



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis[☆]

Ana Paula Fiuza Funicello Dualibi^{a,*}, Ana Maria Martins^b, Gustavo Antônio Moreira^b,
Marisa Frasson de Azevedo^a, Reginaldo Raimundo Fujita^a,
Shirley Shizue Nagata Pignatari^a

^a Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), Escola Paulista de Medicina, Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 24 de julho de 2015; aceito em 3 de setembro de 2015

KEYWORDS

Mucopolysaccharidosis I;
Laronidase;
Enzymatic
replacement therapy;
URT infections;
Sleep apnea;
Hearing loss

Abstract

Introduction: Mucopolysaccharidosis (MPS) is a lysosomal storage disease caused by deficiency of α -L-iduronidase. The otolaryngological findings include hearing loss, otorrhea, recurrent otitis, hypertrophy of tonsils and adenoid, recurrent rhinosinusitis, speech disorders, snoring, oral breathing and nasal obstruction.

Objective: To evaluate the impact of enzymatic replacement therapy with laronidase (Aldurazyme[®]) in patients with mucopolysaccharidosis (MPS I), regarding sleep and hearing disorders, and clinical manifestations in the upper respiratory tract (URT).

Methods: Nine patients with MPS I (8 Hurler-Scheie, and 1 Scheie phenotypes) of both sexes, ages ranging between 3 and 20 years, were included in this study. Patients were evaluated between seven and 11 months before the treatment and between 16 and 22 months after the onset of the enzymatic replacement. They were all submitted to a clinical and otolaryngological evaluation, including nasofibrosopic, polysomnographic and audiologic exams.

Results: The results' data showed decreasing of the frequency of ear, nose and throat infections, with improvement of the rhinorrhea and respiratory quality. No remarkable changes were observed regarding macroglossia and tonsil and adenoid hypertrophy. Audiometric and polysomnographic evaluations did not show statistical significance.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.09.006>

[☆] Como citar este artigo: Dualibi AP, Martins AM, Moreira GA, de Azevedo MF, Fujita RR, Pignatari SS. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:522-8.

* Autor para correspondência.

E-mail: jp dualibi@uol.com.br (A.P. Dualibi).

PALAVRAS-CHAVE

Mucopolissacaridose I;
Laronidase;
Terapia de reposição
enzimática;
Infecções do TRS;
Apneia do sono;
Perda auditiva

Conclusion: Enzymatic replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis I provides control of recurrent URT infections, rhinorrhea and respiratory quality, however it does not seem to improve audiologic and polysomnographic parameters, with no effect on adenoid and tonsils hypertrophy and macroglossia.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Impacto do tratamento com laronidase nas manifestações otorrinolaringológicas de pacientes com mucopolissacaridose**Resumo**

Introdução: Mucopolissacaridose (MPS) é uma doença de depósito lisossômico causada pela deficiência de α -L-iduronidase. Os achados otorrinolaringológicos incluem perda auditiva, otorreia, otites de repetição, hipertrofia adenotonsilar, rinossinusite recorrente, distúrbios da fala, roncos, respiração bucal e obstrução nasal.

Objetivo: Avaliar o impacto da terapia de reposição enzimática com laronidase (Aldurazyme®) em pacientes com mucopolissacaridose I (MPS I) em relação ao sono, distúrbios auditivos e manifestações clínicas do trato respiratório superior (TRS).

Método: Nove pacientes com MPS I (oito com fenótipo Hurler-Scheie e um com fenótipo Scheie), de ambos os sexos, com idades variando entre 3 e 20 anos, foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram avaliados entre 7 e 11 meses antes do tratamento e entre 16 e 22 meses após o início da substituição enzimática. Todos foram submetidos a uma avaliação clínica e otorrinolaringológica, incluindo nasofibroscopia, polissonografia e exames radiológicos.

Resultados: Os dados dos resultados mostraram diminuição da frequência de infecções de orelha, nariz e garganta, com melhora da rinorreia e da qualidade respiratória. Mudanças significativas não foram observadas em relação à macroglossia e à hipertrofia adenotonsilar. Avaliações audiométricas e polissonográficas não apresentaram significância estatística.

Conclusão: A terapia de reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose I fornece controle de infecções recorrentes do TRS, rinorreia e qualidade respiratória, porém, não parece melhorar os parâmetros audiológicos e polissonográficos, ou exercer efeito sobre a hipertrofia adenotonsilar e macroglossia.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Mucopolissacaridose (MPS) é uma doença de depósito lisossômico causada por deficiência de uma enzima envolvida na degradação de glicosaminoglicanos (GAG). De acordo com a enzima e o GAG envolvidos, a doença é classificada em sete tipos: I (Hurler, Hurler-Scheie e Scheie), II (Hunter), III (Sanfilippo), IV (Morquio), VI (Maroteaux-Lamy), VII (Sly) e IX (Nattowicz).¹⁻³

A MPS I é causada pela deficiência de α -L-iduronidase, o que resulta em depósitos de dermatan e heparan sulfato no lisossomo. É uma doença genética, autossômica recessiva, com uma estimativa de incidência que varia de 1:100.000 para os casos graves a 1:800.000 para os casos com manifestações leves.⁴

As manifestações clínicas da MPS I são extremamente heterogêneas, com sintomas que evoluem de muitas formas, desde manifestações muito leves de desenvolvimento tardio, sem distúrbios cognitivos e com sobrevida até a idade adulta (Scheie), até casos muito graves de início precoce, rapidamente progressivos, com degeneração neural e capacidades físicas limitadas, geralmente com manifestação na primeira

década de vida (Hurler) passando por um nível intermediário de gravidade (Hurler-Scheie).^{1,2,5}

A doença pode afetar os sistemas nervoso, esquelético, digestivo, cardíaco, respiratório superior e inferior e apresentar diferentes níveis de gravidade de forma independente. Quanto aos achados otorrinolaringológicos, os sintomas mais frequentes incluem perda auditiva, otorreia, otites de repetição, hipertrofia adenotonsilar, rinossinusite recorrente, distúrbios da fala, roncos, respiração bucal e obstrução nasal.^{1,2,6}

A síndrome de apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) é frequentemente diagnosticada em pacientes com MPS I. Fatores obstrutivos e restritivos, como a redução do volume torácico (alterações musculoesqueléticas), restrição do movimento do diafragma devido à hepatoesplenomegalia, presença de atelectasia secundária à redução do volume pulmonar, depósito de GAG no tecido intersticial pulmonar, estenose traqueal, espessamento das pregas vocais, hipertrofia adenotonsilar, macroglossia, pescoço curto, epiglote espessa elevada, presença abundante de muco nasal espesso e abertura limitada da boca são os principais responsáveis pelos distúrbios respiratórios.⁶⁻¹¹ A perda auditiva

também é comum em pacientes com MPS I. Embora a natureza da perda auditiva possa ser condutiva, neurossensorial ou mista, a perda auditiva condutiva é mais frequente e pode ser explicada por diversos fatores, tais como o espessamento da mucosa da orelha média e tímpano produzido por depósitos de GAG, obstrução da tuba auditiva, malformação da cadeia ossicular, hiperpneumatização do osso temporal e presença de muco copioso e espesso. Os mecanismos para explicar a perda auditiva neurossensorial não são claros. Acredita-se que uma hiperplasia progressiva da membrana aracnoidea possa comprimir o nervo coclear e que o armazenamento de GAG dentro das estruturas neurovasculares da orelha interna, junto com as alterações das células ciliadas em consequência de distúrbios metabólicos geralmente presentes em pacientes com MPS, possam ser fatores contribuintes.^{2,9,12-17}

Devido ao envolvimento de múltiplos sistemas, o tratamento geralmente é multidisciplinar. Até a década de 1970, o tratamento consistia em métodos paliativos para melhorar a qualidade de vida. Atualmente, as duas principais ferramentas terapêuticas da MPS I são baseadas em terapia de reposição enzimática (TRE) e transplante de células hematopoiéticas (TCH). As enzimas produzidas pelas células-tronco da medula óssea ou do cordão umbilical restauram a habilidade de degradação do paciente. Desde 1981, mais de 200 crianças foram submetidas a esse tipo de tratamento. TCH produz resolução ou melhora da SAHOS e perda auditiva condutiva. Os principais problemas relacionados a esse tratamento são a alta taxa de morbidade e mortalidade (40%) e a dificuldade de encontrar medula óssea compatível. Devido ao alto risco relacionado a essa terapia, ela é restrita a crianças com doença grave, de preferência antes do 18.º mês de vida, quando as alterações do SNC geralmente começam a ocorrer.¹⁸⁻²¹

Laronidase (Aldurazyme®), a enzima utilizada na MPS I, é produzida por tecnologia de DNA recombinante. Ensaios clínicos com TRE mostraram melhora do estado respiratório. Foi aprovada para uso comercial em 2003 e, desde então, mais de 330 pacientes foram tratados.²²⁻²⁶ Embora a melhora das condições respiratórias seja frequentemente mencionada na maioria dos relatos, poucos estudos abordaram os problemas de audição e outros achados otorrinolaringológicos, que permanecem obscuros.^{27,28}

Os indivíduos incluídos neste estudo fazem parte do primeiro ensaio clínico de tratamento da MPS I com laronidase no Brasil.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da TRE com laronidase sobre as manifestações respiratórias e audiológicas de pacientes com MPS I.

Método

Nove pacientes com MPS I (fenótipo não Hurler) foram avaliados após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (protocolo 0337/05).

Cada paciente recebeu 52 perfusões de laronidase (0,54 mg/kg/dose).

Todos foram submetidos a, no mínimo, duas avaliações otorrinolaringológicas, incluindo nasofibroscopia, polissonografia e exame audiológico, entre 7 e 11 meses antes e entre 16 e 22 meses após o início do tratamento.

Tonsilas 3 e 4, de acordo com a classificação de Brodsky, e adenoides que ocupavam mais de 70% das coanas foram consideradas hipertróficas.²⁹

Os dados obtidos do exame de polissonografia (PSG) foram analisados de acordo com os parâmetros definidos pela *American Thoracic Society* (índice de apneia/hipopneia > 1 evento/h em crianças com menos de 14 anos de idade e > 5 eventos/h em crianças mais velhas).^{30,31}

A avaliação audiológica foi realizada com exame audiométrico convencional, isoladamente ou com reforço visual. A análise dos dados foi baseada no limiar de recepção de fala (LRF). Um LRF < ou igual a 20 dB foi considerado normal. A curva imitanciométrica foi interpretada de acordo com a classificação de Jerger (1970).^{32,33}

A avaliação estatística foi analisada usando o teste de Friedman (não paramétrico). O valor de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado para valores < ou iguais a 0,05. A significância foi indicada com (*). Não significativo (NS).

Resultados

Dos nove pacientes avaliados inicialmente, dois não retornaram para a segunda consulta depois do início do tratamento e não foram incluídos na análise estatística. Quatro pacientes eram do sexo feminino e cinco do sexo masculino, e as idades variaram entre 3 e 20 anos (mediana de 8 anos).

Um paciente não foi submetido ao exame polissonográfico pré-tratamento e não foi incluído na avaliação polissonográfica final.

Três pacientes tinham história cirúrgica de ORL anterior ao início deste estudo: além de miringotomia com intubação para ventilação, um paciente foi submetido a adenoidectomia aos 7 anos de idade; um paciente foi encaminhado para realização de adenotonsilectomia aos 4 anos de idade e outro paciente foi submetido à traqueotomia e adenoidectomia eletivas aos 4.

A figura 1 mostra que obstrução nasal, roncos, respiração bucal, apneia, rinorreia e infecções recorrentes do TRS melhoraram com a TRE em praticamente todos os pacientes.

O exame otorrinolaringológico mostrou que a macroglossia e a aparência da membrana timpânica (retração) não se alteraram após a TRE. Nos três pacientes sem retração da membrana timpânica, dois estavam com tubos de ventilação patentes e locados. Todos os pacientes apresentaram redução da mucosa nasal após a TRE (fig. 2).

O exame de nasofibroscopia também mostrou redução da secreção nasal, mas redução do tamanho das tonsilas não foi observada (fig. 3).

Os resultados obtidos pela avaliação audiométrica são apresentados na tabela 1. A análise estatística não demonstrou significância entre as diferenças antes e após a TRE.

A timpanometria foi realizada apenas em cinco pacientes, pois dois pacientes tinham tubos de ventilação patentes e locados, bilateralmente no momento da avaliação. Na primeira avaliação, quatro deles apresentaram curva tipo B, um paciente apresentou curva tipo A, permanecendo inalteradas após a TRE.

Os resultados obtidos com exames polissonográficos são apresentados na tabela 2. A análise estatística não mostrou significância entre os parâmetros pré e pós-terapia.

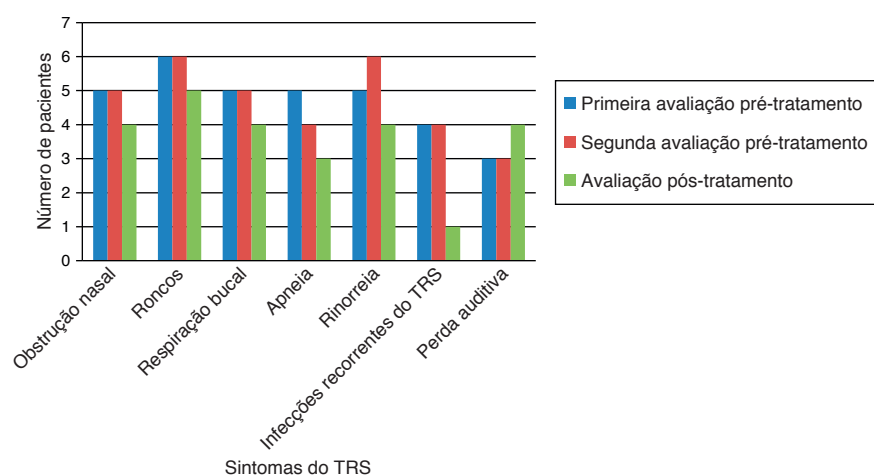


Figura 1 Sintomas otorrinolaringológicos obtidos de anamnese dirigida.

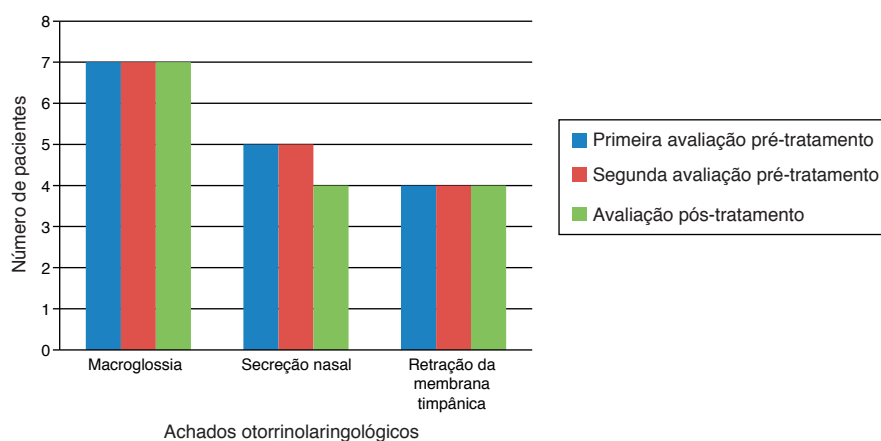


Figura 2 Achados otorrinolaringológicos.

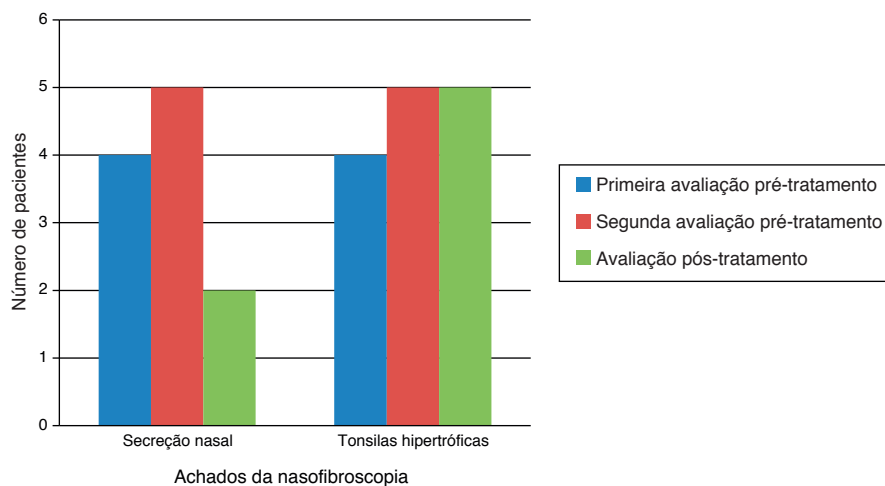


Figura 3 Principais achados da nasofibrosopia.

Discussão

Desde a primeira descrição da MPS, no início do século XX, o conhecimento dessa doença progressiva de grande diversidade fenotípica e que limita de forma significativa a qua-

lidade e expectativa de vida aumentou consideravelmente. Contudo, apesar do notável avanço na compreensão de sua história natural e tratamento, muitas perguntas permanecem sem solução. Há uma falta de informação sobre a evolução dos pacientes não tratados, e a raridade e grande

Tabela 1 Resultados do TRS (dB)

Pacientes	1.ª avaliação pré-tratamento		2.ª avaliação pré-tratamento		3.ª avaliação pré-tratamento	
	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1	30	35	15	20	20	15
2	20	20	25	25	20	30
3	50	60	50	60	65	55
4	55	50	60	35	55	35
5	80	60	90	95	75	80
6	45	50	75	70	80	70
7	75	75	60	60	55	70

Teste de Friedman: χ^2 calc = 0,240; N.S., p = 0,887.

heterogeneidade fenotípica da MPS I dificulta o desenvolvimento de um estudo de relevância clínica, especialmente devido à diversidade das apresentações clínicas. A ausência de escores e biomarcadores específicos é um problema adicional para monitorar a eficácia de qualquer tipo de protocolo terapêutico.⁴

A maioria dos estudos com pacientes portadores de MPS I e TRE abordou estágios mais avançados da doença. O presente estudo é observacional, prospectivo, longitudinal e também com pacientes já apresentando lesões estabelecidas. Isso pode ter contribuído para os resultados pouco expressivos.

Queixas otorrinolaringológicas (respiração bucal, ronco, perda de audição, obstrução nasal, rinorreia, infecções recorrentes do TRS) e achados clínicos (macroglossia, hipertrofia adenotonsilar, secreção nasal e retração de membrana timpânica) são relatos frequentes na literatura médica.⁸⁻¹²

Em nosso estudo, observamos diminuição na frequência de praticamente todas as queixas otorrinolaringológicas após a TRE, com redução acentuada da rinorreia e infecções recorrentes do TRS. Acreditamos que a redução dos depósitos de GAG no orelha média e TRS e a consequente melhora do fluxo nasal e da tuba auditiva pode ter sido a razão de tal melhora. Curiosamente, a frequência de hipoacusia aumentou após a TRE.

A maioria dos nossos resultados é semelhante aos relatados na literatura. Em estudos clínicos de fase I/II, os autores

reportaram 90% dos pacientes com infecções recorrentes de TRS e melhora após TRE.²³ Sardón et al. descreveram dois pacientes sob TRE com redução significativa das secreções da traqueostomia em um dos pacientes após 40 semanas de laronidase, embora não tenha havido melhora da hipoacusia.²⁸ Tokic et al., em 2007, relataram dois casos de MPS I submetidos a TRE, com melhora notável das infecções recorrentes do TRS em ambos os pacientes, e melhora, também, dos parâmetros audiológicos.²⁹

Ao longo do tempo, a nasofibroscopia mostrou aumento contínuo tanto da hipertrofia adenotonsilar quanto das secreções nasais, nas avaliações anteriores à TRE. Após o início da TRE, houve redução importante da secreção nasal, mas não foram observadas alterações em relação à hipertrofia tonsilar. Não há referência na literatura sobre o volume das tonsilas e adenoides em pacientes com MPS I submetidos a TRE. No entanto, alguns autores realizaram adenotonsilectomias em pelo menos cinco pacientes submetidos a TRE, e esse fato pode refletir a ausência de melhora desse parâmetro clínico.²⁷

Em relação à perda auditiva, há um consenso entre os relatos de que os pacientes com MPS I apresentam hipoacusia e, embora alguns autores relatem melhora após o TCH, poucos avaliaram a evolução da disacusia após a TRE. Sardón et al., em 2005, avaliaram dois pacientes mediante audiometria de tronco encefálico e detectaram perda auditiva condutiva

Tabela 2 Índices de apneia-hipopneia (IAH) e tempo de sono com saturação de oxigênio inferior a 90%

Pacientes	IAH			T sat < 90%		
	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª
1	10,9	12,3	12,3	2,7	12,5	12,5
2	11,2	1,3	39,3	2	0	7
3	0,3	0	0,4	10	20	32
4	48,1	54,5	60,6	100	91	94
5	9,3	14	10,6	3,4	7	2
6	17,6	15,4	14,1	2,3	0,2	0

Teste de Friedman.

IAH, χ^2 calc = 1.826; N.S., p = 0,401.

Tempo de sono com saturação de oxigênio < 90%, χ^2 calc = 0,087; N.S., p = 0,957.

em um deles. O paciente não apresentou melhora após a TRE.²³ Tokic et al., em 2007, também avaliaram a audição de dois pacientes usando a audiometria tradicional. Em um dos pacientes, observou-se uma perda auditiva mista, condutiva-neurosensorial, sem alterações após a TRE, e, no outro paciente, uma perda auditiva condutiva que apresentou melhora dos limiares de 30 dB para 10 dB em um dos ouvidos e de 90 dB para 60 dB no outro após TRE.²⁹

Cem por cento de nossos pacientes apresentaram perda auditiva em níveis variados. Dois pacientes estavam com tubos de ventilação locados e não foram submetidos a timpanometria. Curva tipo B foi observada em 80% dos cinco pacientes restantes. Não houve significância estatística dos valores entre os períodos pré e pós-TRE; no entanto, de acordo com as medianas, foi possível verificar que a perda auditiva estava progredindo antes da TRE e houve um leve aumento após o tratamento. Junto com a melhora das infecções do TRS e da rinorreia, também era esperado um resultado melhor em relação aos limiares auditivos, mas, possivelmente, outros fatores, como a malformação da cadeia ossicular, espessamento da mucosa da orelha média e disfunção tubária, possam ter sido responsáveis pela manutenção do estado audiológico. Por outro lado, as perdas auditivas neurosensoriais são geralmente progressivas e tendem a piorar o limiar audiológico em pacientes com MPS I mesmo durante a TRE, pois a enzima não atravessa a barreira hematoencefálica.¹⁷

Quando submetidos ao exame polissonográfico pela primeira vez, todos os pacientes apresentaram SAHOS, exceto um paciente que fora submetido a traqueostomia antes do início do estudo, e por isso a presença de SAHOS não foi registrada. No geral, os resultados não mostraram diferença estatística entre as mensurações pré e pós-TRE; porém, com base nas medianas, observou-se que os parâmetros polissonográficos estavam se deteriorando antes da terapia e apresentaram estabilização após a TRE. Esse fenômeno também foi observado para as medianas do tempo de oxi-hemoglobina abaixo de 90%.

De acordo com a literatura, a maioria dos pacientes melhorou a condição respiratória após a TRE. Estudos clínicos de fases I/II demonstraram que todos os pacientes com SAHOS apresentaram redução dos índices de apneia-hipopneia (IAH) após 52 semanas de TRE (média de 2,1 a 1 evento/h); dois pacientes tiveram redução do tempo de sono com saturação de oxigênio abaixo de 90%; um paciente teve melhora do tempo de sono. Após seis anos de seguimento, cinco de seis pacientes foram reavaliados: quatro apresentaram melhora ou estabilização do quadro respiratório e um apresentou piora.²⁶

Estudo de fase III também mostrou redução do IAH em pacientes tratados com a enzima em comparação com pacientes do grupo placebo (redução de seis eventos/h no grupo tratado, aumento de 0,3 evento/h no grupo placebo). Em um estudo abordando crianças com menos de 5 anos de idade, observou-se redução de 8,5% do IAH. No entanto, em seis pacientes que apresentaram IAH normal antes do tratamento, quatro mantiveram-se normais e dois pioraram após a terapia.²⁵ Tokic et al. também relataram a normalização do IAH em dois pacientes com 12 semanas de tratamento, juntamente com a melhora de todo o padrão respiratório.²⁹

Poucos relatos isolados, entretanto, apresentam resultados contrários em relação à qualidade das vias respiratórias.

Sardón et al. tiveram um paciente com traqueostomia que não mostrou melhora da qualidade respiratória após TRE.²³ Thomas et al. descreveram um paciente com fenótipo grave tratado com TRE durante três anos, sem alterações na progressão do quadro obstrutivo.³⁴

Devido ao padrão progressivo da MPS I, a estabilização ou redução das lesões e da velocidade de progressão da doença é considerada como um benefício da terapia.^{2,26}

Quando questionários são aplicados aos pacientes, estudos mostram melhora no desempenho das atividades cotidianas. Nossos pacientes também descreveram uma melhora geral, mesmo em relação a hipoacusia, sono e qualidade respiratória, para os quais não foi possível demonstrar através dos resultados dos exames objetivos (avaliações audiométricas e polissonográficas).

Os desafios atuais da TRE, além do desenvolvimento de um protocolo diagnóstico precoce (teste de triagem neonatal), consistem na previsão da gravidade da doença para fazer uma escolha adequada de tratamento, no desenvolvimento de um tratamento adequado para as neuropatias e em encontrar formas para um controle eficaz, com instrumentos específicos para quantificar a melhora da qualidade de vida e a eficácia e efetividade da terapia empregada. Acompanhamentos mais longos também podem contribuir para o conhecimento dos efeitos colaterais da TRE, bem como a avaliação da evolução de cada sistema para planejar programas de tratamento associados.^{2,35,36}

Embora este tenha sido um estudo com uma pequena amostragem, em geral, houve uma melhora notável da qualidade de vida dos pacientes e um alto nível de satisfação dos familiares e dos profissionais de saúde com o uso da TRE.

Conclusão

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, observamos que os pacientes com MPS I submetidos a TRE com laronidase (Aldurazyme®) apresentam melhora das infecções recorrentes do TRS, rinorreia e do estado respiratório em geral, no entanto, sem apresentar melhora expressiva e significativa da perda auditiva, distúrbios do sono, macroglossia e hipertrofia adenotonsilar.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. Em: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 3421-52.
2. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. Expert Opin Pharmacother. 2005;6:489-506.
3. Martins AM. Mucopolis sacaridoses: Manual de Orientações; 2003. <http://www.unifesp.br/centros/creim/downloads/gzmps-apostila-2003.pdf>
4. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JTR, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I Registry: design, methodology and early findings

- of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metabol*. 2007;91:37-47.
5. Wraith JE, Hopwood JJ, Fuller M, Meikle PJ, Brooks DA. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. *Biodrugs*. 2005;19:1-7.
 6. Nayak DR, Balakrishnan R, Adolph S. Endoscopic adenoidectomy in a case of Scheie syndrome (MPS IH). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998;44:177-81.
 7. Brady RO. Enzyme replacement for lysosomal diseases. *Annu Rev Med*. 2006;57:283-96.
 8. 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.
 9. Ruckenstein MJ, MacDonald RE, Clarke JTR, Forte V. The management of otolaryngological problems in the mucopolysaccharidoses: a retrospective review. *J Otolaryngol*. 1991;20:177-83.
 10. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine*. 1988;67:209-19.
 11. Shapiro J, Strome M, Crocker AC. Airway obstruction and sleep apnea in Hurler and Hunter syndromes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94:458-61.
 12. Gocer C, Linthicum FH. Hurler disease. *Otol Neurotol*. 2004;25:81-2.
 13. Bredenkamp JK, Smith ME, Dudley JP, Williams JC, Crumley RL, Crockett DM. Otolaryngologic manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101:472-8.
 14. Friedmann I, Spellacy E, Crow J, Watts RWE. Histopathological studies of the temporal bones in Hurler's disease. *J Laryngol Otol*. 1985;99:29-41.
 15. Hayes E, Babin R, Platz C. The otologic manifestations of mucopolysaccharidosis. *Am J Otol*. 1980;2:65-9.
 16. Komura Y, Kaga K, Ogawa Y, Yamaguchi Y, Tsuzuku T, Suzuki JI. ABR and temporal bone pathology in Hurler's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998;43:179-88.
 17. Schachern PA, Shea DA, Papparella MM. Mucopolysaccharidosis IH (Hurler's Syndrome) and human temporal bone histopathology. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984;93:65-9.
 18. Guffon N, Souillet G, Maire I, Straczek J, Guibaud P. Follow up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr*. 1998;33:119-25.
 19. Malone BN, Whitley CB, Duvall AJ, Belani K, Sibley RK, Ramsay NKC, et al. Resolution of obstructive sleep apnea in Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1988;15:23-31.
 20. Papsin BC, Vellodi A, Bailey CM, Ratcliffe PC, Leighton SEJ. Otologic and laryngologic manifestations of mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118:30-6.
 21. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:229-39.
 22. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344:182-8.
 23. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J. Aldurazyme® enzyme replacement therapy for MPS I: 48-week extension data. *Am J Hum Genet*. 2003;73:623.
 24. 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 α -L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004;144:581-8.
 25. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metabol*. 2007;90:171-80.
 26. Wraith JE, Beck M, Lane R, 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 α -L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics*. 2007;120:e37-46.
 27. Sardón O, Pardos CG, Mintegui J, Ruiz EP, Coll MJ, Chabás A, et al. Evolución de dos pacientes con Síndrome de Hurler en tratamiento con enzima recombinante humana α -L-iduronidasa. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:61-7.
 28. Tokic V, Barisic I, Huzjak N, Petkovic G, Fumic K, Paschke E. Enzyme replacement therapy in two patients with an advanced severe (Hurler) phenotype of mucopolysaccharidosis I. *Eur J Pediatr*. 2007;166:727-32.
 29. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36:1551-71.
 30. American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis*. 1989;153:866-78.
 31. American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;139:559-68.
 32. Pereira LD, Ziliotto KN. Logoaudiometria. Em: Campos CAH, Costa HOO, editores. *Tratado de Otorrinolaringologia da Sociedade Brasileira de ORL*. 1st ed. São Paulo: Editora Roca; 2002. p. 490-9.
 33. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1970;92:311-24.
 34. Thomas JA, Jacobs S, Kierstein J, Van Hove J. Outcome after three years of laronidase enzyme replacement therapy in a patient with Hurler syndrome. *J Inher Metab Dis*. 2006;29:762.
 35. Millington DS. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Clin Chem*. 2005;51:808-9.
 36. Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med*. 2003;5:286-94.