en la sangre con una máquina especial que queda enrollada alrededor del pecho.

Si existen antecedentes de problemas de corazón, deberá efectuarse un ecocardiograma. Para efectuar dicho ecocardiograma, usted/su hijo tendrá que estar recostado e inmóvil mientras una pequeña cámara con gel se desplaza por todo el pecho. Esta cámara estará conectada a una máquina especial que mostrará y registrará las imágenes del corazón mientras late.

### **¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DE ESTE ESTUDIO?**

La extracción de sangre puede producir molestias pasajeras por el pinchazo de la aguja, hematoma y, rara vez, infección. A veces una persona puede sentir mareos o desmayarse cuando se le saca sangre.

El procedimiento de la biopsia de la piel conlleva un pequeño riesgo de infección. La zona de la biopsia puede quedar un poco dolorida por unos días después del procedimiento, pero no debería interferir con las actividades diarias y deberá tratarse con analgésicos si fuese necesario.

### **¿CUÁLES SON LOS BENEFICIOS DE ESTE ESTUDIO?**

No existen beneficios directos relacionados con la participación en este estudio. Sin embargo, la información obtenida sobre la MPS VI gracias a este estudio será muy valiosa y se utilizará en el futuro en un estudio clínico de un nuevo tratamiento que aún se está investigando.

### **¿PUEDO NEGARME A PARTICIPAR?**

Usted/su hijo no está obligado a participar en este estudio. Su participación en este estudio es voluntaria. La negación a participar no acarreará consecuencias para sus cuidados actuales o futuros. Usted/su hijo podrá retirarse del estudio en cualquier momento. Los médicos o el Patrocinador del estudio pueden decidir interrumpir el estudio o dar por terminada su participación (o la de su hijo) si ello estuviere en su mejor interés.

### **¿TENGO QUE PAGAR PARA PARTICIPAR?**

Le serán reembolsados los costos de transporte hacia y desde el hospital, así como los costos de alojamiento por el período necesario. No estará cubierta ninguna hospitalización o tratamiento de complicaciones médicas relacionadas con su enfermedad (o la de su hijo), pero no relacionadas con el estudio. Usted/su hijo no recibirá pagos por participar en este estudio.

### **¿Y SI YO/MI HIJO QUEDARA PERJUDICADO?**

EL DR. ROBERTO GIUGLIANI DEBERÁ SER NOTIFICADO SI SOSPECHARA QUE USTED/SU HIJO HÁ QUEDADO PERJUDICADO POR ESTAR EN EL ESTUDIO. EL HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE OFRECERÁ CUIDADOS MÉDICOS SI USTED/SU HIJO SUFRIERA ALGÚN DAÑO. BIOMARIN PHARMACEUTICAL, INC. CUBRIRÁ LOS GASTOS MÉDICOS NECESARIOS PARA EL TRATAMIENTO DEL PROBLEMA SI USTED/SU HIJO SUFRIESE PERJUICIOS FÍSICOS POR LOS

PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIOS REALIZADOS ADECUADAMENTE. BIOMARIN PHARMACEUTICAL, INC. NO OFRECERÁ NINGUNA OUTRA COMPENSACIÓN.

**¿SE HARÁN PÚBLICAS LAS INFORMACIONES SOBRE MÍ/MI HIJO?**

Su identidad (o la de su hijo) y demás informaciones personales obtenidas en este estudio serán confidenciales. La información científica y médica obtenida en este estudio, de la cual su identidad (o la de su hijo) no podrá deducirse, deberá presentarse en reuniones y publicarse a fin de que sea de beneficio para los demás.

Representantes autorizados y designados del Patrocinador, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos, y entidades reglamentarias de otros países podrán necesitar ver los registros.

**¿A QUIÉN PUEDO CONTACTAR EN CASO DE DUDAS?**

Usted tiene la libertad de hacer preguntas sobre este estudio clínico en cualquier momento. Si tiene dudas relacionadas con este estudio, podrá contactar a los:

Dres. Roberto Giugliani, Ida Schwartz o Ana Cecília Azevedo (Serviço de Genética Médica, teléfono 51-33168011) o al Dr. José Roberto Goldim (Comité de Ética en Investigación, teléfono 51-33168290)

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-003 – Porto Alegre – RS – Brasil

Telefono 51-33168011

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO**

Yo \_\_\_\_\_ otorgo mi consentimiento a participar (o a que mi hijo participe) en el proyecto de investigación titulado:

**Un estudio de observación de sujetos con MPS VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)**

1. La naturaleza y finalidad del proyecto de investigación, descritos en la Hoja de información adjunta, se me han explicado a mi/a mi hijo. Entiendo y acepto participar.
2. Comprendo que yo (mi hijo) podría no percibir beneficios directos por participar en el estudio.
3. Comprendo que los posibles riesgos y/o efectos negativos, molestias e incomodidades, tal como se ha destacado en la Hoja de información, me fueron explicados.
4. Comprendo que, a pesar de que la información obtenida en el estudio puede ser publicada, yo (o mi hijo) no seré (será) identificado y la información será confidencial.
5. Comprendo que puedo retirarme (o retirar a mi hijo) del estudio en cualquier momento y que ello no afectará los cuidados médicos o ningún otro aspecto de las relaciones mías (o de mi hijo) con este hospital.
6. Comprendo que no habrá pago a favor mio (o de mi hijo) por participar en este estudio, a menos que así se especifique en la Hoja de información.
7. He tenido la oportunidad de hablar sobre mi participación (o la de mi hijo) en este proyecto de investigación con un miembro de la familia o amigo y/o he tenido la oportunidad de tener a un miembro de la familia o amigo presente en el momento en que el investigador estaba explicando el proyecto de investigación.
8. Estoy enterado de que debo guardar una copia del Formulario de consentimiento, una vez llenado, y de la Hoja de información.
9. Estoy de acuerdo con que se me tomen (o le tomen a mi hijo) las siguientes muestras y que las mismas se utilicen en el proyecto antes mencionado: sangre, orina, biopsia de la piel.

Firma: \_\_\_\_\_

Parentesco con el paciente: \_\_\_\_\_

Nombre completo del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Afirmo que he explicado el estudio al padre (o a la madre)/paciente y/o niño y considero que el(la) mismo(a) ha comprendido lo que está involucrado.

Nombre: \_\_\_\_\_ Cargo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_