

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO
CENTRO-OESTE

MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA

**ESTUDO DETALHADO DE UM CLUSTER DE MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO
IIIB NA PROVÍNCIA DE MANABÍ, EQUADOR**

CAMPO GRANDE
2025

MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA

**ESTUDO DETALHADO DE UM CLUSTER DE MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO
IIIB NA PROVÍNCIA DE MANABÍ, EQUADOR**

Dissertação apresentada ao Programa em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Atenção à saúde e desenvolvimento integral da criança, do adolescente e da gestante.

Orientador: Prof. Dr. Durval Palhares.

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Giugliani.

CAMPO GRANDE
2025

MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA

**ESTUDO DETALHADO DE UM CLUSTER DE MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO
IIIB NA PROVÍNCIA DE MANABÍ, EQUADOR**

Dissertação apresentada ao Programa em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Atenção à saúde e desenvolvimento integral da criança, do adolescente e da gestante.

Orientador: Prof. Dr. Durval Palhares

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Giugliani.

Banca examinadora:

Dr. Durval Palhares – Universidade Federal Mato Grosso do Sul - UFMS

Dra. Liane de Rosso Giuliani – Universidade Federal Mato Grosso do Sul - UFMS

Dra. Debora Marchetti Chaves Thomaz – Universidade Federal Mato Grosso do Sul - UFMS

Dr. Yorrán Montenegro – Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

AVALIAÇÃO FINAL: (X) Aprovada () Reprovada

Dedico este trabalho à minha querida família, cujo apoio incondicional e presença constante foram a base sólida sobre a qual construí cada passo desta jornada. Sem o amor e a força de vocês, este sonho não teria se tornado realidade.

Ao meu orientador e coorientador, cuja sabedoria, paciência e dedicação foram fundamentais ao longo deste percurso. A inspiração e os novos horizontes que vocês me ajudaram a vislumbrar são um legado que levarei para sempre.

E, finalmente, às mentes curiosas que, como faróis na noite, buscam incessantemente a verdade e a sabedoria. Que esta dissertação seja uma pequena contribuição para o vasto oceano do conhecimento humano, inspirando outros a continuar a pesquisa científica.

AGRADECIMENTOS

A caminhada até aqui, cheia de desafios, aprendizados e conquistas, devo muito àqueles que, de diferentes formas, contribuíram para a realização deste trabalho.

Primeiramente, agradeço a Deus por me conceder saúde, força e perseverança para superar cada obstáculo ao longo dessa trajetória.

Ao meu orientador, Dr. Durval Palhares, e ao meu coorientador, Dr. Roberto Giugliani, pela orientação incansável e paciência, que me ensinaram não apenas sobre o caminho científico, mas também a importância da dedicação, do rigor e da humildade. Sua confiança e mentorias foram essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À minha família, especialmente minha mãe, esposo e filhos, pelo apoio constante. A cada palavra de incentivo, vocês renovaram minha força e me impulsionaram a continuar.

Aos colegas de curso e amigos, em especial ao Dr. Yorran Montenegro, que, além de ciência, compartilhou suas experiências, discutiu suas ideias e ensinamentos, e proporcionou momentos de descontração nos períodos de maior pressão. A companhia de cada um de vocês tornou essa caminhada mais leve e enriquecedora.

Aos professores, pesquisadores e colaboradores que participaram direta ou indiretamente, oferecendo seu conhecimento, apoio técnico e contribuições ao trabalho. Suas críticas e sugestões somaram de forma inestimável.

Por fim, agradeço às instituições de ensino, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), ao Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP) e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que proporcionaram os recursos necessários para desenvolver esta pesquisa e a concretização deste sonho.

A todos, minha mais profunda gratidão.

RESUMO

Este trabalho descreve em detalhe um cluster de mucopolissacaridose IIIB (MPS IIIB) identificado na província de Manabí, Equador, entre 2018 e 2020. A MPS IIIB é uma doença de depósito lisossômico ultra-rara, de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da enzima α -N-acetilglucosaminidase e caracterizada por neurodegeneração progressiva. A Rede MPS Brasil diagnosticou mais de 50 pacientes com MPS no Equador, dos quais 24 casos confirmados de MPS IIIB são provenientes da província de Manabí, uma concentração notável para uma doença ultra-rara, para a qual existem poucos estudos sobre sua história natural e formação de clusters. O objetivo principal deste estudo foi caracterizar o fenótipo, o perfil bioquímico e molecular, e as características dos grupos afetados neste cluster, visando a ampliar o conhecimento sobre a doença, facilitar o diagnóstico e propor ações de genética comunitária e saúde pública. Em um estudo descritivo retrospectivo de 24 pacientes com MPS IIIB confirmada, os resultados revelaram uma incidência notavelmente alta de 1,51:100.000 nascidos vivos em Manabí, aproximadamente 7,5 vezes superior à média global. O atraso diagnóstico médio foi de 4,3 anos. A análise molecular identificou a variante patogênica c.1487T>C (p.Leu496Pro) em homozigose na quase totalidade dos pacientes (23/24), indicando um forte efeito fundador. Clinicamente, observou-se neurodegeneração progressiva, com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (75%) e regressão neurológica (65%). Um achado notável foi a maior gravidade dos sintomas e o início mais precoce das manifestações neurológicas em pacientes do sexo masculino. A análise de ancestralidade materna revelou um predomínio de linhagens ameríndias (71,4%) e, pela primeira vez, demonstrou uma correlação estatisticamente significativa entre o *background* ancestral e a heterogeneidade da apresentação sintomática. Em conclusão, este estudo confirma que a alta prevalência da MPS IIIB em Manabí é atribuída principalmente ao efeito fundador da variante c.1487T>C, exacerbada pela consanguinidade histórica e isolamento geográfico da população. A inédita correlação entre ancestralidade e expressividade clínica oferece uma nova perspectiva sobre os fatores que modulam a variabilidade da doença. Estes achados reforçam a urgência de estratégias de saúde pública direcionadas na região, incluindo triagem neonatal para identificação precoce, fortalecimento de centros de genética comunitária para aconselhamento genético e campanhas educativas. Este trabalho serve como um modelo valioso para a compreensão e intervenção em clusters de doenças genéticas raras, contribuindo para o avanço do conhecimento e manejo da MPS IIIB globalmente.

Descritores: mucopolissacaridoses; mucopolissacaridose III; genética populacional; cluster; doenças raras.

ABSTRACT

This study describes in detail a cluster of mucopolysaccharidosis IIIB (MPS IIIB) identified in the province of Manabí, Ecuador, between 2018 and 2020. MPS IIIB is an ultrarare lysosomal storage disorder, with autosomal recessive inheritance, caused by the deficiency of the α -N-acetylglucosaminidase enzyme and characterized by progressive neurodegeneration. The MPS Brazil Network diagnosed over 50 MPS patients in Ecuador, of whom 24 confirmed MPS IIIB cases originated from Manabí province, a notable concentration for an ultrarare disease for which few studies exist on its natural history and cluster formation. The main objective of this study was to characterize the phenotype, biochemical and molecular profile, and characteristics of affected groups within this cluster, aiming to expand knowledge about the disease, facilitate diagnosis, and propose community genetics and public health actions. In a descriptive retrospective study of 24 confirmed MPS IIIB patients, the results revealed a remarkably high incidence of 1.51:100,000 live births in Manabí, approximately 7.5 times higher than the global average. The average diagnostic delay was 4.3 years. Molecular analysis identified the pathogenic variant c.1487T>C (p.Leu496Pro) in homozygosity in almost all patients (23/24), indicating a strong founder effect. Clinically, progressive neurodegeneration was observed, with delayed neuropsychomotor development (75%) and neurological regression (65%). A notable finding was the greater symptom severity and earlier onset of neurological manifestations in male patients. Maternal ancestry analysis revealed a predominance of Amerindian lineages (71,4%) and, for the first time, demonstrated a statistically significant correlation between ancestral *background* and heterogeneity of symptomatic presentation. In conclusion, this study confirms that the high prevalence of MPS IIIB in Manabí is primarily attributed to the founder effect of the c.1487T>C variant, exacerbated by historical consanguinity and geographical isolation of the population. The unprecedented correlation between ancestry and clinical expressivity offers a new perspective on the factors modulating disease variability. These findings reinforce the urgency of targeted public health strategies in the region, including newborn screening for early identification, strengthening community genetics centers for genetic counseling, and educational campaigns. This work serves as a valuable model for understanding and intervening in clusters of rare genetic diseases, contributing to the advancement of MPS IIIB knowledge and management globally.

Descriptors: mucopolysaccharidoses; mucopolysaccharidosis III; population genetics; cluster; rare diseases.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ERT –	Terapia de reposição enzimática
GAGs –	Glicosaminoglicanos
GNS –	N-acetilglucosamina-6-sulfatase
HGSNAT –	Acetil-coenzima A-alfa-glucosamina-acetiltransferase
HSCT –	Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
INAGEMP –	Instituto Nacional de Genética Médica Populacional
LCR –	Líquido cefalorraquidiano
LSD –	Distúrbio de armazenamento lisossomal
MPS –	Mucopolissacaridose
NAGLU –	α -N-acetilglucosaminidase
NGS –	Sequenciamento de nova geração
SBRS –	Escala de Avaliação Comportamental de Sanfilippo
SGSH –	Heparan-N-sulfatase
SNC –	Sistema nervoso central
SRT –	Terapia de Redução de Substrato
TCLE –	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VSD –	Defeito do septo interventricular
WES –	Sequenciamento do exoma completo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Clusters de MPS na América Latina.....	15
2.2 Etiologia, herança e classificação das MPS.....	16
2.3 Mucopolissacaridose III.....	17
2.4 Mucopolissacaridose IIIB (Síndrome de Sanfilippo IIIB).....	19
2.4.1 Incidência.....	19
2.4.2 Caracterização das mutações, atividade enzimática e glicosaminoglicanos na MPS IIIB	19
2.4.2.1 Achados moleculares	19
2.4.2.2 Mutações em populações mundiais.....	20
2.4.2.3 Atividade Enzimática e Glicosaminoglicanos na MPS IIIB.....	22
2.4.2.4 Implicações clínicas e gerenciamento.....	23
2.4.3 Características clínicas da MPS IIIB	24
2.4.3.1 Sintomas Neurológicos e Comportamentais.....	24
2.4.3.2 Manifestações Somáticas.....	25
2.4.3.3 Manifestações Clínicas Incomuns.....	27
2.4.4 Achados na anatomia patológica e bioquímicos.....	29
2.4.5 Achados de neuroimagem.....	30
2.4.6 Progressão da doença e expectativa de vida e suporte aos pacientes.....	31
2.4.7 Métodos diagnósticos.....	32
2.4.8 Manejo terapêutico.....	34
3 JUSTIFICATIVA.....	37
4 HIPÓTESE E OBJETIVOS.....	38
4.1 Hipótese	38
4.2 Objetivo geral.....	38
4.3 Objetivos específicos	38
5 POPULAÇÃO E METODOLOGIA	39
5.1 Tipo, local e período da pesquisa	39
5.2 Amostra, critérios de inclusão e de exclusão	39
5.2.1 Coleta de dados	39
5.2.2 Organização e análise dos dados.....	40
5.3 Aspectos éticos.....	40
5.4 Benefícios do estudo para a ciência e para a comunidade-alvo	42
6 RESULTADOS.....	43
6.1. Caracterização da população de estudo e epidemiologia do cluster	43
6.2. Achados bioquímicos e genético-moleculares.....	48

6.3. Características Clínicas	49
6.4. Análise de Ancestralidade Materna (mtDNA).....	51
7 DISCUSSÃO.....	54
7.1 Elevada prevalência e formação de cluster em Manabí: o efeito fundador	54
7.2 Distribuição populacional e comparações internacionais	55
7.3 Consanguinidade e fatores de risco populacionais	55
7.4 Caracterização clínica e desafios no diagnóstico.....	55
7.5 Heterogeneidade molecular e papel do gene NAGLU.....	56
7.6 Ancestralidade e heterogeneidade sintomática	57
7.7 Contribuições para a saúde pública e futuras pesquisas	58
8 CONCLUSÕES	59
8.1 Confirmação da hipótese: alta prevalência e efeito fundador em Manabí.....	59
8.2 Caracterização clínica, bioquímica e genético-molecular.....	59
8.3 Consanguinidade como fator de risco predominante	60
8.4 Influência da ancestralidade na expressividade clínica.....	60
8.5 Propostas para minimizar o impacto da MPS IIIB e implicações para a saúde pública	60
REFERÊNCIAS.....	62
ANEXO A – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD).....	71
ANEXO B – ANUÊNCIA PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS	73
ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	74

1 INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) constituem um vasto e complexo grupo de doenças genéticas raras, resultantes de defeitos em vias bioquímicas específicas do organismo. Sua classificação abrange diversas categorias, entre as quais se destacam as Doenças de Depósito Lisossômico (DDL). As DDL são caracterizadas pelo acúmulo de substâncias não metabolizadas em organelas celulares denominadas lisossomos, devido à deficiência de enzimas específicas ou de proteínas transportadoras (Brusius-Facchin *et al.*, 2014; Muenzer, 2004; Neufeld; Muenzer, 2001).

Dentro do grupo das DDL, as mucopolissacaridoses (MPS) compreendem um conjunto heterogêneo de doenças genéticas raras. Elas são causadas por defeitos enzimáticos específicos no catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs), macromoléculas que se acumulam nas células, levando a um comprometimento multissistêmico progressivo

A Mucopolissacaridose tipo III (MPS III), também conhecida como síndrome de Sanfilippo, é uma forma de MPS caracterizada por deficiências em enzimas distintas, resultando em quatro subtipos geneticamente distintos (IIIA, IIIB, IIIC e IIID). Embora a apresentação clínica possa variar, todos os subtipos de MPS III são caracterizados por um acometimento predominantemente do sistema nervoso central. A prevalência estimada combinada de MPS III situa-se entre 1:50.000 e 1:250.000, dependendo da população estudada, com essa variabilidade muitas vezes atribuída à expressividade clínica e às características somáticas mais leves da doença (Khan *et al.*, 2017). Globalmente, os subtipos MPS IIIA e MPS IIIB são os mais comumente observados, com incidências estimadas de 1:100.000 e 1:200.000, respectivamente. Os subtipos IIIC e IIID são consideravelmente mais raros, com incidências estimadas em 1:1.500.000 e 1:1.000.000, respectivamente (Andrade *et al.*, 2015).

A Mucopolissacaridose Tipo IIIB (MPS IIIB), especificamente, é causada por alterações no gene *NAGLU* (17q21.2), que levam à deficiência da enzima alfa-N-acetilglucosaminidase (Aronovich *et al.*, 1996). Essa deficiência resulta no acúmulo de heparan sulfato, o que se manifesta clinicamente em pacientes com neurodegeneração progressiva (Montenegro *et al.*, 2022; Montenegro *et al.*, 2024). Atualmente, uma correlação genótipo-fenótipo clara para a MPS IIIB ainda não foi completamente estabelecida, e não há tratamento ou cura disponível capaz de alterar a história natural devastadora desta doença para as crianças diagnosticadas. Apesar disso, pesquisadores em todo o mundo estão empenhados em desenvolver terapias específicas, com vários ensaios clínicos já concluídos ou em andamento (Pearse; Lacovino,

2020). Nesse cenário, um diagnóstico precoce é essencial para o manejo e a melhoria da qualidade de vida do paciente (Yilmaz *et al.*, 2021).

O acesso a um diagnóstico correto de doenças raras como a MPS IIIB representa um desafio significativo para pacientes e suas famílias, especialmente em regiões com infraestrutura de saúde limitada. Para superar essa barreira, a Rede MPS Brasil, em associação com o Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP), tem desempenhado um papel crucial desde 2005, apoiando médicos no Brasil e em outros países da América Latina. Essa iniciativa disponibiliza testes bioquímicos e genéticos de ponta, incluindo espectrometria de massa em tandem (Kubaski *et al.*, 2023) e painéis de sequenciamento de nova geração (NGS) (Brusius-Facchin *et al.*, 2019), o que já resultou em mais de 1.500 diagnósticos de MPS na região (Trapp *et al.*, 2025).

Através desse suporte diagnóstico, foram identificados diversos clusters de MPS na América Latina (Montenegro *et al.*, 2021). Estudos sobre esses clusters, embora escassos, frequentemente apontam para fatores como altas taxas de consanguinidade e/ou efeito fundador associado à endogamia (Costa-Motta *et al.*, 2014). Apesar da crescente quantidade de dados sobre a prevalência da doença no mundo, e a contribuição da Rede MPS Brasil para o diagnóstico na América Latina e no Brasil, ainda há uma ausência de dados relevantes e detalhados para o Equador. No Equador, foram diagnosticados mais de 50 pacientes com MPS pela Rede MPS Brasil, com a identificação de clusters de MPS IIIB e IVA. Desses casos diagnosticados, mais de 20 são de MPS IIIB e estão concentrados na província de Manabí (Kubaski *et al.*, 2019). Manabí, uma das 24 províncias do Equador, localizada no noroeste da região costeira, possui uma área de 19.427 km² e uma população de 1,37 milhões de habitantes. A concentração de mais de 20 casos de uma doença ultrarrara nesta província é considerada excepcional, chamando atenção para a necessidade de estudos aprofundados.

Diante da escassez de estudos detalhados sobre a história natural da MPS IIIB, especialmente em clusters na América Latina, e considerando a relevância desta temática no contexto da saúde pública, torna-se essencial realizar um estudo retrospectivo e detalhado deste cluster de mucopolissacaridose tipo IIIB no Equador.

O cluster de MPS IIIB em Manabí provavelmente representa o maior já relatado na literatura, e seu detalhamento contribuirá significativamente para um melhor conhecimento da história natural da doença, dada sua raridade e a variação da doença em diferentes idades dos pacientes. Ao caracterizar o fenótipo, o perfil bioquímico e molecular dos pacientes, espera-se obter uma compreensão mais clara sobre a origem deste cluster e as características dos grupos

afetados. Este conhecimento servirá para avaliar futuras possibilidades terapêuticas e permitirá propor ações de genética comunitária eficazes para diminuir o impacto da doença na região.

2 REVISÃO DA LITERATURA

As mucopolissacaridoses são erros inatos no metabolismo dos glicosaminoglicanos, produzidos pelo acúmulo progressivo dessas macromoléculas nos lisossomos e motivados pela deficiência das enzimas responsáveis por sua degradação nessas organelas. A primeira descrição de um caso de mucopolissacaridose foi feita entre 1900 e 1913, sendo atribuída a John Thompson, de Edimburgo. A primeira publicação sobre essa doença foi feita por Charles H. Hunter, em 1917, que descreveu dois irmãos, de 8 e 10 anos, com baixa estatura, faces grossas, perda auditiva, hepatoesplenomegalia, hérnia inguinal, mãos grandes e rígidas, dedos semiflexionados e respiração ruidosa. A opacidade da córnea não foi observada e a coluna apresentou perda do contorno normal, porém, sem cifose lombar. Mais tarde, ficaria claro que os pacientes de Hunter sofriam de uma forma de mucopolissacaridose ligada ao X, atualmente denominada mucopolissacaridose II ou doença de Hunter. Em 1946, Nja, da Noruega, confirmou a herança da doença de Hunter ligada ao X e enfatizou a ausência de opacidades da córnea na maioria desses casos.

Em 1919, Gertrud Hurler, de Munique, publicou a história clínica de algumas crianças com características semelhantes às descritas por Hunter, mas com presença de lordose lombar, opacidade da córnea e retardo mental. Eles provavelmente tinham uma das formas da doença agora conhecida como mucopolissacaridose I ou doença de Hurler. Embora o trabalho de Hunter tenha sido inovador, a publicação de Hurler começou a ser divulgada e está associada ao início da história da mucopolissacaridose. Um caso semelhante ocorreu com a mucopolissacaridose IV, descrita em 1929 por Brailsford, na Inglaterra, e por Morquio, no Uruguai, mas que permaneceu conhecida como síndrome de Morquio.

Somente em 1952, a síndrome de Hurler foi classificada como mucopolissacaridose por Brante, depois de isolar o sulfato de dermatan do fígado de dois pacientes com esta doença. Posteriormente, Dorfman e Meyer descobriram mucopolissacarídeos, estabelecendo claramente que essas doenças eram um defeito no metabolismo dos glicosaminoglicanos. Van Hoof e Hers, na Bélgica, sugeriram a inclusão de mucopolissacaridoses em doenças lisossômicas, após estudos realizados por microscopia eletrônica, confirmados por Danes e Bearn em fibroblastos. A partir desses estudos, as mucopolissacaridoses foram incluídas como doenças genéticas, afetando a atividade de enzimas essenciais para a degradação dos glicosaminoglicanos no tecido conjuntivo.

Os glicosaminoglicanos presentes na urina de pacientes com características de mucopolissacaridoses foram identificados na década de 1960 como sulfato de dermatano

e sulfato de heparano nas síndromes de Hurler, Scheie e Hunter, como sulfato de heparano na síndrome de Sanfilippo, como queratan sulfato e sulfato de condroitina na síndrome de Morquio, e como dermatano sulfato predominante na síndrome de Maroteaux-Lamy.

Em 1959, McKusick fez introdução de uma classificação numérica com base nas características clínicas e no tipo de glicosaminoglicanos excretados na urina. Com o tempo, a identificação das enzimas deficientes em cada mucopolissacaridose e a descrição de uma nova forma (MPS VII, ou síndrome da Sly) levaram a modificações na classificação original.

Entre os aspectos históricos recentes da mucopolissacaridose, destaca-se a descrição em 1996, por Natowicz *et al.*, de uma nova entidade, denominada mucopolissacaridose tipo IX. O primeiro paciente relatado com essa patologia foi uma menina de 14 anos, que apresentava nódulos periarticulares dolorosos, erosões acetabulares, baixa estatura, mas sem comprometimento intelectual ou neurológico. Nela foi demonstrado que os nódulos periarticulares eram formados por macrófagos que continham depósitos intralisossomais de ácido hialurônico. A atividade da enzima hialuronidase, envolvida na degradação intralisossomal do ácido hialurônico, foi deficiente, também foi verificado que os pais apresentaram atividade intermediária entre a do paciente e os controles normais.

2.1 Clusters de MPS na América Latina

Muitas doenças genéticas podem ser letais ou ocasionar deficiências ao indivíduo, comprometendo sua qualidade de vida. Sendo assim, é de fundamental importância identificar populações com uma frequência elevada destas doenças. No mundo, conhecem-se populações geneticamente isoladas que apresentam prevalências maiores de doenças genéticas.

Quando numa área e/ou período de tempo o risco superficial para uma determinada doença está elevado, isto é, o número de casos está excessivamente alto para dados esperados (Wakefield; Kelsall; Morris, 2001) ocorre o que se denomina de cluster. Em 2010, um estudo de Gómez, García-Robles e Suárez-Obando (2012) fez a descrição de dois clusters de MPS na região central colombiana.

Bronberg *et al.*, em 2015, demonstraram que a consanguinidade no continente sul-americano está fortemente associada a uma maior magnitude de pobreza na área de alta consanguinidade e que existem sub-registros de casos nessa região colombiana.

No mesmo ano, no Brasil, Costa-Motta *et al.* (2014), baseados num estudo de cluster de pacientes com mucopolissacaridose tipo VI no Nordeste do Brasil, sugeriram fortemente um efeito fundador responsável pela alta frequência de uma mutação específica nesta área,

reforçando a necessidade de um programa abrangente de genética comunitária para essa localidade.

Kubaski *et al.*, em 2019, relataram num pôster no Congresso Mundial de Doenças Lissosômicas a identificação de seis clusters de MPS na América Latina: três clusters foram confirmados no Brasil, dois clusters foram identificados no Equador, um cluster na República Dominicana, e outros clusters estão sendo investigados no Haiti, no Panamá e no Brasil .

A identificação e a caracterização dos clusters MPS fornecem uma melhor compreensão de como eles foram originados e permitem criar medidas preventivas e de gerenciamento para as comunidades afetadas.

2.2 Etiologia, herança e classificação das MPS

A ausência de qualquer uma das dez enzimas envolvidas no processo de degradação dos glicosaminoglicanos (GAGS) nos lisossomos leva a um acúmulo intralissossomal destas moléculas incompletamente degradadas, fazendo com que os lisossomos cheios de GAGS se acumulem na célula e interferindo, assim, no funcionamento normal, o que provoca os sintomas da doença (Giugliani *et al.*, 2010)

Todas as mucopolissacaridoses têm uma herança autossômica recessiva, com exceção da mucopolissacaridose II, que é herdada de forma ligada ao X. (Fedele, 2015). No entanto, há pacientes do sexo feminino relatadas com mucopolissacaridose (Neufeld; Muenzer, 2001).

Os dados existentes sobre a incidência de mucopolissacaridose são escassos, geralmente de países europeus e com base em dados confirmados através da demonstração da redução da atividade enzimática específica. Essas patologias foram descritas em todos os grupos étnicos com incidência combinada delas provavelmente em 1:10.000 a 1:25.000 em recém-nascidos vivos. Esse valor provavelmente é uma subestimação da incidência real (Meikle *et al.*, 1999) A mucopolissacaridose III é considerada o tipo mais frequente, embora a mucopolissacaridose tipo I pareça ser uma das mais frequentes no Brasil e a mais frequente nos países escandinavos. As mucopolissacaridoses VII e tipo IX são as menos diagnosticadas (Federhen *et al.*, 2020).

A classificação atual das mucopolissacaridoses é baseada no defeito enzimático subjacente (onze tipos diferentes), que corresponde a nove fenótipos clínicos (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux Lamy, deficiência de Sly e hialuronidase) (Quadro 1). O número de defeitos enzimáticos é maior que o dos fenótipos clínicos, porque a mesma deficiência enzimática pode estar associada a diferentes graus de envolvimento clínico (grave, moderado, leve; também chamados de fenótipos clássicos e atenuados). (Giugliani *et al.*, 2016; Fedele, 2015).

A situação oposta também ocorre, como no caso das mucopolissacaridoses III e IV, em que diferentes defeitos enzimáticos ficam associados ao mesmo fenótipo (Sanfilippo A, B, C e D e Morquio A e B, respectivamente). A partir da heterogeneidade clínica dada pelo mesmo defeito enzimático, pode-se deduzir que a demonstração desse déficit estabelece o tipo de mucopolissacaridose, mas não prediz a magnitude dos sintomas associados. O estabelecimento de um prognóstico em pacientes com início precoce da doença é importante para definir a estratégia terapêutica a ser seguida, mas isso é dificultado pela natureza progressiva desse grupo de patologias. Os estudos de correlação genótipo/fenótipo esclareceram parcialmente essa variabilidade, que também depende de fatores ambientais ou do manejo clínico do paciente (Valstar *et al.*, 2008; Gun Bilgic *et al.*, 2020).

Quadro 1 – Classificação das mucopolissacaridoses

Tipos de MPS	Enzima com atividade deficiente	Glicosaminoglicano(s) não degradados	Epônimo
I	α -L-iduronidase	DS, HS	Hurler Hurler-Scheie Scheie
II	iduronato-sulfatase sulfamidase (heparan N-sulfatase)	DS, HS	Hunter
IIIA	α -N-acetilglicosaminidase	HS	Sanfilippo A
IIIB	acetil-Coa: α -glicosaminidase	HS	Sanfilippo B
IIIC	acetiltransferase	HS	Sanfilippo C
IIID	N-acetilglucosamina 6-sulfatase	HS	Sanfilippo D
IVA	N-acetil-galactosamina 6-sulfatase (galactose-6-sulfatase)	QS, CS6	Morquio A
IVB	β -galactosidase	QS	Morquio B
VI	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (arilsulfatase B)	DS, CS4	Maroteaux-Lamy
VII	β -glicuronidase	DS, HS, CS4, CS6	Sly
IX	hialuronidase	hialuronan	Natowicz

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: DS: dermatan sulfato; HS: heparan sulfato; QS: queratan sulfato; CS4: condroitin 4-sulfato; CS6: condroitin 6-sulfato.

2.3 Mucopolissacaridose III

A Mucopolissacaridose tipo III (MPS III), também conhecida como síndrome de Sanfilippo, é uma doença de herança autossômica recessiva. Ela é subdividida em quatro tipos bioquímicos distintos (A, B, C e D), cada um resultante da deficiência de uma enzima específica

envolvida no catabolismo do heparan sulfato (Valstar *et al.*, 2008). As enzimas deficientes nesses subtipos catalisam etapas distintas na remoção de resíduos de glucosamina N-acetilada ou N-sulfatada com ligações alfa, que são características do sulfato de heparano e da heparina (Bodamer; Giugliani; Wood, 2014).

O Tipo A (heparan mucopolissacaridose) é causado pela deficiência da enzima heparan sulfato sulfamidase, que catalisa a liberação de sulfato dos resíduos terminais de glicosamina N-sulfatada. O Tipo B resulta da deficiência da enzima alfa-N-acetilglucosaminidase (NAGLU), responsável pela clivagem de glicosaminas acetiladas. Já o Tipo C é associado à deficiência da acetil-coenzima A-alfa-glucosamina-acetiltransferase (HGSNAT), enzima responsável pela acetilação (transferência da acetil-coenzima A para um grupo amino) dos resíduos resultantes da degradação anterior. Notavelmente, a HGSNAT é a única enzima lisossômica conhecida que não é uma hidrolase e que também requer um cofator no interior dos lisossomos. Por fim, o Tipo D deve-se à deficiência da N-acetilglucosamina-6-sulfatase (GNS), que libera o sulfato dos resíduos de N-acetilglucosamina-6-sulfatase do sulfato de heparano. Independentemente do subtipo, a patogênese comum reside no acúmulo de heparan sulfato na urina e em diversos tecidos (Jakóbkiewicz-Banecka *et al.*, 2016).

A incidência combinada da MPS III é estimada em 1:50.000 a 1:370.000 recém-nascidos vivos, com uma variabilidade considerável entre populações. Dentre os subtipos, o Tipo A é geralmente considerado o mais frequente, enquanto o Tipo D é o menos comum. (Montenegro *et al.*, 2022)

Embora as formas bioquímicas (A, B, C ou D) da MPS III sejam clinicamente indistinguíveis entre si, o Tipo A é frequentemente associado a um fenótipo mais grave (Valstar *et al.*, 2008; Fedele, 2015). Contudo, é importante ressaltar que existe um espectro de gravidade nas manifestações clínicas dentro de cada tipo, embora menos evidente do que em outras mucopolissacaridoses. O quadro clínico clássico da MPS III se caracteriza por um proeminente comprometimento neurológico, contrastando com anormalidades somáticas geralmente leves (Cleary; Wraith, 1993).

Os sintomas manifestam-se tipicamente após os três anos de idade, com uma perda gradual de habilidades adquiridas, como a capacidade de caminhar, o controle esfinteriano e a linguagem. (Cleary; Wraith, 1993; Fedele, 2015). Distúrbios de conduta, incluindo hiperatividade e agressividade, são achados comuns, frequentemente graves e de difícil manejo farmacológico (Shapiro *et al.*, 2016)

Além disso, convulsões, hepatomegalia moderada e contraturas articulares leves também são observadas (Fedele, 2015). A estatura baixa é moderada ou inexistente, e as alterações ósseas são leves, porém detectáveis por estudo radiológico (Muenzer, 2004)

Devido ao envolvimento somático menos severo, a MPS III apresenta o menor risco de complicações anestésicas em comparação com outras mucopolissacaridoses (Walker *et al.*, 1994).

2.4 Mucopolissacaridose IIIB (Síndrome de Sanfilippo IIIB)

2.4.1 Incidência

A mucopolissacaridose IIIB (MPS IIIB) é uma doença genética rara, com uma incidência relativamente baixa em comparação com outros subtipos. No Brasil, a incidência é de 0,2 por 100.000 nascidos vivos (Montenegro *et al.*, 2022), semelhante às taxas na França (0,15:100.000 nascidos vivos) (Héron *et al.*, 2011) e em Taiwan (0,28:100.000 nascidos vivos) (Lin *et al.*, 2018). Em contraste, a incidência é significativamente maior no Reino Unido (1,21:100.000 nascidos vivos), na Grécia (0,97:100.000 nascidos vivos) e na Alemanha (1,67:100.000 nascidos vivos) (Héron *et al.*, 2011; Baehner *et al.*, 2005; Meikle *et al.*, 1999; Nelson, 1997; van de Kamp *et al.*, 1981).

Acredita-se que esses números revelem um possível efeito fundador, variando conforme o país estudado. Outros países apresentam estimativas não confiáveis, revelando a necessidade de atualizações de dados, especialmente na Europa, para uma análise mais detalhada dos subtipos de MPS III. Estudos que identificaram agrupamentos de pacientes com MPS IIIB são quase inexistentes, exceto por aqueles listados por Montenegro *et al.*, 2024.

2.4.2 Caracterização das mutações, atividade enzimática e glicosaminoglicanos na MPS IIIB

2.4.2.1 Achados moleculares

A Mucopolissacaridose Tipo IIIB (MPS IIIB) é uma doença de herança autossômica recessiva, causada por mutações bialélicas no gene *NAGLU*. Este gene, localizado no cromossomo 17q21.2, codifica uma proteína de 743 aminoácidos, é dividido em seis éxons e abrange um total de 8,3 kb. As mutações no *NAGLU* resultam na deficiência da enzima α -N-acetilglicosaminidase, o que leva ao acúmulo de sulfato de heparano nos tecidos e ao aumento de sua excreção na urina. A MPS IIIB apresenta uma ampla heterogeneidade genética e clínica, com mais de 176 mutações já descritas no gene *NAGLU* (aproximadamente 80% são mutações pontuais). Essas mutações variam de substituições de nucleotídeos a deleções e inserções,

impactando diretamente a função e a estabilidade da enzima (Schmidtchen *et al.*, 1998; Weber *et al.*, 1999; Irigohê *et al.*, 2020; Barbed Ferrández *et al.*, 2021). Além disso, um estudo recente de Vargas-López, Prada, e Alméciga-Díaz (2024) destacou que alterações epigenéticas, juntamente com as mutações genéticas, podem desempenhar um papel significativo na expressão fenotípica dos pacientes.

As mutações identificadas no gene *NAGLU* podem ser categorizadas de acordo com seu impacto na sequência proteica e funcionalidade enzimática. As **mutações missense** são substituições de aminoácidos que afetam a estrutura e a função da enzima, com exemplos como R643C, R297X, S612G, E634K e L497V frequentemente associadas a um fenótipo mais atenuado (Weber *et al.*, 1999; Chang *et al.*, 2014; Ozkinay *et al.*, 2021). As **mutações frameshift** envolvem pequenas deleções ou inserções que alteram a fase de leitura do código genético, resultando na produção de uma proteína truncada e não funcional (Weber *et al.*, 1999). Já as **mutações nonsense** introduzem um códon de parada prematuro na sequência, levando a uma proteína encurtada e inativa, como a p.E153X, identificada em pacientes tunisianos (Ouesleti *et al.*, 2017). Por fim, as **mutações splice-site** afetam o processamento do RNA mensageiro, comprometendo a síntese de uma enzima funcional (Almenabawy *et al.*, 2023).

A significativa heterogeneidade alélica no gene *NAGLU* contribui diretamente para a ampla variabilidade fenotípica observada nos pacientes com MPS IIIB, que pode variar desde formas graves até fenótipos mais leves (Weber *et al.*, 1999; Irigohê *et al.*, 2020; Pierzynowska *et al.*, 2020; Ozkinay *et al.*, 2021). A análise dessas mutações com base no contexto populacional é crucial. Dependendo da mutação, podem ser encontrados correspondentes fenotípicos que auxiliam na identificação precoce da doença e no suporte às equipes médicas em cada local, orientando o manejo clínico e as estratégias de intervenção.

2.4.2.2 Mutações em populações mundiais

Estudos populacionais têm revelado mutações específicas em diferentes regiões do mundo, destacando a importância de pesquisas contínuas para compreender a base molecular da doença e melhorar o manejo clínico (Quadro 2).

Quadro 2 – Mutações em populações mundiais relacionadas à MPS IIIB

Região	Estudo/Autores	Mutações identificadas	Observações
Sul da Itália e Arábia	Schmidtchen <i>et al.</i> (1998)	Y92H, P115S, Y140C, E153K, R203X, 650insC, 901delAA, P358L, A664V, L682R	Alta heterogeneidade molecular com P115S prevalente no sul da Itália e R674H em árabes. Mutações agrupadas nas extremidades da enzima A-N-acetilglucosaminidase.
Itália (Sul) / Alemanha	Zhao <i>et al.</i> (1998)	p.Y140C, p.R297X	p.Y140C com alta prevalência em italianos e alemães. p.R297X representa 20% dos alelos em alemães.
Holanda e Australásia	Weber <i>et al.</i> (1999)	31 mutações em 40 pacientes, incluindo 25 novas	Destaca a heterogeneidade alélica e variabilidade fenotípica.
Turquia	Emre <i>et al.</i> (2002); Ozkynay <i>et al.</i> (2021)	Dez mutações distintas, incluindo mutações missense, splice e grande deleção	80% missense, novas mutações c.509G>T (p.Gly170Val) e c.700C>G (p.Arg234Gly) com fenótipo variado. Alta prevalência de MPS IIIB.
Suécia	Malm; Månsson (2010)	Um caso único de MPS IIIB	Progresso lento da doença comparado com IIIA. Estudo fornece insights sobre evolução clínica.
França, Reino Unido e Grécia	Héron <i>et al.</i> (2011)	Novas mutações: p.D312N, p.R565q, p.R482W, p.A582P	Alta variabilidade clínica entre 16 casos de MPS IIIB de 128 pacientes com MPS III.
Colômbia	Gómez <i>et al.</i> (2012)	MPS III menos freqüente, sem detalhes específicos de mutações	Diagnóstico dificultado por sintomas predominantemente neurológicos e falta de centros de referência.
Índia	Sheth <i>et al.</i> (2015)	Não especificado	Sanfilippo identificado como o tipo de MPS mais frequente no estudo, com neuroregressão significativa.
Portugal e Taiwan	Kim <i>et al.</i> (2016)	Maior prevalência de MPS IIIB	Prevalência de MPS IIIB comparativamente alta.
Irlanda	Somanadhan <i>et al.</i> (2016)	Não foca em mutações	Enfatiza os desafios emocionais enfrentados por famílias cuidando de crianças com MPS, incluindo MPS IIIB.
Tunísia	Ouesleti <i>et al.</i> (2017)	Mutações específicas como p.L550P e p.E153X	Refletem a alta taxa de consanguinidade.
China	Kong <i>et al.</i> (2020)	20 mutações no gene NAGLU, incluindo 12 novas	Preenche uma lacuna literária sobre MPS IIIB na Ásia.

Região	Estudo/Autores	Mutações identificadas	Observações
México	Fernández-Hernández <i>et al.</i> (2022)	Haplótipo fundador ibérico	Sugere influência histórica da colonização espanhola.
Egito	Almenabawy <i>et al.</i> (2023)	14 mutações no gene NAGLU, variante c.1444C > T p.ARG482TRP frequente	Indica semelhanças genéticas com a população turca.
Coreia	Kim <i>et al.</i> (2016, 2022)	Heterozigotas compostas no gene NAGLU, incluindo c.1444C>T (p.R482W), c.1675G>T (p.D559Y)	Subtipos de MPS III com variabilidade fenotípica significativa.
Kosovo	Spahiu <i>et al.</i> (2023)	Y140C conhecida e Ser169fs nova	Ser169fs pode ser mais prevalente na região dos Balcãs, necessitando mais estudos.
Brasil	Federhen <i>et al.</i> (2020), Montenegro <i>et al.</i> (2022)	Prevalência de MPS IIIB (0,2 por 100.000 nascidos vivos); variante comum p.leu496pro	A variante representa 31% dos alelos brasileiros, encontrada também em pacientes equatorianos.

Fonte: Elaborado pela autora.

Esse quadro proporciona uma visão comparativa das descobertas de mutações do gene NAGLU em diferentes regiões, destacando a diversidade genética e as características clínicas associadas à MPS IIIB em várias populações ao redor do mundo.

2.4.2.3 Atividade Enzimática e Glicosaminoglicanos na MPS IIIB

A deficiência da enzima α -N-acetilglicosaminidase é o evento central na fisiopatologia da MPS IIIB. Esta deficiência resulta no acúmulo de sulfato de heparano, já que a enzima deficiente não consegue degradar o sulfato de heparano, acumulando-se nos lisossomos e causando disfunção celular e tecidual (Malinowska *et al.*, 2008; Irighonhê *et al.*, 2020). O excesso de glicosaminoglicanos interfere na função lisossomal, levando à morte celular e à degeneração tecidual (Malinowska *et al.*, 2008; Nijmeijer *et al.*, 2019).

Shimamura *et al.* (1976) relataram alterações generalizadas, como vacuolização e inchaço citoplasmático em vários órgãos, com acúmulo de glicosaminoglicanos ácidos, gangliosídeos e fosfolípidios. Eles identificaram inclusões lisossomais ultraestruturais – materiais laminados e osmiocílicos –, com atividade de fosfatase ácida, semelhantes às lesões em outras doenças de armazenamento, como Hurler e Hunter. Hadfield *et al.* (1980) observaram

que inclusões lipídicas e corpos citoplasmáticos membranosos (MCBs) nos neurônios causam disfunção neurológica grave e déficits precoces associados ao armazenamento de gangliosídeos. Eles também identificaram características neuropatológicas compartilhadas com outros distúrbios de armazenamento, como corpos de zebra e material granular.

Federico *et al.* (1981) usaram vários métodos diagnósticos para identificar a síndrome de Sanfilippo B. A análise dos mucopolissacarídeos urinários revelou excreção anormal de sulfato de heparano, confirmando o acúmulo característico da doença. O líquido cefalorraquidiano (LCR) foi avaliado por punção lombar, revelando níveis elevados de mucopolissacarídeos e células distendidas com vacúolos contendo material positivo para PAS, característico de distúrbios do armazenamento lisossomal. A biópsia conjuntival mostrou vacúolos com material de armazenamento em fibroblastos, reforçando o diagnóstico. O teste de atividade enzimática confirmou a ausência de N-acetil- α -D-glicosaminidase, marcando a deficiência enzimática responsável pela síndrome. Esses achados integrados permitiram uma abordagem diagnóstica robusta, usando métodos bioquímicos, citológicos e histológicos para confirmar a síndrome de Sanfilippo B.

Para tanto, o diagnóstico é facilitado por meio de ensaio enzimático, no qual a medição da atividade da α -N-acetilglicosaminidase em amostras de sangue ou fibroblastos é crucial para o diagnóstico (Gómez; García-Robles; Suárez-Obando, 2012). Pacientes com MPS IIIB têm atividade enzimática drasticamente reduzida ou ausente (Irigonhê *et al.*, 2020; Kong *et al.*, 2020).

No estudo de Coppa *et al.* (2015), que analisou 44 pacientes com mucopolissacaridoses, incluindo 13 com MPS III, foram observados níveis elevados de glucosamina urinária (GlcN) derivada de sulfato de heparano (HS) em pacientes com MPS IIIB. Este acúmulo correlacionou-se com deficiência intelectual e sintomas neurológicos. O estudo destacou o declínio neurocognitivo e comportamental distinto na MPS IIIB e observou variabilidade nos níveis de GlcN entre os tipos de MPS. No entanto, a complexidade da apresentação clínica na MPS IIIB não pode ser ignorada, pois, devido à heterogeneidade, a confirmação diagnóstica é bastante difícil em muitos casos.

2.4.2.4 Implicações clínicas e gerenciamento

A compreensão aprofundada das mutações associadas à MPS IIIB e sua correlação com a atividade enzimática da α -N-acetilglicosaminidase é fundamental e apresenta implicações significativas em diversas frentes do manejo da doença. Primeiramente, essa compreensão é crucial para o **diagnóstico preciso**, uma vez que a identificação de mutações específicas

permite um diagnóstico molecular assertivo. Isso é particularmente relevante em casos onde há sobreposição de sintomas com outros transtornos do desenvolvimento, como o autismo, facilitando a distinção e a confirmação diagnóstica (Malinowska *et al.*, 2008; Irigohê *et al.*, 2020).

Em segundo lugar, o conhecimento do perfil genético do paciente é indispensável para o desenvolvimento e aplicação de **terapias direcionadas**. À medida que avançam as pesquisas em terapias de reposição enzimática e gênica, a especificidade da mutação se torna um fator determinante para a eficácia dessas abordagens, permitindo intervenções mais personalizadas (Schmidtchen *et al.*, 1998; Nijmeijer *et al.*, 2019; Kong *et al.*, 2020).

Por fim, e de suma importância, a identificação das mutações específicas em diferentes populações otimiza o **aconselhamento genético**. Isso não só facilita o diagnóstico pré-natal, oferecendo informações cruciais para o planejamento familiar, mas também permite a identificação de grupos populacionais que se beneficiariam de serviços direcionados de triagem genética e aconselhamento, contribuindo para uma gestão mais eficaz da saúde pública e genética (Schmidtchen *et al.*, 1998; Ozkinay *et al.*, 2021; Almenabawy *et al.*, 2023).

2.4.3 Características clínicas da MPS IIIB

2.4.3.1 Sintomas Neurológicos e Comportamentais

A Mucopolissacaridose Tipo IIIB (MPS IIIB) é primariamente caracterizada por uma degeneração grave do sistema nervoso central, com sintomas que se manifestam tipicamente na primeira infância e progridem ao longo do tempo. É importante notar que estas características clínicas exibem uma ampla variabilidade na expressão fenotípica (Hadfield *et al.*, 1980; Federico *et al.*, 1981). As crianças afetadas podem inicialmente apresentar **atrasos no desenvolvimento**, manifestando dificuldades na aquisição de marcos motores e cognitivos, como a fala, a marcha ou a interação social (Beesley *et al.*, 2004; Irigohê *et al.*, 2020; Kong *et al.*, 2020; Ozkinay *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2022; Montenegro *et al.*, 2022; Cabarcas *et al.*, 2024). Um dos primeiros e mais marcantes sinais frequentemente observados é a **regressão da fala**, indicando uma perda progressiva das habilidades de comunicação (Beesley *et al.*, 2004; Irigohê *et al.*, 2020; Montenegro *et al.*, 2022).

Além do declínio cognitivo, **distúrbios comportamentais** são proeminentes, incluindo **hiperatividade**, agressividade, impulsividade e distúrbios do sono, que são comuns nas fases iniciais da doença (Beesley *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2016; Irigohê *et al.*, 2020; Kong *et al.*, 2020; Ozkinay *et al.*, 2021; Montenegro *et al.*, 2022; Cabarcas *et al.*, 2024). A **epilepsia**

também pode ser uma manifestação neurológica (Ozkinay *et al.*, 2021; Montenegro *et al.*, 2022). À medida que a doença progride, há um **declínio cognitivo e demência** significativos, culminando em uma perda severa das funções cognitivas (Beesley *et al.*, 2004; Sedel; Turpin; Baumann, 2007; Lin *et al.*, 2018; Irigönhê *et al.*, 2020; Montenegro *et al.*, 2022; Atee *et al.*, 2024). Em estágios avançados, os pacientes podem desenvolver **espasticidade e retardo motor**, caracterizados por rigidez muscular, dificuldades de mobilidade e, eventualmente, a perda completa da capacidade de andar (Beesley *et al.*, 2004; Sedel; Turpin; Baumann, 2007; Irigönhê *et al.*, 2020; Cabarcas *et al.*, 2024).

Quadro 3 – Manifestações clínicas da MPS IIIB

Sintomas neurológicos e comportamentais da MPS IIIB	Descrição	Referências
Atraso no Desenvolvimento	Crianças podem apresentar atrasos nos marcos motores e cognitivos, como dificuldades para falar, andar ou interagir socialmente.	Beesley <i>et al.</i> , 2004; Irigönhê <i>et al.</i> , 2020; Kong <i>et al.</i> , 2020; Ozkinay <i>et al.</i> , 2021; Kim <i>et al.</i> , 2022; Montenegro <i>et al.</i> , 2022; Cabarcas <i>et al.</i> , 2024.
Regressão da Fala	A perda progressiva das habilidades de comunicação é um dos primeiros sinais observados.	Beesley <i>et al.</i> , 2004; Irigönhê <i>et al.</i> , 2020; Montenegro <i>et al.</i> , 2022.
Hiperatividade e Distúrbios Comportamentais	Comportamentos como agressividade, impulsividade e distúrbios do sono são comuns nas fases iniciais.	Beesley <i>et al.</i> , 2004; Kim <i>et al.</i> , 2016; Irigönhê <i>et al.</i> , 2020; Kong <i>et al.</i> , 2020; Ozkinay <i>et al.</i> , 2021; Montenegro <i>et al.</i> , 2022; Cabarcas <i>et al.</i> , 2024.
Epilepsia	É um sintoma observado durante o desenvolvimento da doença.	Ozkinay <i>et al.</i> , 2021; Montenegro <i>et al.</i> , 2022.
Declínio Cognitivo e Demência	À medida que a doença progride, há uma perda significativa das funções cognitivas, levando à demência grave.	Beesley <i>et al.</i> , 2004; Sedel; Turpin; Baumann, 2007; Lin <i>et al.</i> , 2018; Irigönhê <i>et al.</i> , 2020; Montenegro <i>et al.</i> , 2022; Atee <i>et al.</i> , 2024.
Espasticidade e Retardo Motor	Em estágios avançados, os pacientes podem apresentar rigidez muscular, dificuldades de mobilidade e perda completa da capacidade de andar.	Beesley <i>et al.</i> , 2004; Sedel; Turpin; Baumann, 2007; Irigönhê <i>et al.</i> , 2020; Cabarcas <i>et al.</i> , 2024.

Fonte: Elaborado pela autora.

2.4.3.2 Manifestações Somáticas

Embora o quadro clínico da MPS IIIB seja dominado pelos sintomas neurológicos, a doença também pode apresentar características somáticas. Contudo, estas são geralmente

menos severas e proeminentes em comparação com outros tipos de MPS. Dentre as manifestações somáticas, destacam-se os **dismorfismos faciais**, que podem incluir macrocefalia (Montenegro *et al.*, 2022), fronte proeminente, características faciais grosseiras, sobrancelhas grossas, hirsutismo, lábios grossos, crescimento gengival excessivo e anormalidades significativas na morfologia do cabelo (Malinowska *et al.*, 2008). Tais achados podem estar presentes na maioria dos pacientes relatados (Ribera *et al.*, 2015; Irigohê *et al.*, 2020; Kong *et al.*, 2020; Ozkinay *et al.*, 2021; Montenegro *et al.*, 2022; Cabarcas *et al.*, 2024), sendo os dentes serrilhados uma característica prevalente (Kong *et al.*, 2020) que pode auxiliar na diferenciação de outros tipos de MPS.

A **hepatomegalia**, ou aumento do fígado, é comum, mas tipicamente não resulta em complicações graves (Ribera *et al.*, 2015; Irigohê *et al.*, 2020; Ozkinay *et al.*, 2021; Montenegro *et al.*, 2022). Casos de esplenomegalia também foram observados (De Laurentis *et al.*, 2020; Kong *et al.*, 2020; Montenegro *et al.*, 2022). As **infecções respiratórias recorrentes** são frequentes, atribuídas ao comprometimento do sistema imunológico e ao acúmulo de mucopolissacarídeos nas vias aéreas (Ribera *et al.*, 2015; Irigohê *et al.*, 2020). Em relação aos **achados otorrinolaringológicos e perda auditiva**, estudos como os de Gönüldas *et al.* (2014), Murgasova *et al.* (2020), Montenegro *et al.* (2022) e Chimelo *et al.* (2024) sublinham a prevalência de sintomas nessa área. A apneia obstrutiva do sono, associada à hipertrofia adenotonsilar, é comum (Gönüldas *et al.*, 2014), e a rinosinusite crônica, perda auditiva e otite média são frequentes, surgindo precocemente e justificando intervenções cirúrgicas (Murgasova *et al.*, 2020). Montenegro *et al.* (2022) relataram um déficit auditivo em 16,03% da população estudada com MPS IIIB.

As **anormalidades esqueléticas e articulares** são observadas em 24,52% dos pacientes com MPS IIIB, conforme Montenegro *et al.* (2022). No entanto, as alterações articulares são menos frequentes e a mobilidade articular é geralmente próxima do normal em comparação com outros tipos de MPS, indicando que o subtipo IIIB é menos afetado nesse aspecto. Por fim, **problemas gastrointestinais**, como diarreia e outras complicações intestinais, podem ocorrer, embora sejam considerados menos proeminentes no espectro clínico da doença (Zeng *et al.*, 2017; Barbed Ferrández, *et al.*, 2021; Montenegro *et al.*, 2022).

Quadro 4 – Manifestações somáticas da MPS IIIB

Manifestações somáticas da MPS IIIB	Descrição	Referências
Dismorfismos faciais	Incluem macrocefalia, fronte proeminente, características faciais grosseiras, sobrancelhas grossas, hirsutismo, lábios grossos e crescimento gengival excessivo.	Montenegro <i>et al.</i> , 2022; Malinowska <i>et al.</i> , 2008; Ribera <i>et al.</i> , 2015; Irigonhê <i>et al.</i> , 2020; Kong <i>et al.</i> , 2020; Ozkinay <i>et al.</i> , 2021; Cabarcas <i>et al.</i> , 2024.
Hepatomegalia e Esplenomegalia	Aumento do fígado e baço, embora geralmente não causem complicações graves.	Ribera <i>et al.</i> , 2015; Irigonhê <i>et al.</i> , 2020; Ozkinay <i>et al.</i> , 2021; Montenegro <i>et al.</i> , 2022; De Laurentis <i>et al.</i> , 2020; Kong <i>et al.</i> , 2020.
Infecções respiratórias recorrentes	Comprometimento imunológico e acúmulo de mucopolissacarídeos nas vias aéreas levam a infecções frequentes.	Ribera <i>et al.</i> , 2015; Irigonhê <i>et al.</i> , 2020.
Achados otorrinolaringológicos e perda auditiva	Incluem apneia do sono, rinossinusite crônica e perda auditiva. Intervenções cirúrgicas frequentes são necessárias.	Gönüldas <i>et al.</i> , 2014; Murgasova <i>et al.</i> , 2020; Montenegro <i>et al.</i> , 2022; Chimelo <i>et al.</i> , 2024.
Anormalidades esqueléticas e articulares	Presença de anormalidades esqueléticas e articulações com mobilidade próxima ao normal, mas menos frequentemente em comparação com outros tipos de MPS.	Montenegro <i>et al.</i> , 2022.
Problemas gastrointestinais	Incluem diarreia e complicações intestinais menos frequentes.	Zeng <i>et al.</i> , 2017; Barbed Ferrández <i>et al.</i> , 2021; Montenegro <i>et al.</i> , 2022.

Fonte: Elaborado pela autora.

2.4.3.3 Manifestações Clínicas Incomuns

Além do quadro clínico clássico, a MPS IIIB pode apresentar manifestações menos comuns ou associações complexas que desafiam o diagnóstico e o manejo. Casos de **outras doenças recessivas associadas à MPS IIIB** são particularmente notáveis, como exemplificado pelos relatos de Takaura *et al.* (2006) e Gun Bilgic *et al.* (2020). Takaura *et al.* (2006) descreveram uma criança de 5 anos com macrocefalia, atraso intelectual e comprometimento hepático, na qual testes genéticos revelaram mutações tanto no gene *ATP7B* (doença de Wilson) quanto no *NAGLU* (MPS IIIB), mesmo sem consanguinidade parental. Por sua vez, Gun Bilgic *et al.* (2020) relataram dois irmãos de uma família consanguínea diagnosticados com MPS IIIB e Paraparesia Espástica Hereditária tipo 54 (SPG54), com novas mutações identificadas através

do sequenciamento do exoma completo (WES), sublinhando a importância dessa ferramenta para o diagnóstico em famílias com histórico de consanguinidade.

As **manifestações cardíacas** na MPS IIIB são consideradas raras (Ayuna *et al.*, 2020), mas quando presentes, incluem achados clínicos relevantes. Kourouklis *et al.* (2007) reportaram o primeiro caso de defeito do septo interventricular (VSD) com desvio significativo da esquerda para a direita. Mais recentemente, Fernández-Hernández *et al.* (2022) descreveram um caso inédito de defeito do septo atrial tipo *ostium secundum* de 8 mm, expandindo o fenótipo cardíaco conhecido da MPS IIIB. Outras condições como hipogonadismo hipogonadotrófico, parada de crescimento e outras cardiopatias congênitas também foram associadas. O acúmulo de glicosaminoglicanos, como sulfato de heparano e sulfato de dermatano, é hipoteticamente ligado a alterações coronarianas e proliferação miointimal (Braunlin *et al.*, 2014). Ozkinay *et al.* (2021) adicionaram a descrição de anomalias vasculares, defeitos do septo ventricular e cardiomiopatia dilatada. A compreensão da fisiopatologia cardiovascular na MPS IIIB ainda requer estudos aprofundados para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

Uma apresentação particularmente rara foi relatada por De Laurentis *et al.* (2020), envolvendo um **tumor cerebelar**. O artigo descreve um caso de MPS IIIB que se manifestou como uma lesão semelhante a um tumor no sistema nervoso central. Após a ressecção cirúrgica, observou-se melhora clínica, sugerindo o potencial da intervenção cirúrgica nesses casos. A paciente em questão apresentava sintomas iniciais como macrocefalia e hipotonia, progredindo para hepatoesplenomegalia e dificuldades motoras, culminando na identificação e remoção da lesão cerebelar aos 5 anos de idade. Este achado ressalta a necessidade de mais pesquisas para entender a fisiopatologia e a prevalência de tais apresentações atípicas.

Outras manifestações atípicas incluem a **linfangiectasia intestinal**, descrita por Barbed Ferrández *et al.* (2021) em um paciente com diarreia crônica e achados consistentes com a condição. O estudo sugere que a deposição de glicosaminoglicanos nos neurônios do plexo mientérico pode afetar a motilidade intestinal, embora essa hipótese necessite de investigação adicional. Adicionalmente, **manifestações oftalmológicas** como distrofia retiniana e/ou atrofia óptica foram reportadas por Ozkinay *et al.* (2021).

Por fim, a descrição de uma **forma de início tardio** da MPS IIIB por Montenegro *et al.* (2021) em um paciente brasileiro expande o espectro clínico conhecido. Este caso singular apresentou comprometimento cognitivo leve e uma mudança neurocognitiva abrupta aos 18 anos, com sintomas sugestivos de um transtorno esquizofreniforme, uma apresentação atípica em comparação com o fenótipo clássico que geralmente exibe sintomas comportamentais e psiquiátricos precoces. Convulsões, não incomuns em crianças mais velhas com MPS III, foram

seguidas por deterioração aguda, destacando a natureza progressiva da doença. O paciente exibiu deterioração neurológica progressiva, incluindo aumento ventricular, atrofia do córtex cerebral e cerebelar, redução da substância branca cerebral e espessamento diploico, achados consistentes com o padrão neuroimagiológico da MPS IIIB. O sequenciamento clínico do exoma descartou outras etiologias monogênicas para as características clínicas incomuns, reforçando a associação dessas características com a variante *NAGLU* identificada.

Quadro 5 – Manifestações clínicas incomuns da MPS IIIB

Manifestações clínicas incomuns da MPS IIIB	Descrição	Referências
Doenças recessivas associadas	Incluem casos complexos de doenças raras, como doença de Wilson e SPG54, destacando a importância do sequenciamento de exoma completo no diagnóstico.	Takaura <i>et al.</i> , 2006; Gun Bilgic <i>et al.</i> , 2020.
Manifestações cardíacas	Incluem defeitos no septo interventricular e atrial, e são raras na MPS IIIB.	Ayuna <i>et al.</i> , 2020; Kourouklis <i>et al.</i> , 2007; Fernández-Hernández <i>et al.</i> , 2022; Braunlin <i>et al.</i> , 2014; Ozkinay <i>et al.</i> , 2021.
Tumor cerebelar	Apresentação rara com lesões semelhantes a tumores, destacando a necessidade de mais pesquisas para entender essas manifestações atípicas.	De Laurentis <i>et al.</i> , 2020.
Linfangiectasia intestinal	Associada a diarreia crônica, sugere papel dos glicosaminoglicanos na motilidade intestinal.	Barbed <i>et al.</i> , 2021.
Manifestações oftalmológicas	Incluem distrofia retiniana e/ou atrofia óptica.	Ozkinay <i>et al.</i> , 2021.
Forma de início tardio	Caracterizada por comprometimento cognitivo leve e mudanças neurocognitivas abruptas, diferenciando do fenótipo clássico.	Montenegro <i>et al.</i> , 2021.

Fonte: Elaborado pela autora.

2.4.4 Achados na anatomia patológica e bioquímicos

Os estudos de Shimamura *et al.* (1976), Hadfield *et al.* (1980) e Federico *et al.* (1981) contribuíram significativamente para a compreensão das alterações patológicas e bioquímicas da doença.

Shimamura *et al.* (1976) relataram alterações generalizadas, como vacuolização e inchaço citoplasmático em vários órgãos, com acúmulo de glicosaminoglicanos ácidos,

gangliosídeos e fosfolipídios. Identificaram também inclusões lisossomais ultraestruturais – materiais laminados e osmiofílicos – com atividade de fosfatase ácida, semelhantes às lesões de outras doenças de armazenamento, como Hurler e Hunter.

Hadfield *et al.* (1980), por sua vez, observaram que as inclusões lipídicas e corpos citoplasmáticos membranosos nos neurônios causam disfunção neurológica severa e déficits precoces, associados ao armazenamento de gangliosídeos. Também identificaram características neuropatológicas compartilhadas com outros distúrbios de armazenamento, como corpos de zebra e material granular.

Por fim, Federico *et al.* (1981) utilizaram diversos métodos diagnósticos para identificar a síndrome de Sanfilippo B. A análise de mucopolissacarídeos urinários revelou excreção anormal de sulfato de heparano, confirmando o acúmulo característico da doença. O líquido cefalorraquidiano foi avaliado por punção lombar, revelando níveis elevados de mucopolissacarídeos e células distendidas com vacúolos contendo material PAS-positivo, característico de distúrbios de armazenamento lisossomal. A biópsia conjuntival mostrou vacúolos com material de armazenamento nos fibrócitos, reforçando o diagnóstico. O teste de atividade enzimática confirmou a ausência de N-acetil-a-D-glucosaminidase, marcando a deficiência enzimática responsável pela síndrome. Esses achados integrados permitiram uma abordagem diagnóstica robusta, utilizando métodos bioquímicos, citológicos e histológicos para confirmar a síndrome de Sanfilippo B.

2.4.5 Achados de neuroimagem

Estudos de imagem confirmam o consenso na literatura especializada. Zafeiriou *et al.* (2001) identificaram alterações cribiformes na substância branca cerebral em crianças a partir de 4 anos, além de aumento cortical e ventricular, espessamento do díploe, alterações cerebelares e envolvimento dos gânglios da base em estágios avançados. Esses achados, embora úteis no diagnóstico, têm valor preditivo limitado para os estágios clínicos. No entanto, Calleja Gero *et al.* (2012) avaliaram 15 pacientes com diferentes tipos de mucopolissacaridose e observaram atrofia do corpo caloso em um paciente com MPS IIIB, destacando essa alteração como específica para o subtipo IIIB. Nos outros subtipos de MPS, foram encontradas espaços perivasculares dilatados (73%), anormalidades na substância branca (73%), ventriculomegalia (33%) e mega cisterna magna (60%). Nenhuma correlação foi encontrada entre alterações de neuroimagem e gravidade clínica. Concomitantemente, Kong *et al.* (2020) avaliaram 17 pacientes com MPS IIIB, com 94,12% apresentando alterações de neuroimagem. Atrofia cerebral foi o achado mais comum (70,59%), enquanto desmielinização e hidrocefalia foram

menos frequentes. Esses estudos reforçam o papel da neuroimagem no diagnóstico e na compreensão das manifestações clínicas e estruturais da MPS IIIB. Nicolas-Jilwan e Alsayed (2018) abordaram manifestações de neuroimagem em vários tipos de MPS. Nos casos de pacientes com MPS IIIB, os pesquisadores destacaram déficit cognitivo precoce, hidrocefalia e atrofia cerebral. Padrões específicos, como aumento dos espaços perivasculares e lesões na substância branca, são mais severos e progressivos neste tipo de MPS. A espectroscopia por ressonância magnética é útil para detectar danos precoces.

2.4.6 Progressão da doença e expectativa de vida e suporte aos pacientes

A Mucopolissacaridose Tipo IIIB (MPS IIIB) é uma doença neurodegenerativa de caráter progressivo, cuja evolução é geralmente dividida em três fases principais. A **fase inicial**, que se manifesta entre os 2 e 6 anos de idade, é caracterizada principalmente por atrasos no desenvolvimento, incluindo atraso na fala, e o surgimento de comportamentos como hiperatividade e outros distúrbios comportamentais (Beesley *et al.*, 2004; Truxal *et al.*, 2016; Irigönhê *et al.*, 2020; Montenegro *et al.*, 2022; Cabarcas *et al.*, 2024). Na sequência, a **fase intermediária**, que ocorre tipicamente entre os 6 e 10 anos, é marcada por uma regressão cognitiva mais evidente, perda da fala e o agravamento contínuo dos sintomas neurológicos (Beesley *et al.*, 2004; Malm; Månsson, 2010; Truxal *et al.*, 2016; Irigönhê *et al.*, 2020; Cabarcas *et al.*, 2024). Por fim, a **fase avançada**, que se inicia após os 10 anos de idade, culmina em neurodegeneração severa. Os pacientes nesta fase apresentam sintomas como espasticidade, perda de massa muscular, demência grave, perda de mobilidade e dificuldades de deglutição, além de disfunção bulbar que frequentemente requer cuidados intensivos, levando ao óbito, geralmente na adolescência ou no início dos 20 anos (Beesley *et al.*, 2004; Truxal *et al.*, 2016; Irigönhê *et al.*, 2020; Cabarcas *et al.*, 2024).

Devido à natureza progressiva e degenerativa da doença, a expectativa de vida dos pacientes com MPS IIIB é significativamente reduzida, variando geralmente entre 20 e 30 anos. Atualmente, o tratamento disponível é primariamente de suporte, focado em aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que não há cura ou terapia modificadora da história natural da doença (Beesley *et al.*, 2004; Ribera *et al.*, 2015; Irigönhê *et al.*, 2020).

No contexto do monitoramento e suporte, a Escala de Avaliação Comportamental de Sanfilippo (SBRS), apresentada por Shapiro *et al.* (2015), emerge como uma ferramenta valiosa. Embora desenvolvida para monitorar mudanças comportamentais em crianças com MPS IIIA, sua estrutura permite adaptação para outros subtipos, como a MPS IIIB. A SBRS foi validada por escalas reconhecidas, como a Vineland e a ADOS, e revelou insights importantes

sobre a patofisiologia da doença: por exemplo, sugeriu que o hipocampo influencia mais as funções socioemocionais do que a amígdala, cuja redução está associada à falta de medo, uma característica observada na síndrome. Além disso, a escala demonstrou que problemas emocionais tendem a aumentar com a idade nos pacientes, assemelhando-se a manifestações do autismo, porém sem os comportamentos repetitivos típicos. A importância da SBRS reside em sua capacidade de monitorar a progressão da doença, avaliar a eficácia de intervenções e tratamentos, e identificar a falta de medo como um possível indicador precoce da progressão. Essa ferramenta é crucial não apenas para o cuidado clínico direto, mas também para inspirar novas pesquisas e intervenções, aprimorando significativamente o manejo e o suporte aos pacientes com MPS IIIA e IIIB.

2.4.7 Métodos diagnósticos

O diagnóstico da MPS IIIB é um processo complexo que requer uma abordagem multidisciplinar (Fedele, 2015). Esta doença genética rara, também conhecida como síndrome de Sanfilippo tipo B, apresenta desafios diagnósticos significativos devido à sua heterogeneidade clínica e à semelhança dos sintomas com outros distúrbios neurodegenerativos (Fedele, 2015; Valstar *et al.*, 2008). A suspeita diagnóstica é baseada em características clínicas, achados neuroimagem, achados histológicos (Cleary; Wraith, 1993; Giugliani *et al.*, 2010), e a confirmação diagnóstica envolve métodos bioquímicos, citológicos e moleculares (Ozkinay *et al.*, 2021).

O exame clínico, com o reconhecimento precoce dos sintomas clínicos, é crucial para a suspeita de MPS IIIB. Sintomas como atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, particularmente na fala, distúrbios comportamentais com regressão neurológica progressiva, dismorfia facial característica e infecções recorrentes das vias aéreas são indicadores importantes de MPS IIIB (Montenegro *et al.*, 2024). Essas investigações incluem análise bioquímica (Ozkinay *et al.*, 2021).

A análise de glicosaminoglicanos urinários é frequentemente o primeiro passo no diagnóstico. Níveis elevados de sulfato de heparano na urina são indicativos de MPS IIIB (Federico *et al.*, 1981). Este método serve como uma ferramenta de triagem inicial para suspeitar de mucopolissacaridose (Emre *et al.*, 2002; Huang *et al.*, 2012; Gómez; García-Robles; Suárez-Obando, 2012; Fdil *et al.*, 2020). Além disso, a medida da atividade da enzima α -N-acetilglicosaminidase em amostras de sangue em papel de filtro (DBS) (Cobos *et al.*, 2015) ou leucócitos pode confirmar o diagnóstico, uma vez que a atividade enzimática reduzida é característica da doença (Shimamura *et al.*, 1976; Hadfield *et al.*, 1980; Federico *et al.*, 1981;

Zhang *et al.*, 2008; Montenegro *et al.*, 2024; Rojas *et al.*, 2019; Zeng *et al.*, 2017; Fdil *et al.*, 2020). Por sua vez, o padrão ouro para diagnóstico de doenças genéticas foi estabelecido, complementado por confirmação genética.

A confirmação do diagnóstico é realizada através de análise genética, identificando mutações no gene NAGLU. Técnicas como sequenciamento de Sanger e sequenciamento de nova geração (NGS) são cruciais para detectar mutações conhecidas e novas. O NGS, incluindo o sequenciamento completo do exoma, mostrou ser eficaz na detecção de variantes patogênicas, melhorando assim a velocidade e precisão do diagnóstico (Zeng *et al.*, 2017; Rojas *et al.*, 2019; Fang *et al.*, 2022; Gun Bilgic *et al.*, 2020). Para famílias com histórico conhecido de MPS IIIB, o diagnóstico pré-natal pode ser realizado. A combinação da medida da atividade da NAGLU em vilosidades coriônicas ou células do líquido amniótico com análise de mutações auxilia na detecção precoce da doença (Zhang *et al.*, 2008). No entanto, dados na literatura mostram desafios inerentes ao estabelecimento do diagnóstico de doenças genéticas como a MPS IIIB.

Como os sintomas da MPS IIIB podem se sobrepor a outros distúrbios, como síndrome de Rett e transtornos do espectro autista, levando a possíveis erros de diagnóstico, o diagnóstico precoce e preciso é essencial para gerenciar efetivamente a doença (Zeng *et al.*, 2017). Além disso, avaliações do desenvolvimento cognitivo e comportamento adaptativo são importantes para testes de intervenção (Truxal *et al.*, 2016). Mesmo em casos de deficiência intelectual de causa desconhecida, especialmente na presença de sinais neurodegenerativos, comportamentais ou dismórficos, o rastreamento metabólico é necessário (Van Buggenhout *et al.*, 2001).

Colón *et al.* (2017) na Espanha apresentaram um método inovador e acessível para a detecção precoce de mucopolissacaridose, usando amostras de urina em papel analítico. A triagem inicial é realizada por análise fluorométrica de GAGs. Quando níveis elevados de GAGs são detectados, análises adicionais são realizadas para confirmar o tipo específico de MPS. O projeto FIND demonstrou alta sensibilidade e especificidade, identificando eficazmente vários tipos de MPS, incluindo MPS IIIB, e facilitando intervenções terapêuticas precoces. Apesar de algumas limitações, como potenciais falsos negativos, a simplicidade e o custo-efetividade do método o tornam ideal para estudos populacionais em larga escala.

Velasco *et al.* (2016) destacaram a necessidade de abordagens médicas não convencionais para facilitar o acesso ao diagnóstico genético e ao tratamento em Boyacá, Colômbia. Foi identificada uma alta incidência de doenças genéticas específicas, como Mucopolissacaridose tipo III (MPS III) e síndrome de Ellis-Van Creveld, sugerindo a presença de agrupamentos genéticos na região. O estudo também enfatizou a importância do aconselhamento genético e da educação para profissionais de saúde e famílias, promovendo o

diagnóstico precoce e o manejo adequado. A gestão oportuna de doenças genéticas pode reduzir a morbidade, melhorar a qualidade de vida e impactar positivamente os indicadores de saúde na região. As estratégias propostas, como triagem genética e educação comunitária, são replicáveis e podem ser implementadas em outras comunidades com padrões genéticos e desafios de saúde semelhantes, contribuindo para uma abordagem mais inclusiva e eficiente ao cuidado genético global, o que requer uma integração cuidadosa de dados clínicos, bioquímicos e genéticos. A identificação precoce e precisa da doença é essencial para potencialmente retardar sua progressão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Uma vez estabelecido o diagnóstico, o próximo desafio médico diz respeito ao manejo terapêutico nos pacientes.

2.4.8 Manejo terapêutico

Atualmente, não há cura para a MPS IIIB; portanto, o tratamento foca principalmente no controle dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Kim *et al.*, 2016; Montenegro *et al.*, 2024; Polgreen *et al.*, 2024). O estabelecimento das pesquisas sobre terapia de reposição enzimática (ERT) na década de 1990 iniciou investigações sobre a viabilidade da ERT para doenças de armazenamento lisossomal, incluindo MPS IIIB. No entanto, a dificuldade de entregar a enzima ao sistema nervoso central (SNC) limitou o progresso inicial (Neufeld; Muenzer, 2001). Nesse contexto, outras abordagens, como o transplante de células-tronco hematopoéticas (HSCT), foram estudadas e realizadas em 1995 em pacientes com MPS IIIA e MPS IIIB (Güngör; Tunçbilek, 1995). Dados da literatura demonstraram que essas abordagens não trouxeram os benefícios esperados.

A partir dos anos 2000, com avanços na biotecnologia, o desenvolvimento de tecnologias de engenharia genética começou, possibilitando investigações sobre terapias genéticas para MPS IIIB (Piotrowska *et al.*, 2006). O estudo sobre terapia genética explorou o uso de vetores virais para entregar cópias funcionais do gene NAGLU diretamente ao SNC (Malinowska *et al.*, 2009). De 2010 a 2015, o progresso na terapia genética demonstrado em estudos pré-clínicos revelou a eficácia dos vetores virais em modelos animais, mostrando melhora na função cognitiva e redução no acúmulo de sulfato de heparano (Truxal *et al.*, 2016; Zeng *et al.*, 2017), embora existam fatores limitantes. Para superar esses obstáculos, estudos começaram a combinar múltiplas abordagens, como terapia genética e chaperonas farmacológicas, para melhorar a eficácia terapêutica.

O resultado dessa nova visão veio através da terapia de redução de substrato (SRT) com genisteína. A genisteína, uma isoflavona de soja, visa reduzir o acúmulo de GAGs, como sulfato de heparano, através do uso de pequenas moléculas (Piotrowska *et al.*, 2006; 2008). Estudos

em camundongos com MPS IIIB mostraram que a genisteína reduz significativamente o acúmulo de sulfato de heparano no cérebro, reduz a neuroinflamação e melhora o fenótipo comportamental (Kim *et al.*, 2013).

Durante o período de 2016-2020, ensaios clínicos de terapia genética foram realizados através de estudos de fase I/II para avaliar a segurança e eficácia da terapia genética em humanos (Tardieu *et al.*, 2017).

Além disso, o desenvolvimento de métodos para superar a barreira hematoencefálica, incluindo a entrega intracerebral de enzimas (Simonaro *et al.*, 2021), tem sido estudado. Recentemente, novos estudos ganharam atenção da comunidade de doenças genéticas raras, como terapia genética com vetores AAV: ensaios clínicos avançados focam na entrega eficiente da enzima NAGLU ao SNC (Tardieu *et al.*, 2022); o desenvolvimento de nanopartículas para superar a barreira hematoencefálica (Bellettato *et al.*, 2020); estratégias para reduzir a neuroinflamação associada à MPS IIIB (Simonaro *et al.*, 2021); o uso de antagonista do receptor de interleucina-1 recombinante em um estudo de fase 1/2 explorou a segurança e os efeitos da anakinra em pacientes com síndrome de Sanfilippo, abordando o potencial para tratar a neuroinflamação (Polgreen *et al.*, 2024).

O futuro das terapias para MPS IIIB está focado em abordagens combinadas e personalizadas. Essas estratégias integram avanços em genética, terapias com células e nanotecnologia, buscando otimizar o tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este posicionamento reflete uma tendência de direcionar os esforços terapêuticos para atender às necessidades individuais de cada caso, com foco na restauração funcional e minimização dos impactos da doença (Ginn *et al.*, 2018). As pesquisas em andamento se concentram no desenvolvimento de intervenções que abordem os sintomas neurológicos e somáticos da MPS IIIB. Alternativas promissoras incluem terapias de reposição enzimática e terapias genéticas. O objetivo final dessas abordagens é tratar as causas genéticas subjacentes da doença, enquanto proporciona alívio dos sintomas a curto e médio prazo. Estudos têm enfatizado a importância de tratamentos abrangentes e integrados para o manejo clínico completo da doença (Montenegro *et al.*, 2024; Khorrami *et al.*, 2019).

Entre as terapias experimentais em estágios avançados, a terapia genética usando vetores virais adeno-associados (AAV) mostrou potencial significativo no tratamento dos sintomas do sistema nervoso central. Estudos pré-clínicos mostraram que essa estratégia pode reduzir os sintomas neurológicos ao entregar o cDNA do gene NAGLU diretamente ao cérebro. Além disso, continuam os esforços para expandir a aplicação dessas técnicas com foco na redução da morbidade e mortalidade. Assim, espera-se que essas iniciativas tragam não apenas

o controle dos sintomas neurológicos, mas também melhorias nos sintomas somáticos da doença (Zeng *et al.*, 2017; Montenegro *et al.*, 2024).

3 JUSTIFICATIVA

A Rede MPS Brasil, em colaboração com o Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP), tem se dedicado à identificação e investigação, por meio de análises bioquímicas e moleculares, de notáveis clusters de mucopolissacaridoses (MPS) em diversos países da América Latina. No Equador, essa pesquisa revelou a existência de clusters de MPS IIIB e IVA, com o diagnóstico de mais de 20 casos de MPS IIIB em uma única província, um número excepcional para uma doença ultra-rrara, que potencialmente configura o maior cluster já relatado na literatura científica.

Apesar da magnitude desses achados, esta investigação se justifica pela gritante ausência de dados oficiais e descrições detalhadas e abrangentes sobre a população afetada e a história natural desses clusters. A carência de estudos pormenorizados sobre esses grupos impede uma compreensão aprofundada da doença em seu contexto regional e limita o avanço do conhecimento científico. Nesse sentido, este estudo propõe-se a preencher essa lacuna, realizando uma descrição sistemática e detalhada dos casos.

O detalhamento da história clínica e dos dados familiares, obtidos a partir de prontuários agrupados por tipo de doença e tratados de forma agregada e anônima – sem qualquer possibilidade de identificação dos pacientes ou de seus familiares –, é crucial. Essa abordagem permitirá não apenas um conhecimento aprofundado da história natural da doença, dada a escassez de publicações sobre sua raridade, mas também a descoberta de novos insights sobre a MPS IIIB, essenciais para a avaliação de futuras terapêuticas.

Adicionalmente, a alta prevalência de MPS IIIB observada em uma população geograficamente delimitada ressalta a urgência de compreender seu fator causal. Tal conhecimento possibilitará um diagnóstico mais precoce de novos casos e um manejo clínico mais adequado, reduzindo significativamente as hospitalizações e o ônus para o sistema de saúde, além de mitigar os prejuízos econômicos impostos às famílias.

Por fim, a identificação de possíveis portadores do gene na comunidade abrirá caminho para ações eficazes de aconselhamento genético e para a implementação de estratégias de prevenção primária de novos casos. Isso gerará um impacto financeiro positivo tanto para as famílias quanto para o sistema de saúde. Os dados resultantes desta pesquisa fornecerão uma base sólida para uma compreensão clara da origem do cluster, permitindo a proposição de ações de genética comunitária direcionadas, visando diminuir o impacto da doença na saúde e no bem-estar da população afetada.

4 HIPÓTESE E OBJETIVOS

4.1 Hipótese

A incidência de Mucopolissacaridose Tipo IIIB (MPS IIIB) na província de Manabí é significativamente maior do que em outras regiões do Equador e outros países, sendo influenciada por um alto grau de consanguinidade e outras características genético-epidemiológicas específicas da região.

4.2 Objetivo geral

Realizar um estudo retrospectivo e comparativo detalhado do cluster de MPS IIIB na província de Manabí, no Equador

4.3 Objetivos específicos

- Estimar a prevalência de MPS IIIB na província de Manabí, no Equador, baseada nos dados de estudos realizados na Rede MPS Brasil.
- Verificar se a frequência de MPS IIIB em Manabí é similar à observada em outras regiões do Equador e em outros países.
- Determinar se a consanguinidade e outras características demográficas populacionais são fatores de risco para a ocorrência da doença na região.
- Comparar os dados clínicos, o perfil bioquímico e genético-molecular dos pacientes diagnosticados, contextualizando-os com estudos já publicados.
- Analisar o perfil de ancestralidade materna dos pacientes e sua correlação com a heterogeneidade da apresentação sintomatológica da MPS IIIB.
- Identificar fatores de risco, comparar características clínicas, bioquímicas e genético-moleculares dos pacientes, e propor medidas para minimizar o impacto da doença MPS IIIB na província de Manabí, no Equador.
- Identificar e comparar as características de consanguinidade entre os pacientes com Mucopolissacaridose Tipo IIIB (MPS IIIB) na província de Manabí e outras regiões do Equador e de outros países, para identificar possíveis correlações entre consanguinidade e a ocorrência da doença.
- Propor medidas e estratégias para minimizar o impacto da MPS IIIB em pacientes e suas famílias, bem como para o aprimoramento do diagnóstico e manejo na província de Manabí.

5 POPULAÇÃO E METODOLOGIA

5.1 Tipo, local e período da pesquisa

Trata-se de pesquisa descritiva retrospectiva, com utilização de dados secundários, utilizados nas pesquisas aprovadas CAAE 70669417.5.3001.0021 e CAAE 2017 0664, a partir da reanálise dos dados agrupados dos pacientes com diagnóstico confirmado de MPS IIIB que foram identificados pela Rede MPS Brasil, na província de Manabí, no Equador (Figura 1)

5.2 Amostra, critérios de inclusão e de exclusão

Foram utilizados na pesquisa os dados agrupados de pacientes com diagnóstico confirmado de MPS IIIB de qualquer idade, que tinham registros médicos detalhados, exames bioquímicos e genético-moleculares, e que forneceram consentimento informado por escrito (TCLE e/ou TALE) para a participação no estudo e uso de seus dados médicos, na etapa de coleta de dados primários, realizada entre 2018 e 2020.

Foram excluídos da amostra grupos de pacientes com outros tipos de MPS, pacientes com dados insuficientes para análise, pacientes sem confirmação laboratorial de MPS IIIB ou com diagnóstico clínico duvidoso, e pacientes ou seus responsáveis legais que não forneceram consentimento informado (TCLE e/ou TALE) para a participação no estudo realizado entre 2018 e 2020.

5.2.1 Coleta de dados

É importante ressaltar que não houve coleta de dados primários. Os dados utilizados nesta pesquisa foram coletados no projeto intitulado *Mucopolissacaridoses no Brasil: um estudo clínico, epidemiológico, genético, bioquímico e genético molecular com impacto no diagnóstico, manejo e prevenção* (nº do projeto GPPG: 03-066), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (código de aprovação 20170664), em conjunto com o Instituto Nacional de Genética Médica Populacional, a partir de visitas à área de origem dos pacientes.

Outros dados que foram analisados foram os resultados laboratoriais de estudos genéticos enzimáticos, moleculares e de ancestralidade realizados anteriormente nos pacientes no laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, que é o laboratório que realiza os exames para o projeto *Mucopolissacaridoses no Brasil*, da rede

MPS Brasil. Esses dados coletados possuem autorização para tal no projeto de pesquisa CAAE 70669417.5.3001.0021.

5.2.2 Organização e análise dos dados

Os dados coletados foram organizados e armazenados em uma planilha do Microsoft Excel, protegida por senha para garantir a segurança da informação. A análise estatística foi conduzida utilizando-se a versão 12.0 do SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL), combinando estatística descritiva e analítica.

Para o estudo da prevalência e incidência da MPS IIIB na província de Manabí, Equador, foram realizados os seguintes cálculos: 1) a incidência de MPS IIIB foi calculada dividindo-se o número de pacientes com esse diagnóstico pelo número de nascidos vivos no mesmo período; 2) a prevalência foi determinada dividindo-se o número de pacientes diagnosticados com MPS IIIB pelo número total de pessoas na população da província de Manabí.

Os resultados foram apresentados como dados descritivos. Para a análise de correlação entre duas variáveis, foi aplicado o teste de correlação de Pearson. Adicionalmente, a Análise Multivariada foi empregada para avaliar os descritores, após sua transformação em dados quantitativos binomiais. Em todas as análises estatísticas, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O estudo do perfil molecular dos pacientes com MPS IIIB foi realizado conforme sua distribuição na população estudada.

5.3 Aspectos éticos

Com base nas diretrizes estabelecidas pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, esse projeto é dispensado do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Tal solicitação é justificável neste projeto, pois se trata de uma pesquisa retrospectiva e descritiva, que utiliza dados secundários previamente coletados e aprovados em projeto anterior (CAAE 2017 0664), sem interação direta com os participantes e sem a necessidade de novas coletas de informações.

A análise dos dados foi feita após a análise do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), pelo fato de se tratar de pesquisa descritiva retrospectiva, com utilização de reanálise, a partir de dados agrupados de pacientes com diagnóstico confirmado de MPS IIIB que foram identificados pela Rede MPS Brasil, como parte de um projeto intitulado *Mucopolissacaridoses no Brasil: um estudo clínico, epidemiológico, genético, bioquímico e genético molecular com impacto no diagnóstico*,

manejo e prevenção (nº do projeto GPPG: 03-066), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (código de aprovação 20170664).

Adicionalmente, este projeto utilizou os dados já publicados no artigo “Sanfilippo syndrome type B: Analysis of patients diagnosed by the MPS Brazil Network”, do qual a autora deste projeto de pesquisa, Maria Lucia Castro Moreira, é coautora. O artigo incluiu dados de pacientes diagnosticados pela Rede MPS Brasil, com aprovação ética e consentimento supracitados. A pesquisa proposta busca aprofundar os resultados apresentados neste estudo, no recorte que diz respeito ao possível cluster de pacientes com Mucopolissacaridose Tipo IIIB na província de Manabí, no Equador. Assim, trata-se de uma reanálise detalhada e ampliada de informações já publicadas e anonimizadas, sem possibilidade de identificação individual dos participantes.

O estudo foi desenvolvido conforme as normas de ética em pesquisa, definidas pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, respeitando-se os princípios de privacidade, confidencialidade, beneficência e não maleficência, resguardando-se o sigilo e a privacidade das instituições envolvidas, e com vista ao respeito à dignidade humana.

Embora este estudo seja retrospectivo e utilize dados existentes e já aprovados pelo Comitê de Ética sob o registro CAAE 2017 0664, tinha riscos para os voluntários. Dentre os possíveis riscos podem-se ser pontuados:

- divulgação de informações pessoais e sensíveis, comprometendo a confidencialidade dos pacientes, estigmatização e discriminação, já que os participantes identificados como portadores de uma doença genética rara podem enfrentar preconceito na comunidade;
- reidentificação dos dados, especialmente por se tratar de um estudo sobre uma população pequena e específica.

Para evitar que as situações supracitadas ocorram, as seguintes medidas foram adotadas:

- armazenamento dos dados em partição de disco criptografada, com autenticação de acesso por meio de chave criptográfica robusta;
- anonimização irreversível dos dados antes de qualquer análise;
- restrição do acesso aos dados exclusivamente à pesquisadora principal e aos profissionais diretamente envolvidos no estudo, mediante termo de confidencialidade;

- implementação de um plano de gestão de riscos de segurança da informação, incluindo auditoria periódica para evitar acessos indevidos e garantir a conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados (Lei nº 13.709/2018).

Dessa forma, o estudo foi conduzido com total respeito à dignidade, à privacidade e aos direitos dos participantes e das instituições envolvidas.

5.4 Benefícios do estudo para a ciência e para a comunidade-alvo

Este estudo proporcionará um avanço significativo no conhecimento sobre a Mucopolissacaridose Tipo IIIB (MPS IIIB), uma doença genética rara. Ao identificar características clínicas, bioquímicas e genéticas específicas da população de Manabí, ele contribuirá para uma compreensão mais profunda da doença. Isso é crucial para o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e terapias, ampliando as fronteiras da pesquisa científica nesta área.

Além disso, a análise dos fatores de risco, como a consanguinidade, fornecerá dados valiosos sobre os elementos genéticos e epidemiológicos que influenciam a ocorrência da MPS IIIB. Essas informações podem orientar futuros estudos e intervenções, ajudando a comunidade científica a desenvolver estratégias mais eficazes para o controle e a prevenção da doença. A comparação dos dados de Manabí com outras regiões e países enriquecerá a literatura científica e possibilitará novas hipóteses sobre fatores ambientais e genéticos.

Os achados do estudo podem ser usados para desenvolver estratégias de diagnóstico precoce e intervenções terapêuticas inovadoras. Isso não apenas beneficia a abordagem clínica e o manejo da MPS IIIB, mas também estabelece um modelo que pode ser aplicado a outras doenças genéticas raras. Dessa forma, o estudo contribuirá para o avanço da medicina personalizada, melhorando os cuidados de saúde para pacientes em todo o mundo.

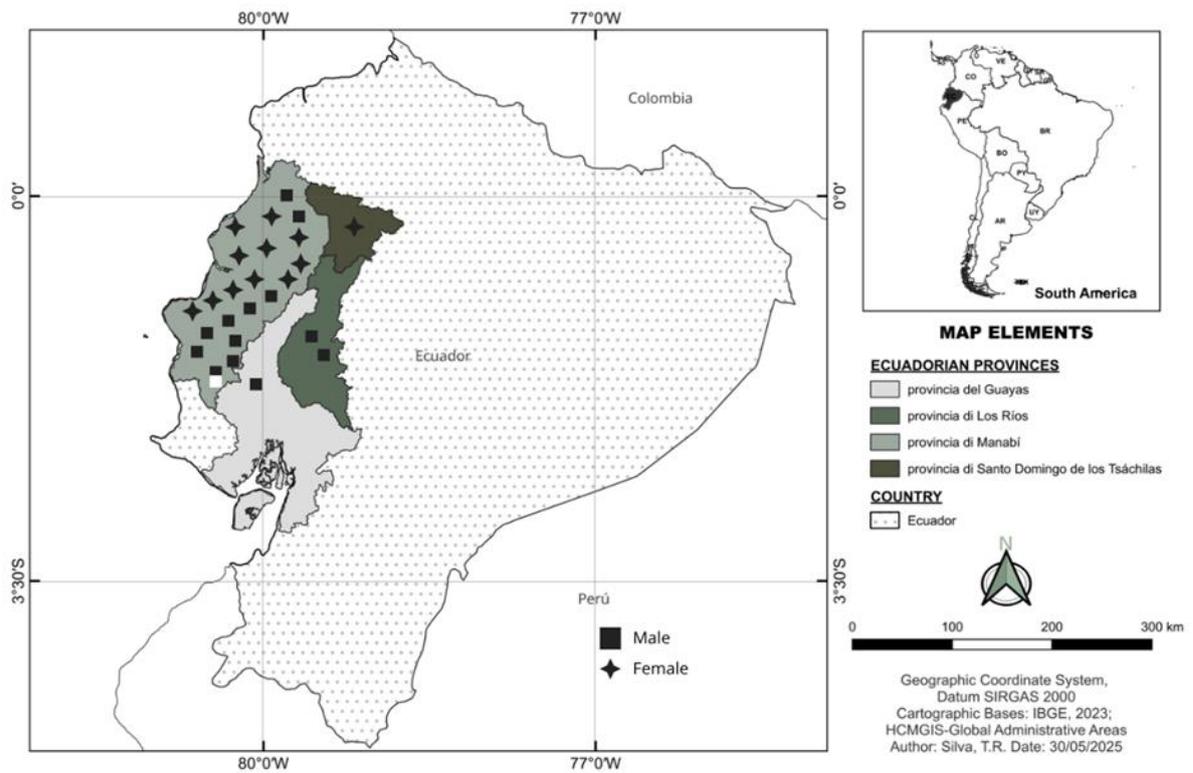
Os resultados decorrentes do estudo serão apresentados em forma de relatório final e em eventos científicos pertinentes, estando prevista a elaboração de artigos científicos para a apreciação de revistas científicas nacionais e internacionais com Qualis A-B. Dessa forma, a população-alvo do estudo poderá se beneficiar de um diagnóstico e tratamento direcionados para suas necessidades.

6 RESULTADOS

6.1. Caracterização da população de estudo e epidemiologia do cluster

Foram analisados dados de 24 pacientes equatorianos com diagnóstico confirmado de Síndrome de Sanfilippo tipo IIIB, identificados pela Rede MPS Brasil. Todos os pacientes eram procedentes da região de Manabí, uma província ocidental do Equador, ou de regiões vizinhas (Figura1).

Figura 1 – Localização geográfica da província de Manabi no Equador



Fonte: Elaborada pela autora

Distribuição demográfica: do total, 14 pacientes eram do sexo feminino (58%) e 10 do sexo masculino (42%) (Tabela 1, n=24).

Tabela 1 – Pacientes do Equador com mucopolissacaridose tipo IIIB diagnosticados no presente estudo

N	Gênero	Idade Atual	Idade no diagnóstico	Atividade NAGLU (nmol/17h/mg)	GAG urinário (µg/mg creatine)					Membros da família afetados	Variante	Pais consanguíneos	Idade do início dos	Sintomas iniciais	Idade da primeira convulsão	Problemas comportamentais	Vivo?
					ds	mono-ks	hs-0s	hs-ns	di-ks								
1	M	13	6.3	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	Primos segundo grau	5	Retardo Neuropsicomotor	-	-	Vivo
2	F	20	12	Não detectada	58.44	83.80	98.55	18.76	5.83	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	Primos terceiro grau	0.5	Hernia, perda auditiva (2,9 y)	8	-	Vivo
3	F	-	-	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	-	-	-	-	Vivo
4	M	20	12	Não detectada	135.89	174.05	206.66	38.34	32.04	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	1.5	Retardo Neuropsicomotor	-	-	Vivo
5	F	15	2	Não detectada	-	-	-	-	-	Irmão	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	-	-	-	-	-
6	M	17	4	Não detectada	70.36	46.27	84.39	16.10	7.56	Irmã	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	-	-	-	-	-

N	Gênero	Idade Atual	Idade no diagnóstico	Atividade NAGLU (nmol/17h/mg)	GAG urinário (µg/mg creatine)					Membros da família afetados	Variante	Pais consanguíneos	Idade do início dos	Sintomas iniciais	Idade da primeira convulsão	Problemas comportamentais	Vivo?
					ds	mono-ks	hs-0s	hs-ns	di-ks								
7	F	13	6	Não detectada	62.52	30.91	163.37	37.25	4.78	Irmão	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	Primos primeiro grau	-	-	-	Hiperatividade	-
8	M	17	10	Não detectada	63.59	6.04	188.73	41.35	3.72	Irmã	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	Primos primeiro grau	-	-	-	-	-
9	M	24	17	Não detectada	54.07	305.15	270.43	53.09	119.13	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	2	Retardo Neuropsicomotor	-	-	Vivo
10	M	20	2	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	-	-	-	-	Vivo
11	M	17	10	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	8	Retardo Neuropsicomotor	10	-	-
12	F	-	-	Não detectada	76.14	140.48	213.88	37.09	31.08	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	-	-	-	-	-
13	F	10	3.1	Não detectada	68.56	191.52	261.31	53.37	93.51	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	3.1	Retardo Neuropsicomotor	-	-	Vivo

N	Gênero	Idade Atual	Idade no diagnóstico	Atividade NAGLU (nmol/17h/mg)	GAG urinário (µg/mg creatine)					Membros da família afetados	Variante	Pais consanguíneos	Idade do início dos	Sintomas iniciais	Idade da primeira convulsão	Problemas comportamentais	Vivo?
					ds	mono-ks	hs-0s	hs-ns	di-ks								
14	M	26	20	Não detectada	101.78	27.96	177.22	31.33	8.06	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	5	Retardo Neuropsicomotor	-	-	Vivo
15	F	24	7	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	Primos primeiro grau	4	Retardo Neuropsicomotor	-	-	Vivo
16	F	-	-	Não detectada	74.70	23.46	163.75	31.44	3.65	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	-				Vivo
17	F	24	7	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	4	Retardo Neuropsicomotor	-	-	Vivo
18	F	-	-	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	-	-	-	-	Vivo
19	F	11	-	Não detectada	116.23	56.80	117.08	24.86	11.01	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	Primos segundo grau	-	-	-	-	Vivo
20	M	22	14	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	12	Retardo Neuropsicomotor	Presente	-	Vivo

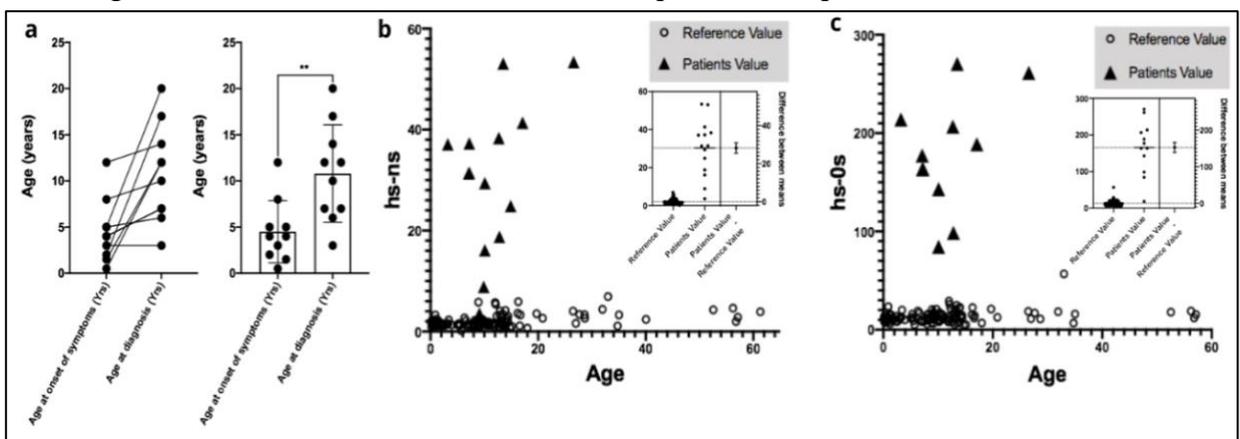
N	Gênero	Idade Atual	Idade no diagnóstico	Atividade NAGLU (nmol/17h/mg)	GAG urinário (µg/mg creatine)					Membros da família afetados	Variante	Pais consanguíneos	Idade do início dos	Sintomas iniciais	Idade da primeira convulsão	Problemas comportamentais	Vivo?
					ds	mono-ks	hs-0s	hs-ns	di-ks								
21	F	17	-	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	-	-	-	-	-
22	F	18	-	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	-	-	-	-	-
23	M	-	-	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1487T>C p.(Leu496Pro) /	-	-	-	-	-	-
24	M	-	-	Não detectada	-	-	-	-	-	-	c.1487T>C p.(Leu496Pro) / c.1445G>A (p.Arg482Gln)	-	-	-	-	-	-

Fonte: Elaborada pela autora.

Obs.: O traço indica que a informação não estava disponível.

- **Prevalência:** a província de Manabí, com aproximadamente 18.893,70 km² e 1.593.000 habitantes, apresentou uma incidência de MPS IIIB de 1,51:100.000 nascidos vivos.
- **Idade ao diagnóstico:** a idade média ao diagnóstico dos pacientes foi de 8,8 anos (intervalo de 3-20 anos, n=15), enquanto a idade média ao início dos sintomas foi de 4,5 anos (intervalo de 0,5-12 anos, n=10). Houve diferenças significativas entre o início dos sintomas e o diagnóstico ($p > 0.005$, n=10) (Figura 2a). Foi observado um atraso diagnóstico médio de 4,3 anos ($p > 0.005$, n=10) (Figura 2a).

Figura 2 – Valores de idade e resultados bioquímicos em pacientes com MPS IIIB



Fonte: Elaborada pela autora.

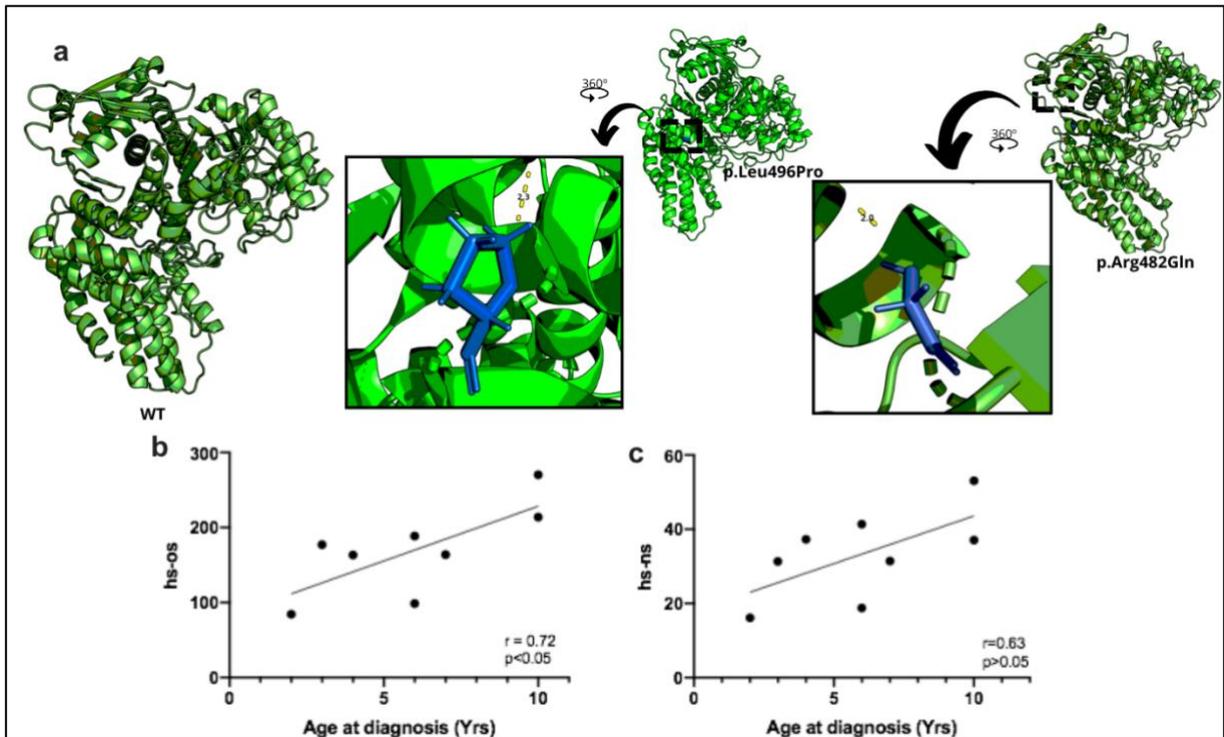
Legenda :2a - diferença entre a idade de início dos sintomas e diagnóstico; 2b - concentração do Heparan sulfato em complexo no sangue; 2c - concentração Heparan sulfato livre.

6.2. Achados bioquímicos e genético-moleculares

- **Diagnóstico laboratorial:** todos os pacientes apresentaram valores elevados de glicosaminoglicanos urinários (uGAGs), particularmente heparan sulfato (Figura 2b-2c). Em relação à atividade enzimática, todos os pacientes apresentaram valores indetectáveis (n=24). (Tabela 1)
- **Variantes genéticas:** a análise molecular do gene *NAGLU* revelou que todos os pacientes apresentavam a variante patogênica c.1487T>C (p.Leu496Pro) em homozigose, exceto por um único paciente que apresentou heterozigose composta com a variante patogênica c.1445G>A (p.Arg482Gln) (Tabela 1). Este achado molecular sugere um possível efeito fundador para a população estudada. Futuras análises sobre a ancestralidade desses pacientes podem esclarecer essa hipótese.
- **Correlações bioquímicas:** a análise tridimensional da proteína não detectou alterações substanciais na organização da hélice (Figura 3a); no entanto, futuras análises sobre as caracterizações proteína-ligante serão realizadas. Foi encontrada uma correlação

positiva entre a idade do diagnóstico dos pacientes e a concentração de uma isoforma de heparan sulfato (HS-OS) ($r=0.72$ e $p<0.05$) (Figura 3b), mas não entre a idade do diagnóstico e a concentração de HS-NS ($r=0.63$, $p>0.05$) (Figura 3c).

Figura 3 – Correlações bioquímicas



Fonte: Elaborada pela autora.

Legenda: 3a - localização tridimensional da mutação dos pacientes; 3b correlação significativa ($p<0.05$) entre a idade do diagnóstico e a concentração de Heparan sulfato livre; 3c - correlação não significativa entre a concentração de Heparan sulfato em complexo e a idade do diagnóstico ($p>0.05$).

6.3. Características Clínicas

Os pacientes foram investigados devido a características sugestivas de MPS IIIB. As principais manifestações clínicas observadas foram:

- Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (75%), regressão neurológica (65%), hepatomegalia (55%), retardo de crescimento (50%), face grosseira (45%) e hérnia (40%) (Tabela 2).
- Sintomas menos comuns incluíram cardiopatia (20%), infecção do trato respiratório superior (10%), perda auditiva (5%), disostose múltipla, gibosidade, dificuldade respiratória e esplenomegalia (5% cada) (Tabela 2).
- Entre as primeiras características clínicas observadas em pacientes equatorianos estavam o retardo neuropsicomotor ($n=9$) e a perda auditiva ($n=1$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Manifestações clínicas dos pacientes Equatorianos com MPS IIIB

Sintoma clínico	Pacientes Homens (10)	Pacientes mulheres (10*)	Prevalência dos sintomas nos pacientes (%)
Retardo neuropsicomotor	9	6	75%
Regressão Neurológica	9	4	65%
Hepatomegalia	7	4	55%
Retardo de crescimento	6	4	50%
Face dismórfica	5	4	45%
Hernia	4	4	40%
Problemas cardíacos	1	3	20%
IVAS de repetição	2	0	10%
Perda auditiva	1	0	5%
Distose múltipla	1	0	5%
Gibosidade	1	0	5%
Dificuldade respiratória	1	0	5%
Esplenomegalia	1	0	5%

Fonte: Elaborada pela autora

Legenda: Apresentação clínica de pacientes equatorianos com Mucopolissacaridose tipo IIIB. A última coluna indica a prevalência desse sintoma, considerando ambos os gêneros. Embora tivéssemos 14 pacientes do sexo feminino no total, quatro não tinham dados disponíveis e não foram incluídas nesta análise.

- **Progressão e perda de habilidades:** os marcos de desenvolvimento médio foram compatíveis com a literatura, mas muitos pacientes apresentaram perda de habilidades devido à neurodegeneração progressiva. A idade média para a perda da capacidade de andar foi de aproximadamente 10.3 ± 2.51 anos e da capacidade de fala foi de aproximadamente 6.4 ± 2.95 anos (Tabela 3).

Tabela 3 – Marcos de desenvolvimento em pacientes com mucopolissacaridose tipo IIIB do Equador

Marcos do desenvolvimento neuropsicomotor	Idade	
	Média	DP
Sentar sem suporte		
Aquisição (meses) (n=1)	16	-
Perda	-	-
Andar		
Aquisição (meses) (n=11)	18	5.67
Perda (anos) (n=3)	10.3	2.51
Falar palavras com duas sílabas		
Aquisição (meses) (n=8)	16	11.61
Perda (anos) (n=0)	-	-
2-word Phrases		
Aquisição (meses) (n=5)	26.40	12.44
Perda (anos) (n=10)	6.4	2.95

Fonte: Elaborada pela autora

- **Consanguinidade:** muitos casos apresentaram consanguinidade entre os pais ou familiares (Tabela 1).
- **Apresentação por gênero:** curiosamente, nesta amostra de pacientes equatorianos com MPS IIIB, os do sexo masculino apresentaram sintomas mais graves em comparação com os do sexo feminino, especialmente em relação à idade de início das manifestações neurológicas (Tabela 4).

Tabela 4 – Apresentação clínica em pacientes do sexo masculino e feminino

Intervalo de idade (acumulativo)	Retardo neuropsicomotor		Regressão neurológica		Retardo do crescimento		Hepatomegalia		Hernia		Face dismórfica		Perda auditiva		IVAS de repetição		Problemas cardíacos		
	Homens (n)	Mulheres	Homens (n)	Mulheres	Homens (n)	Mulheres	Homens (n)	Mulheres	Homens (n)	Mulheres	Homens (n)	Mulheres	Homens (n)	Mulheres	Homens (n)	Mulheres	Homens (n)	Mulheres	
0-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-4	3	1	3	0	2	0	2	0	1	1	2	0	0	0	2	0	0	0	0
0-7	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	3	2	0	1	2	0	0	0	1
0-10	5	4	5	4	4	3	4	2	2	2	3	3	0	0	2	0	1	2	2
0-13	6	6	6	4	4	4	4	4	3	4	3	4	0	0	2	0	1	2	2
0-16	7	6	7	4	5	4	5	4	3	4	4	4	0	0	2	0	1	2	2
0-19	8	6	8	4	6	4	6	4	3	4	5	4	0	0	2	0	1	3	3
0-22	9	6	9	4	6	4	7	4	4	4	5	4	1	0	2	0	1	3	3
Total de pacientes (%)	75%		65%		50%		55%		40%		45%		5%		10%		20%		

Fonte: Elaborada pela autora.

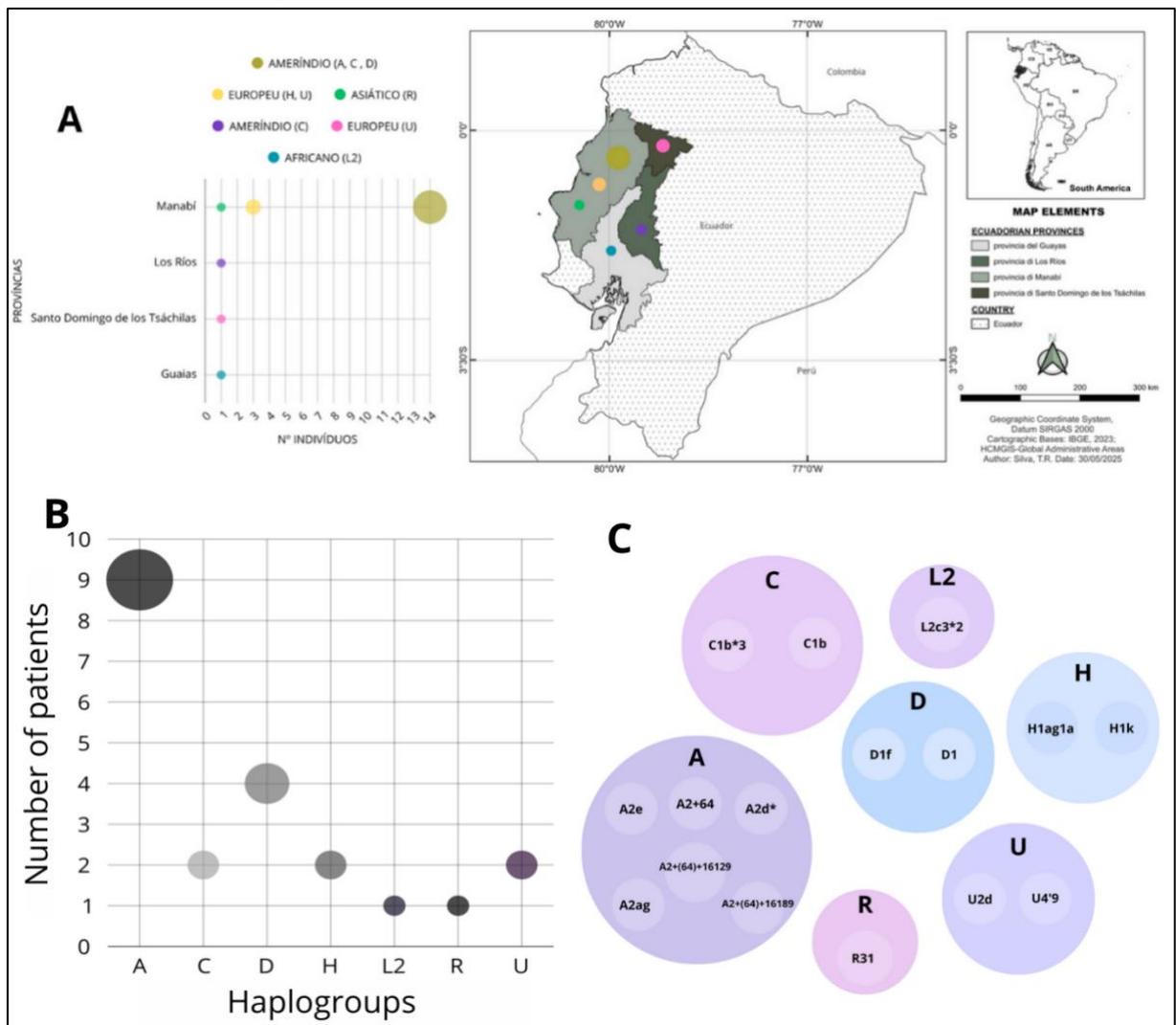
6.4. Análise de Ancestralidade Materna (mtDNA)

A análise do DNA mitocondrial de 21 pacientes revelou uma composição ancestral diversa:

- **Haplogrupos principais:** sete haplogrupos principais foram identificados (Figura 4a e 4c). O haplogrupo A foi o mais prevalente (42,9%), seguido por D (19%), enquanto C, H e U representaram 9,5% cada, e L2 e R representaram 4,8% cada (Figura 4b).
- **Origem ancestral:** Os haplogrupos A, C e D estão associados à linhagem ameríndia, totalizando 71,4% da amostra, o que indica uma predominância ameríndia (Figura 4a).

Os haplogrupos H e U estão associados à ancestralidade europeia, R a raízes asiáticas, e L2 representa a herança africana (Figura 4a).

Figura 4 – Análise de ancestralidade materna (mtDNA)



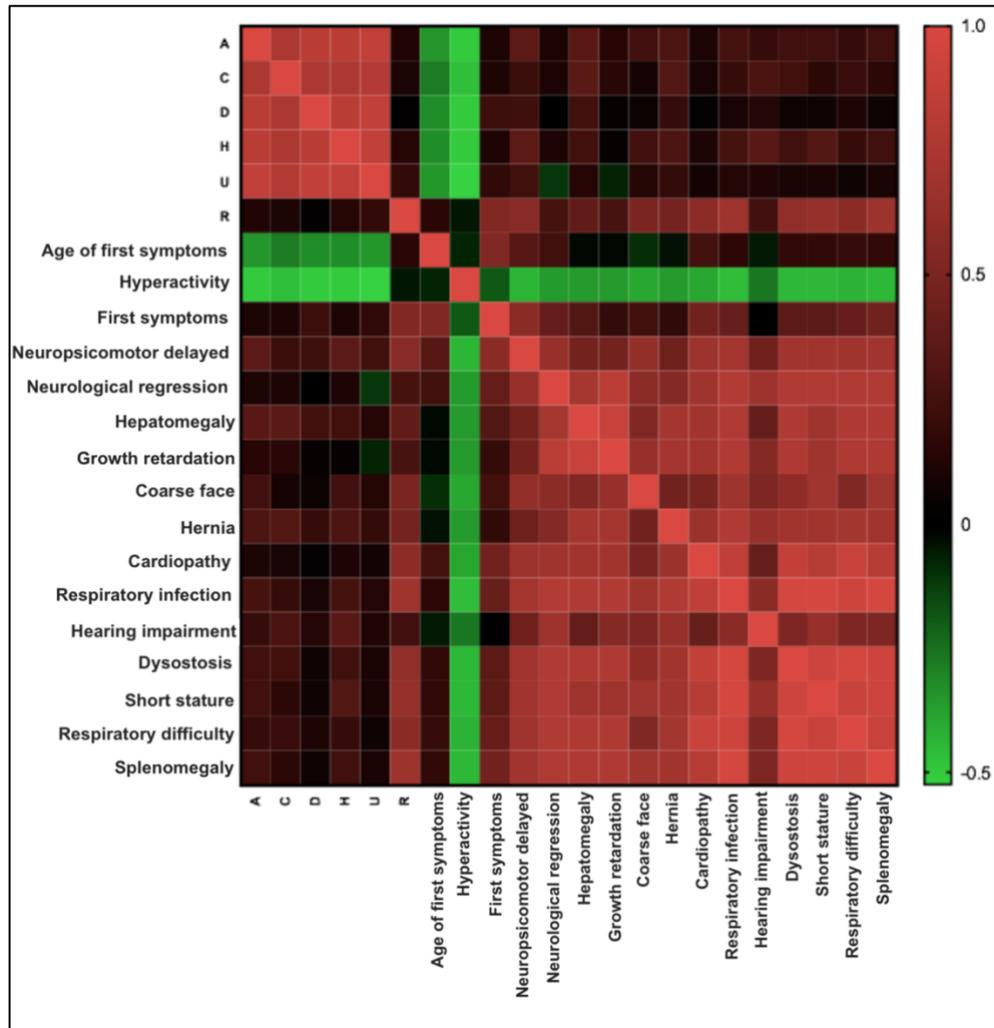
Fonte Elaborada pela autora.

Legenda: 4a - número de pacientes com a apresentação de ancestralidade por localização; 4b - número de pacientes por haplogrupo; 4c - subhaplogrupos identificados entre os pacientes.

- **Correlações:** uma forte correlação estatisticamente significativa ($r = 0.466$; $p < 0.05$) foi observada entre o haplogrupo e a província de origem, respondendo por mais de 80% da variabilidade genética identificada.
- **Heterogeneidade sintomatológica e ancestralidade materna:** após a realização da Análise Multivariada, observando os dados obtidos no presente trabalho (Figura 5), observou-se uma boa correlação entre a apresentação sintomática e a ancestralidade dos indivíduos, o que pode indicar um dos possíveis mecanismos que explicariam a

heterogênea apresentação sintomática na MPS IIIB; em particular, as ancestralidades ameríndia (haplogrupo D) e europeia (via haplogrupos U relacionados ao êxodo da Sibéria para a América) exibem correlação sintomática (Figura 5).

Figura 5 – Análise multivariada entre dados de pacientes com MPS IIIB



Fonte: Elaborada pela autora.

7 DISCUSSÃO

Os dados de 24 pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo IIIB (MPS IIIB), registrados pela Rede MPS Brasil e provenientes da província de Manabí, no Equador, fornecem uma oportunidade única para aprofundar a compreensão dessa ultra-rara doença genética. A análise revelou características substancialmente alinhadas à literatura já existente, enquanto apresentou peculiaridades locais diretamente relacionadas à alta prevalência e ao contexto clínico-genético, o que levanta debates relevantes na América Latina e no mundo. Adicionalmente, o estudo destaca importantes desafios clínicos associados ao diagnóstico precoce e ao manejo da doença.

7.1 Elevada prevalência e formação de cluster em Manabí: o efeito fundador

A prevalência global da MPS IIIB é extremamente baixa, estimada em apenas 0,2 casos por 100.000 habitantes (Montenegro *et al.*, 2022), configurando a doença como uma das formas mais raras de mucopolissacaridose. Contudo, na província de Manabí, a prevalência é notavelmente alta, sendo 7,5 vezes superior à média global (1.5:100.000 nascidos vivos). Essa concentração excepcional de casos é um forte indicativo de um **efeito fundador**, onde uma mutação ancestral se dissemina e é amplificada dentro de uma população específica. A quase exclusividade da variante NAGLU c.1487T>C p.(Leu496Pro) em homozigose (presente em 23 dos 24 pacientes) corrobora essa hipótese.

Este fenômeno é comumente observado em populações com histórico de isolamento geográfico e social, e alta taxa de endogamia ou consanguinidade (Costa-Motta *et al.*, 2014; Schmidtchen *et al.*, 1998; Weber *et al.*, 1999; Bittles; Black, 2010; Slatki, 2004; Rozenberg; Pereira, 2019; Santos-Lopes *et al.*, 2021). Além dos fatores genéticos, elementos ambientais, culturais e sociais desempenham um papel indireto no incremento desses casos. Em Manabí, o isolamento geográfico, somado às dificuldades no acesso a métodos diagnósticos adequados e assistência em saúde de alta complexidade, cria condições que impedem a realização de triagens genéticas precoces e dificultam o aconselhamento genético preventivo. Essa combinação de fatores impacta significativamente no aumento da prevalência local da MPS IIIB e reforça a particularidade geográfica e histórica da região como um exemplo relevante para a compreensão da patologia em um contexto de cluster genético.

7.2 Distribuição populacional e comparações internacionais

A ocorrência elevada de MPS IIIB em Manabí coloca a região como um ponto de destaque no cenário epidemiológico global. Ao longo da América Latina, clusters genéticos para mucopolissacaridoses têm sido amplamente relatados, como no Nordeste do Brasil, onde estudos como o de Costa-Motta *et al.* (2014) descreveram elevadas prevalências atribuídas a efeitos fundadores locais. Estes achados fornecem suporte para a compreensão dos altos números em Manabí, que excedem significativamente prevalências observadas em países como França, Reino Unido e Taiwan, considerados referências em estudos epidemiológicos de MPS globais.

Assim, torna-se essencial ampliar as investigações sobre os fatores locais e históricos específicos de Manabí, especialmente comparando-os com dados de outras populações geneticamente isoladas na América Latina e em outros continentes. Estudos prévios, como os de Schmidtchen *et al.* (1998) e Weber *et al.* (1999), documentaram o impacto que diferenças climáticas, ambientais ou condições histórico-demográficas têm no surgimento de clusters genéticos, embasando a importância de avaliar mais detalhadamente a situação específica da província equatoriana.

7.3 Consanguinidade e fatores de risco populacionais

A consanguinidade, frequentemente observada entre os pais dos pacientes, emerge como um fator de risco primordial para a alta incidência da MPS IIIB em Manabí. A união entre indivíduos geneticamente relacionados aumenta a probabilidade de que a prole herde duas cópias de um alelo recessivo raro, como a variante patogênica do NAGLU.

A distribuição dos pacientes, com 85.6% deles originários de Manabí e os 14.4% restantes das províncias vizinhas (Guayas, Los Ríos, Santo Domingo de los Tsáchilas) (Figura 1), sugere que, embora a maioria esteja concentrada, há uma dispersão limitada dentro de uma área que favorece a manutenção da consanguinidade. Essa dinâmica populacional, combinada com o acesso limitado à saúde e a condições socioeconômicas restritas (Gómez *et al.*, 2012; Fernández-Hernández *et al.*, 2022), contribui para a perpetuação da doença na região.

7.4 Caracterização clínica e desafios no diagnóstico

Os registros clínicos dos pacientes de Manabí evidenciam as características tradicionais da progressão da MPS IIIB, como declínio cognitivo progressivo, alterações comportamentais e sintomas neurológicos severos em estágios avançados da doença. Embora estas manifestações

correspondam rigorosamente ao padrão global descrito em outras populações (Beesley *et al.*, 2004; Ribera *et al.*, 2015), foram observadas manifestações somáticas, como hepatomegalia, com menor frequência, algo alinhado às características distintivas do subtipo IIIB.

Um achado notável deste estudo foi a **maior gravidade dos sintomas e o início mais precoce das manifestações neurológicas em pacientes do sexo masculino** em comparação com os do sexo feminino. Essa observação é particularmente relevante, pois, embora as variantes patogênicas no gene *NAGLU* globalmente demonstrem alta heterogeneidade (Schmidtchen *et al.*, 1998; Weber *et al.*, 1999; Ozkinay *et al.*, 2021; Kong *et al.*, 2020), a amostra de Manabí é notavelmente homogênea em relação à variante fundadora p.Leu496Pro, que é predominante na América do Sul e em regiões com colonização europeia (Montenegro *et al.*, 2022; Fernández-Hernández *et al.*, 2022). Essa homogeneidade genética da causa da doença, contrastando com uma heterogeneidade na expressividade clínica ligada ao sexo, demanda investigação futura.

O diagnóstico tardio, com uma idade média de 8.8 anos ao diagnóstico e um atraso médio de 4.3 anos desde o início dos sintomas, ressalta os desafios enfrentados em regiões com baixa cobertura médica e condições socioeconômicas desfavoráveis. Esse atraso tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias, bem como no manejo clínico da doença. Essa realidade do diagnóstico tardio em Manabí está em consonância com o que se observa em outras partes da Colômbia, República Dominicana e Brasil rural (Gómez *et al.*, 2012; Costa-Motta *et al.*, 2014; Fernández-Hernández *et al.*, 2022). Consequentemente, muitos pacientes diagnosticados em Manabí já apresentavam neurodegeneração avançada.

Neste contexto, torna-se evidente a necessidade de implementar programas regionais de triagem neonatal, priorizando regiões de alta prevalência, como Manabí. Iniciativas que consistam em centros de genética comunitária integrados a programas de aconselhamento genético poderiam melhorar o manejo não apenas da doença em si, mas também fornecer intervenções precoces para minimizar o impacto socioeconômico.

7.5 Heterogeneidade molecular e papel do gene *NAGLU*

Globalmente, mutações no gene *NAGLU* têm apresentado um alto grau de heterogeneidade (Schmidtchen *et al.*, 1998; Weber *et al.*, 1999), algo que pode ser refletido em clusters como o de Manabí. Atualmente, compreende-se que a expressividade dessa heterogeneidade varia significativamente entre as populações, com variantes como a p.Leu496Pro tendo alta relevância (Montenegro *et al.*, 2022). Avaliar se os pacientes de Manabí

compartilham mutações similares ou abrigam variantes inéditas pode auxiliar não só no entendimento da história genética da população como também no manejo clínico personalizado.

Estudos em outras populações, como aqueles realizados com pacientes da Turquia (Ozkinay *et al.*, 2021) e da China (Kong *et al.*, 2020), também evidenciam padrões altamente heterogêneos, envolvendo mutações missense, frameshift e nonsense. Isso corrobora a noção de que cada população desenvolve variantes específicas influenciadas por fatores como consanguinidade e isolamento genético. Apesar disso, traços de mutações compartilhadas entre países com colonização europeia ou interações históricas, como a Espanha e o México (Fernández-Hernández *et al.*, 2022), indicam que um rastreamento mais abrangente global é essencial para elucidar as origens das variantes predominantes e permitir melhores intervenções terapêuticas.

Além disso, avanços em técnicas como o sequenciamento de nova geração (NGS) (Kong *et al.*, 2020) abrem novas perspectivas para o estudo mais profundo desses clusters específicos. Implementar tal tecnologia em centros especializados em saúde em Manabí permitiria identificar variantes específicas e mutações fundadoras predominantes, representando um salto na eficiência diagnóstica e nas terapias futuras.

7.6 Ancestralidade e heterogeneidade sintomática

A investigação genética baseada no DNA mitocondrial revelou que a população estudada em Manabí é predominantemente de origem ameríndia (71,4%), com contribuições significativas de linhagens europeias (H e U), africanas (L2) e asiáticas (R) (Figura 4a e 4c). Esta composição reflete a história de colonização e miscigenação do Equador, particularmente na região costeira de Manabí (Ayala-Mora, 2008; Zambrano *et al.*, 2019). Os haplogrupos ameríndios, como o A2, são amplamente distribuídos e refletem padrões de migração antiga (Stefflova *et al.*, 2009; Baeta *et al.*, 2012), enquanto a presença de haplogrupos como o L2, H, U e R corrobora o histórico de fluxos populacionais globais (Zambrano *et al.*, 2019; Watson *et al.*, 1997; Behar *et al.*, 2008; Loogväli *et al.*, 2004; Richards *et al.*, 2000; Keyser *et al.*, 2009; Pimenoff *et al.*, 2008; Palanichamy *et al.*, 2004).

A correlação observada entre a apresentação sintomática e a ancestralidade dos indivíduos (Figura 5) é um achado crucial. Isso sugere que a ancestralidade pode ser um dos mecanismos subjacentes à heterogeneidade da expressividade clínica na MPS IIIB. Compreender como o *background* genético ancestral pode modular a apresentação clínica de doenças monogênicas raras é uma área de crescente importância na genética médica (Lu *et al.*, 2022; Popejoy *et al.*, 2018).

7.7 Contribuições para a saúde pública e futuras pesquisas

Os resultados deste estudo fornecem dados pioneiros sobre o maior *cluster* de MPS IIIB já documentado, com implicações diretas e significativas para a saúde pública no Equador. A elevada prevalência de MPS IIIB em Manabí, identificada como 7,55 vezes superior à média mundial, juntamente com o impacto negativo do diagnóstico tardio na qualidade de vida dos pacientes, reforça a necessidade urgente de implementar ações integradas e políticas públicas robustas na região.

Para mitigar o impacto da doença e aprimorar o cuidado aos pacientes, os esforços devem englobar a implementação de **Programas de Triagem Neonatal**, essenciais para a identificação precoce de casos. Tais programas visam reduzir o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, permitindo intervenções mais precoces que possam impactar favoravelmente a progressão da doença e a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Adicionalmente, é fundamental o **Fortalecimento de Centros de Genética Comunitária**, com foco em aconselhamento genético familiar, especialmente para famílias de alto risco e em comunidades com alta consanguinidade, a fim de limitar a transmissibilidade do distúrbio (Bronberg *et al.*, 2015; Kubaski *et al.*, 2019). Paralelamente, a introdução de **Campanhas Educativas** é crucial para aumentar a conscientização sobre os sintomas precoces da MPS IIIB e a importância do diagnóstico genético, capacitando as comunidades e reduzindo o impacto social e econômico da doença.

Este *cluster* em Manabí representa uma oportunidade ímpar para **Pesquisas e Colaboração Internacional** aprofundadas sobre a fisiopatologia da MPS IIIB e o desenvolvimento de terapias inovadoras. A colaboração internacional em pesquisas genômicas, incluindo o sequenciamento de nova geração (Kong *et al.*, 2020), é vital para elucidar as nuances genéticas da doença e avançar no seu manejo global. Programas semelhantes em áreas isoladas na América Latina já demonstraram ser ferramentas poderosas para mitigar o impacto de doenças genéticas raras (Bronberg *et al.*, 2015; Kubaski *et al.*, 2019). O trabalho colaborativo para compartilhar dados e unir esforços regionais e globais constituirá, assim, a base para avanços significativos no controle e manejo de doenças genéticas raras, aliviando o impacto financeiro aos sistemas de saúde e promovendo melhores perspectivas clínicas para os pacientes.

8 CONCLUSÕES

Com base na análise dos 24 pacientes diagnosticados com Mucopolissacaridose tipo IIIB (MPS IIIB) na província de Manabí, Equador, foram obtidos resultados que permitiram responder aos objetivos delineados no estudo e consolidar a hipótese levantada inicialmente.

A seguir, as principais conclusões.

8.1 Confirmação da hipótese: alta prevalência e efeito fundador em Manabí

A análise dos dados confirma que a prevalência de MPS IIIB na província de Manabí é notavelmente elevada, sendo **7.5 vezes superior à média global** de 0.2 casos por 100.000 habitantes (Montenegro *et al.*, 2022). Essa concentração excepcional da condição genética na região é atribuída a um **forte efeito fundador**, evidenciado pela prevalência quase exclusiva da variante **NAGLU c.1487T>C p.(Leu496Pro) em homozigose**. Fatores como a **consanguinidade histórica e o isolamento populacional geográfico** amplificam esse fenômeno, reforçando o papel crítico das características genético-epidemiológicas locais na alta prevalência da doença em Manabí. Esta prevalência significativamente elevada em Manabí se mostrou distinta quando comparada a outras regiões do Equador e a países com bases de referência globais, destacando a singularidade populacional da região e sua relevância para futuras políticas de saúde.

8.2 Caracterização clínica, bioquímica e genético-molecular do cluster

A análise detalhada do cluster de MPS IIIB em Manabí demonstrou uma notável **homogeneidade molecular para a variante fundadora**, contrastando com a alta heterogeneidade global do gene *NAGLU*. Os pacientes apresentaram características clínicas consistentes com o padrão global de progressão da MPS IIIB, incluindo declínio cognitivo e sintomas neurológicos severos, embora com menor destaque para manifestações somáticas como hepatomegalia. No entanto, observou-se uma maior gravidade e início mais precoce das manifestações neurológicas em pacientes do sexo masculino, o que demanda investigações futuras. O diagnóstico tardio na região ressalta os desafios em contextos de baixa cobertura médica e impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

8.3 Consanguinidade como fator de risco predominante

Os dados apontam para uma **forte associação entre a elevada consanguinidade histórica na província e a prevalência aumentada da doença**. A consanguinidade, aliada à limitada mobilidade populacional e à ausência de intervenções genéticas precoces, foi identificada como um dos principais fatores de risco para a prevalência da MPS IIIB na região, alinhando-se à literatura sobre populações isoladas.

8.4 Influência da ancestralidade na expressividade clínica

A análise do DNA mitocondrial revelou uma predominância de ancestralidade ameríndia no cluster, e, de forma inédita, demonstrou uma correlação entre o *background* genético ancestral e a heterogeneidade na apresentação sintomática (Figura 5). Este achado sublinha a importância de compreender a ancestralidade em relação à apresentação dos sintomas clínicos, especialmente sua variabilidade em doenças genéticas raras (Lu *et al.*, 2022; Popejoy *et al.*, 2018). Essa realidade é cada vez mais relevante para a determinação das características clínicas em populações com doenças genéticas e pode influenciar o desenvolvimento de novas tecnologias para classificar variantes patogênicas (Lee *et al.*, 2020).

8.5 Propostas para minimizar o impacto da MPS IIIB e implicações para a saúde pública

Para mitigar o impacto da MPS IIIB em pacientes, suas famílias e no sistema de saúde de Manabí, medidas cruciais são propostas: a implementação de **programas regionais de triagem neonatal** para identificação precoce; o **fortalecimento de centros comunitários de genética integrada** para aconselhamento genético familiar e limitação da transmissibilidade do distúrbio; e a introdução de **campanhas educativas** para aumentar a conscientização e o reconhecimento de padrões fenotípicos precoces. O estabelecimento de estudos de clusters de populações com MPS IIIB é essencial para criar ferramentas eficazes de aconselhamento genético em populações de alta prevalência (Bronberg *et al.*, 2015; Kubaski *et al.*, 2019).

8.6 Considerações finais e perspectivas futuras

Os resultados alcançados por este estudo confirmam a hipótese inicial e fornecem subsídios valiosos para a formulação de políticas públicas e programas preventivos no Equador. Este estudo contribuiu significativamente para o entendimento da MPS IIIB em populações de alta prevalência, servindo como um modelo para investigações e intervenções em clusters genéticos de doenças raras. Ele reforça a importância de monitorar esses clusters e incluí-los em investigações internacionais para ampliar o conhecimento global da mucopolissacaridose

IIIB, bem como a necessidade de incentivar estudos que visem a esses objetivos para o avanço no controle e manejo da doença.

REFERÊNCIAS

- ALMENABAWY, N. *et al.* Clinical, biochemical, and molecular characterization of mucopolysaccharidosis type III in 34 Egyptian patients. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 191, n. 9, p. 2354-2363, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63342>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- ANDRADE, F. *et al.* Sanfilippo syndrome: Overall review. **Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society**, v. 57, n. 3, p. 331-338, abr. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ped.12636>. Acesso em: 2 maio 2022.
- ARONOVICH, E. L. *et al.* Mutation analysis in Sanfilippo syndrome type B by automated sequencing of the NAGLU coding region. **American Journal Human Genetics**, v. 59, p. A246, 1996.
- ATEE, M. *et al.* Behaviors and psychological symptoms of childhood dementia: Two cases of psychosocial interventions. **Palliative Care and Social Practice**, v. 18, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/26323524241273492>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- AYUNA, A. *et al.* Cardiac rhythm abnormalities - An underestimated cardiovascular risk in adult patients with mucopolysaccharidoses. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 130, n. 2, p. 133-139, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- BAEHNER, F. *et al.* Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 28, n. 6, p. 1011-1017, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0112-z>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- BARBED FERRÁNDEZ, S. M. *et al.* Linfangiectasia intestinal en un paciente afectado de síndrome de Sanfilippo B. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 119, n. 2, p. e138-e141, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5546/aap.2021.e138>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- BEESELEY, C. *et al.* Molecular defects in Sanfilippo syndrome type B (mucopolysaccharidosis IIIB). **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 28, n. 5, p. 759-767, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0093-y>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- BEESELEY, C. *et al.* Sanfilippo B syndrome: Molecular defects in Greek patients. **Clinical Genetics**, v. 65, n. 2, p. 143-149, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.0009-9163.2004.00210.x>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- BODAMER, O.; GIUGLIANI, R.; WOOD, T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 113, n. 1-2, p. 34-41, set./out. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127543/>. Acesso em: 1 maio 2022.
- BRAUNLIN, E. *et al.* Unexpected coronary artery findings in mucopolysaccharidosis: Report of four cases and literature review. **Cardiovascular Pathology**, v. 23, n. 3, p. 145-151, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.01.001>. Acesso em: 20 jan. 2024.

BRONBERG, R. *et al.* Biosocial correlates and spatial distribution of consanguinity in South America. **American Journal of Human Biology**, v. 28, n. 3, p. 405-411, out. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26515926/>. Acesso em: 2 maio 2022.

BRUSIUS-FACCHIN, A. C. *et al.* Phenotype-oriented NGS panels for mucopolysaccharidoses: Validation and potential use in the diagnostic flowchart. **Genetics and Molecular Biology**, v. 42, n. 1, p. 207-214, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0102>. Acesso em: 20 jan. 2024.

CABARCAS, L. *et al.* Historia natural de la mucopolisacaridosis III en una serie de pacientes colombianos. **Revista de Neurología**, v. 78, n. 6, p. 171-177, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.33588/rn.7806.2023281>. Acesso em: 20 jan. 2024.

CALLEJA GERO, M. L. *et al.* Neuroimaging findings in patient series with mucopolysaccharidosis. **Neurología**, v. 27, n. 7, p. 407-413, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.007>. Acesso em: 20 jan. 2024.

CHIMELO, F. T. *et al.* Study of the peripheral and central auditory pathways in patients with mucopolysaccharidosis. **Journal of Communication Disorders**, v. 107, p. 106402, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2023.106402>. Acesso em: 20 jan. 2024.

CLEARY, M. A.; WRAITH, J. E. The presenting features of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). **Acta Paediatrica**, v. 82, n. 4, p. 337-340, 1993.

COBOS, P. N. *et al.* Dried blood spots allow targeted screening to diagnose mucopolysaccharidosis and mucopolipidosis. **JIMD Reports**, v. 15, p. 123-132, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1007/8904_2014_308. Acesso em: 20 jan. 2024.

COLÓN, C. *et al.* A selective screening program for the early detection of mucopolysaccharidosis: Results of the FIND project – A 2-year follow-up study. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 19, p. e6887, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006887>. Acesso em: 20 jan. 2024.

COPPA, G. V. *et al.* Mental retardation in mucopolysaccharidoses correlates with high molecular weight urinary heparan sulfate derived glucosamine. **Metabolic Brain Disease**, v. 30, n. 6, p. 1343-1348, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9684-y>. Acesso em: 20 jan. 2024.

COSTA-MOTTA, F. M. *et al.* A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity. **Human Heredity**, v. 77, n. 1-4, p. 189-196, 2014. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/358404>. Acesso em: 20 jan. 2022.

DE LAURENTIS, C. *et al.* Cerebellar tumour-like aggregate of glycosaminoglycans in a MPS IIIB patient: A case report. **Child's Nervous System**, v. 36, n. 9, p. 2093-2097, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04500-1>. Acesso em: 20 jan. 2024.

EMRE, S. *et al.* Biochemical and molecular analysis of mucopolysaccharidoses in Turkey. **Turkish Journal of Pediatrics**, v. 44, n. 1, p. 13-17, 2002.

FANG, X. *et al.* Molecular analysis and novel variation identification of Chinese pedigrees with mucopolysaccharidosis using targeted next-generation sequencing. **Clinica Chimica Acta**, v. 524, p. 194-200, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.11.019>. Acesso em: 20 jan. 2024.

FDIL, N. *et al.* Implementation of an affordable method for MPS diagnosis from urine screening to enzymatic confirmation: Results of a pilot study in Morocco. **Clinical Laboratory**, v. 66, n. 3, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190720>. Acesso em: 20 jan. 2024.

FEDELE, A. O. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. **The Application of Clinical Genetics**, v. 8, p. 269-281, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26648750/>. Acesso em: 18 ago. 2025.

FEDERHEN, A. *et al.* Estimated birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Brazil. **American Journal of Medical Genetics**, v. 182, n. 3, p. 469-483, mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31926052/>. Acesso em: 20 jan. 2024.

FEDERICO, A. *et al.* Sanfilippo B syndrome (MPS III B): Case report with analysis of CSF mucopolysaccharides and conjunctival biopsy. **Journal of Neurology**, v. 225, n. 2, p. 77-83, 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00313321>. Acesso em: 20 jan. 2024.

FERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, L. *et al.* Unusual clinical manifestations in a Mexican patient with Sanfilippo B syndrome. **Diagnostics (Basel)**, v. 12, n. 5, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051268>. Acesso em: 20 jan. 2024.

GIUGLIANI, R. *et al.* Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 21, n. 1, p. 9-26, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26751109/>. Acesso em: 20 jan. 2024.

GIUGLIANI, R. *et al.* Errores Innatos del Metabolismo lisosomal – Parte 1: Mucopolisacaridosis. In: COLOMBO, M.; CORNEJO, V. E.; RAIMANN, E. B. (Org.). **Errores Innatos en el Metabolismo Del Niño**. Santiago do Chile: Editora Universitaria, 2010. p. 343-382.

GÓMEZ, A. M.; GARCÍA-ROBLES, R.; SUÁREZ-OBANDO, F. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de cluster en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. **Biomedica**, v. 32, n. 4, p. 602-609, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0120-41572012000400015>. Acesso em: 20 jan. 2024.

GÖNÜLDAS, B. *et al.* Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 6, p. 944-949, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.03.021>. Acesso em: 20 jan. 2024.

GUN BILGIC, D. *et al.* Coinheritance of novel mutations in NAGLU causing mucopolysaccharidosis type IIIB and in DDHD2 causing spastic paraplegia⁵⁴ in a Turkish family. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 82, p. 214-218, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.11.007>. Acesso em: 20 jan. 2024.

GÜNGÖR, N.; TUNÇBILEK, E. Sanfilippo disease type B: A case report and review of the literature on recent advances in bone marrow transplantation. **Turkish Journal of Pediatrics**, v. 37, n. 2, p. 157-163, 1995.

HADFIELD, M. G. *et al.* Pathologic findings in mucopolysaccharidosis type IIIB (Sanfilippo's syndrome B). **Archives of Neurology**, v. 37, n. 10, p. 645-650, 1980. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500590069012>. Acesso em: 20 jan. 2024.

HÉRON, B. *et al.* Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 155A, n. 1, p. 58-68, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33779>. Acesso em: 20 jan. 2024.

HUANG, Y. L. *et al.* [Enzymatic diagnosis and clinical characteristics of 52 children with mucopolysaccharidosis]. **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi**, v. 14, n. 7, p. 510-514, 2012.

HUNTER, C. A Rare Disease in Two Brothers. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 10, p. 104-116, 1917.

HURLER, G. A type of multiple degeneration that mainly affects the skeletal system. **Zeitschrift für Kinderheilkunde**, v. 24, p. 220-234, 1919.

IRIGONHÊ, A. T. D. *et al.* Mucopolysaccharidosis type IIIB misdiagnosed as an autistic spectrum disorder: A case report and literature review. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 39, p. e2019397, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019397>. Acesso em: 20 jan. 2024.

JAKÓBKIEWICZ-BANECKA, J.; GABIG-CIMIŃSKA, M.; KLOSKA, A. *et al.* Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. **Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)**, v. 21, n. 7, p. 1393-1409, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2741/4463>. Acesso em: 20 jan. 2024.

KHAN, S. A. *et al.* Epidemiology of mucopolysaccharidoses. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 121, n. 3, p. 227-240, maio 2017. Disponível em: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc5653283>. Acesso em: 20 jan. 2024.

KHORRAMI, M. *et al.* A novel pathogenic variant in NAGLU (N-acetyl-alpha-glucosaminidase) gene identified by targeted next-generation sequencing followed by in silico analysis. **Iranian Journal of Child Neurology**, v. 13, n. 4, p. 173-183, 2019.

KIM, J. H. *et al.* Long-term clinical course of a patient with mucopolysaccharidosis type IIIB. **Korean Journal of Pediatrics**, v. 59, n. 1, p. S37-S40, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.11.S37>. Acesso em: 20 jan. 2024.

KIM, K. H. *et al.* High dose genistein aglycone therapy is safe in patients with mucopolysaccharidoses involving the central nervous system. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 109, n. 4, p. 382-385, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.06.012>. Acesso em: 20 jan. 2024.

KIM, M. S. *et al.* Natural history and molecular characteristics of Korean patients with mucopolysaccharidosis type III. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 5, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jpm12050665>. Acesso em: 20 jan. 2024.

KONG, W. *et al.* Mucopolysaccharidosis III in Mainland China: Natural history, clinical and molecular characteristics of 34 patients. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 33, n. 6, p. 793-802, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0505>. Acesso em: 20 jan. 2024.

KOUROUKLIS, S. *et al.* Outlet type of interventricular septal defect in Sanfilippo type-B syndrome. **International Journal of Cardiology**, v. 122, n. 2, p. e4-e5, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.054>. Acesso em: 20 jan. 2024.

KUBASKI, F. *et al.* MPS Brazil Network: A summary of all mucopolysaccharidosis type IIIB patients. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 126, n. 2, fev. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S109671921831000X>. Acesso em: 20 jan. 2024.

KUBASKI, F. *et al.* Neonatal Screening for MPS Disorders in Latin America: A Survey of Pilot Initiatives. **International Journal of Neonatal Screening**, v. 6, n. 4, p. 90, nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33203019/>. Acesso em: 20 jan. 2024.

LIN, H. Y. *et al.* Mucopolysaccharidosis III in Taiwan: Natural history, clinical and molecular characteristics of 28 patients diagnosed during a 21-year period. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 176, n. 9, p. 1799-1809, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40351>. Acesso em: 20 jan. 2024.

MALINOWSKA, M. *et al.* Abnormalities in the hair morphology of patients with some but not all types of mucopolysaccharidoses. **European Journal of Pediatrics**, v. 167, n. 2, p. 203-209, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0462-7>. Acesso em: 20 jan. 2024.

MALINOWSKA, M. *et al.* Genistein improves neuropathology and corrects behaviour in a mouse model of neurodegenerative metabolic disease. **PLoS One**, v. 5, n. 12, p. e14192, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014192>. Acesso em: 20 jan. 2024.

MCKUSICK, V. A. The Amish. **Endeavour**, v. 4, n. 1, p. 52-57, 1959. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0160932780901404?via%3Dihub>. Acesso em: 20 jan. 2024.

MEIKLE, P. J. *et al.* Prevalence of lysosomal storage disorders. **JAMA**, v. 281, n. 3, p. 249-254, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.281.3.249>. Acesso em: 20 jan. 2024.

MELLARA, T. S. *et al.* Dental findings and management in a mucopolysaccharidosis type IIIB patient. **Journal of Dentistry for Children**, v. 79, n. 3, p. 176-180, 2012.

MONTENEGRO, Y. H. A. *et al.* Disease progression in Sanfilippo type B: Case series of Brazilian patients. **Genetics and Molecular Biology**, v. 47, n. 1, p. e20230285, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2023-0285>. Acesso em: 20 jan. 2024.

MONTENEGRO, Y. H. A. *et al.* Sanfilippo syndrome type B: Analysis of patients diagnosed by the MPS Brazil Network. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 188, n. 3, p. 760-767, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62572>. Acesso em: 20 jan. 2024.

MONTENEGRO, Y. H. A. *et al.* Schizophreniform presentation and abrupt neurologic decline in a patient with late-onset mucopolysaccharidosis type IIIB. **Psychiatric Genetics**, v. 31, n. 5, p. 199-204, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000294>. Acesso em: 20 jan. 2024.

MUENZER, J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. **The Journal of Pediatrics**, v. 144, n. 5, p. S27-S34, 2004. Disponível em: [10.1016/j.jpeds.2004.01.052](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.01.052). Acesso em: 18 ago. 2025.

MURGASOVA, L. *et al.* Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 135, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110137>. Acesso em: 20 jan. 2024.

NATOWICZ, M. R. *et al.* Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. **New England Journal of Medicine**, p. 1029-1033, out. 1996. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199610033351405>. Acesso em: 20 jan. 2024.

NELSON, J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. **Human Genetics**, v. 101, n. 3, p. 355-358, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s004390050641>. Acesso em: 20 jan. 2024.

NEUFELD, E. F.; MUENZER, J. The Mucopolysaccharidoses. **Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**, New York, p. 3.421-3.452, 2001. Disponível em: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=225544161&bookid=2709>. Acesso em: 20 jan. 2024.

NICOLAS-JILWAN, M.; ALSAYED, M. Mucopolysaccharidoses: Overview of neuroimaging manifestations. **Pediatric Radiology**, v. 48, n. 10, p. 1503-1520, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4139-3>. Acesso em: 20 jan. 2024.

NIJMEIJER, S. C. M. *et al.* The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: From late-onset stable cognitive impairment to a non-neuronopathic phenotype. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 14, n. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1232-0>. Acesso em: 20 jan. 2024.

OUESLETI, S. *et al.* Update of the spectrum of mucopolysaccharidoses type III in Tunisia: Identification of three novel mutations and in silico structural analysis of the missense mutations. **World Journal of Pediatrics**, v. 13, n. 4, p. 374-380, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0005-x>. Acesso em: 20 jan. 2024.

OZKINAY, F. *et al.* Clinical and genetic features of 13 patients with mucopolysaccharidosis type IIIB: Description of two novel NAGLU gene mutations. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 27, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100732>. Acesso em: 20 jan. 2024.

PEARSE, Y.; LACOVINO, M. A Cure for Sanfilippo Syndrome? A Summary of Current Therapeutic Approaches and their Promise. **Medical Research Archives**, v. 8, n. 2, p. 1-25, fev. 2020. Disponível em: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/2045>. Acesso em: 20 jan. 2024.

PIERZYNOWSKA, K. *et al.* Untypically mild phenotype of a patient suffering from Sanfilippo syndrome B with the c.638c>t/c.889c>t (p.Pro213Leu/p.Arg297Ter) mutations in the NAGLU gene. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 8, n. 9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1356>. Acesso em: 20 jan. 2024.

PIOTROWSKA, E. *et al.* Genistein improves neuropathology and corrects behaviour in a mouse model of neurodegenerative metabolic disease. **PLoS One**, v. 5, n. 12, p. e14192, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014192>. Acesso em: 20 jan. 2024.

PIOTROWSKA, E. *et al.* Genistin-rich soy isoflavone extract in substrate reduction therapy for Sanfilippo syndrome: An open-label, pilot study in 10 pediatric patients. **Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental**, v. 69, n. 2, p. 166-179, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2008.04.002>. Acesso em: 20 jan. 2024.

POLGREEN, L. E. *et al.* Anakinra in Sanfilippo syndrome: a phase 1/2 trial. **Nature Medicine**, v. 30, n. 9, p. 2473-2479, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03079-3>. Acesso em: 20 jan. 2024.

RIBERA, A. *et al.* Biochemical, histological and functional correction of mucopolysaccharidosis type IIIB by intra-cerebrospinal fluid gene therapy. **Human Molecular Genetics**, v. 24, n. 7, p. 2078-2095, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu727>. Acesso em: 20 jan. 2024.

ROJAS MALAGA, D. *et al.* Polymorphic variants (p.Ser141Ser and p.Arg737Gly) at the NAGLU gene are really indicative of pseudodeficiency alleles? **Italian Journal of Pediatrics**, v. 45, n. 1, p. 60, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0657-3>. Acesso em: 20 jan. 2024.

SCHMIDTCHEN, A. *et al.* NAGLU mutations underlying Sanfilippo syndrome type B. **American Journal of Human Genetics**, v. 62, n. 1, p. 64-69, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/301685>. Acesso em: 20 jan. 2024.

SEDEL, F.; TURPIN, J. C.; BAUMANN, N. Présentations neurologiques des maladies lysosomales chez l'adulte. **Revue Neurologique**, v. 163, n. 10, p. 919-929, 2007. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0035-3787\(07\)92635-1](https://doi.org/10.1016/s0035-3787(07)92635-1). Acesso em: 20 jan. 2024.

SHAPIRO, E. *et al.* The neurobehavioral phenotype in mucopolysaccharidosis type IIIB: An exploratory study. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, v. 6, p. 41-47, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.01.003>. Acesso em: 20 jan. 2024.

SHAPIRO, E. G. *et al.* Quantifying behaviors of children with Sanfilippo syndrome: The Sanfilippo Behavior Rating Scale. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 114, n. 4, p. 594-598, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.02.008>. Acesso em: 20 jan. 2024.

- SHAPIRO, E. G.; NESTRASIL, I.; RUDDER, M. *et al.* Neurocognition in children with mucopolysaccharidosis type III. **Journal of Inherited Metabolic Disease Reports**, v. 29, p. 107-117, 2016. Disponível em: [10.1007/8904_2015_510](https://doi.org/10.1007/8904_2015_510). Acesso em: 18 ago. 2025.
- SHETH, J. *et al.* Lysosomal storage disorders in Indian children with neuroregression attending a genetic center. **Indian Pediatrics**, v. 52, n. 12, p. 1029-1033, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13312-015-0768-x>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- SHIMAMURA, K. *et al.* Sanfilippo B syndrome: A case report. **Acta Pathologica Japonica**, v. 26, n. 6, p. 739-764, 1976. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1976.tb00529.x>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- SOMANADHAN, S.; LARKIN, P. J. Parents' experiences of living with, and caring for children, adolescents and young adults with mucopolysaccharidosis (MPS). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 11, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0521-0>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- SPAHIU, L. *et al.* Mucopolysaccharidosis type III (subtype IIIB) diagnosis as a spectrum disorder: A case report from Kosovo. **Folia Medica**, v. 65, n. 1, p. 161-165, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3897/folmed.65.e70924>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- TAKAURA, N. *et al.* [Case of Sanfilippo syndrome type B and Wilson disease born to unrelated parents]. **No To Hattatsu**, v. 38, n. 1, p. 49-53, 2006.
- TARDIEU, M. *et al.* Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: An uncontrolled phase 1/2 clinical trial. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 9, p. 712-720, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30231-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30231-2). Acesso em: 20 jan. 2024.
- TRUXAL, K. V. *et al.* A prospective one-year natural history study of mucopolysaccharidosis types IIIA and IIIB: Implications for clinical trial design. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 119, n. 3, p. 239-248, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.08.002>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- VALSTAR, M. J.; RUIJTER, G. J.; VAN DIGGELEN, O. P. *et al.* Sanfilippo syndrome: a mini-review. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 31, n. 2, p. 240-252, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0838-5>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- VAN BUGGENHOUT, G. J. *et al.* Metabolic studies in older mentally retarded patients: Significance of metabolic testing and correlation with the clinical phenotype. **Genetic Counseling**, v. 12, n. 1, p. 1-21, 2001.
- VAN DE KAMP, J. J. *et al.* Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B, and C). **Clinical Genetics**, v. 20, n. 2, p. 152-160, 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1981.tb01821.x>. Acesso em: 20 jan. 2024.
- VARGAS-LÓPEZ, V.; PRADA, L. F.; ALMÉCIGA-DÍAZ, C. J. Evidence of epigenetic landscape shifts in mucopolysaccharidosis IIIB and IVA. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54626-4>. Acesso em: 20 jan. 2024.

WAKEFIELD, J. C.; KELSALL, J. E.; MORRIS, S. E. Clustering, cluster detection, and spatial variation in risk. In: ELLIOTT, P. *et al.* (Ed.). **Spatial Epidemiology: Methods and Applications**. New York: Oxford University Press, 2001. p. 128-152.

WALKER, R. W. M.; DAROWSKI, M.; MORRIS, P.; WRAITH, J. E. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses: a review of airway problems in children. **Anaesthesia**, v. 49, n. 12, p. 1078-1084, 1994. Disponível em: [10.1111/j.1365-2044.1994.tb04347.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1994.tb04347.x). Acesso em: 18 ago. 2025.

WEBER, B. *et al.* Sanfilippo type B syndrome (mucopolysaccharidosis III B): Allelic heterogeneity corresponds to the wide spectrum of clinical phenotypes. **European Journal of Human Genetics**, v. 7, n. 1, p. 34-44, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200242>. Acesso em: 20 jan. 2024.

ZAFEIRIOU, D. I. *et al.* Serial magnetic resonance imaging findings in mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo's syndrome B). **Brain & Development**, v. 23, n. 6, p. 385-389, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00242-x](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00242-x). Acesso em: 20 jan. 2024.

ZENG, Q. *et al.* [Study on mucopolysaccharidosis type III in China]. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 30, n. 4, p. 463-469, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0333>. Acesso em: 20 jan. 2024.

ZHANG, W. M. *et al.* [Postnatal and prenatal diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome)]. **Zhonghua Er Ke Za Zhi**, v. 46, n. 6, p. 407-410, 2008.

ZHAO *et al.* Genotype-phenotype correspondence in Sanfilippo syndrome type B. **American Journal of Human Genetics**, v. 62, n. 1, p. 53-63, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/301682>. Acesso em: 18 ago. 2025.

ANEXO A – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

Título do Projeto de Pesquisa:

Estudo detalhado de um cluster de Mucopolissacaridose Tipo IIIB na Província de Manabí, Equador

Pesquisador Responsável: Maria Lucia Castro Moreira

O Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) é um documento de compromisso firmado pelos Pesquisadores para a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido individual.

O TCUD é um instrumento para formalização da responsabilidade do pesquisador para acesso a dados institucionais retrospectivos e/ou consolidados.

Essa situação deve estar devidamente justificada pelo Pesquisador responsável no protocolo apresentado ao Sistema CEP/CONEP Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos, onde será avaliada a pertinência de sua utilização.

INFORMAÇÕES GERAIS

- O TCUD é obrigatório para toda e qualquer pesquisa que acesse e colete informações em banco de dados institucionais, exceto se os bancos de dados forem de acesso público (dados agregados e dados disponíveis pela Lei 12.527/2011, de acesso à informação).
- Todos os pesquisadores que pleiteiem acesso aos documentos do arquivo devem informar o seu nome e seu registro de identidade (RG ou CPF ou documento utilizado para identificar Pesquisador estrangeiro), e apresentar este termo firmado. É vedado o acesso aos documentos àquelas pessoas cujo nome e assinatura não constem no documento;
- No caso de pesquisa com dados oriundos de prontuários do Humap-UFMS/Ebserh, o TCUD deve ser enviado à Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) para ser assinado e que, quando cabível, o encaminhará à Unidade de Gestão e Processamento da Informação Assistencial e/ou Setor de Tecnologia da Informação e Saúde Digital.
- A coleta de dados será realizada somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos.
- Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado.
- Situações que suscitem dúvidas éticas deverão ser levadas ao Comitê de Ética em Pesquisa, ou à GEP que deverá encaminhar à instância apropriada.

Obs.: Amostras biológicas armazenadas em biobancos institucionais ou biorrepositórios estão submetidas a normatização e trâmite específico.

IDENTIFICAÇÃO DOS MEMBROS DO PROJETO DE PESQUISA

Nome completo (sem abreviação)	Vínculo institucional	RG ou CPF	Assinatura
Maria Lucia Castro Moreira	Mestrado Profissional em Saúde e desenvolvimento na região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul	CPF 74830473134	<p>Documento assinado digitalmente</p> <p> MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA Data: 19/12/2024 12:35:14-0300 Verifique em https://validar.iti.gov.br</p>

DESCRIÇÃO DOS DADOS

- (X) Dados anonimizados e consolidados;
- (X) dados coletados de prontuários – acesso físico
- (X) dados coletados do prontuário – acesso eletrônico

Área de saúde que os dados serão extraídos: GENÉTICA HUMANA Intervalo cronológico que estudo deseja coletar dados: DE 2018 A 2020

Período de execução da coleta de dados: DADOS JÁ FORAM COLETADOS ENTRE 2018 A 2020

Variáveis a serem coletadas: DADOS CLINICOS E FENOTÍPICOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM MPS NO EQUADOR E COM MPS IIIB NA PROVINCIA DE MANABÍ, RESULTADOS DE EXAMES ENZIMÁTICOS , RESULTADOS DE ESTUDOS MOLECULARES AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO/PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Declaramos, para os devidos fins, que cederemos aos Pesquisadores acima nominados o acesso aos dados solicitados para uso exclusivo no projeto de Pesquisa supracitado.

Esta autorização está condicionada à observância, pelo(a) Pesquisador(a), da Lei n.º 13.709/2018, da Resolução CNS n.º 466/12, da Resolução CNS n.º 674/2022 e demais normativas aplicáveis, inclusive as normas internas da Ebserh.

O(a) Pesquisador(a) se compromete a utilizar os dados dos participantes da pesquisa exclusivamente para fins científicos, mantendo-se o sigilo e anonimização e garantindo a não utilização das informações em prejuízo de pessoas e/ou de comunidades salvaguardando inclusive o Humap-UFMS/Ebserh.

Campo Grande, 19 de dezembro de 2024

Documento assinado digitalmente
 MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA
 Data: 19/12/2024 12:32:14-0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DRA. MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA

Pesquisadora responsável pelo Projeto “*Estudo detalhado de um cluster de Mucopolissacaridose Tipo IIIB na Província de Manabí, Equador*”

Documento assinado digitalmente
 ROBERTO GIUGLIANI
 Data: 19/12/2024 15:15:07-0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DR. ROBERTO GIUGLIANI

Coordenador do Projeto *Mucopolissacaridoses no Brasil: um estudo clínico, epidemiológico, genético, bioquímico e molecular com impacto no diagnóstico, manejo e prevenção*

ANEXO B – ANUÊNCIA PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do projeto: Estudo Detalhado de Um Cluster de Mucopolissacaridose Tipo IIIb na Província de Manabí, Equador

Eu Dr. Roberto Giugliani, Coordenador responsável pelo projeto “*Mucopolissacaridoses No Brasil: Um Estudo Clínico, Epidemiológico, Genético, Bioquímico E Molecular Com Impacto No Diagnóstico, Manejo E Prevenção*” declaro, para os devidos fins, que cederei ao pesquisador nominado o acesso aos dados solicitados para uso exclusivo no projeto de Pesquisa supracitado.

Esta autorização está condicionada à observância, pelo(a) Pesquisador(a) Maria Lucia Castro Moreira, da Lei n.º 13.709/2018, da Resolução CNS n.º 466/12, da Resolução CNS n.º 674/2022 Carta Circular n.º. 039/2011 CNS e demais normativas aplicáveis, inclusive as normas internas da Ebserh.

O(a) Pesquisador(a) se compromete a utilizar os dados dos participantes da pesquisa exclusivamente para fins científicos, mantendo-se o sigilo e anonimização e garantindo a não utilização das informações em prejuízo de pessoas e/ou de comunidades

Dentro deste contexto, cabe destacar algumas das exigências descritas nas regulamentações supracitadas e que, assim como as demais, deverão ser cumpridas pela equipe de pesquisa.

São elas:

- Iniciar o presente estudo apenas após sua **aprovação pelo Sistema CEP/CONEP**;
- Orientar, treinar e supervisionar a aderência da equipe de pesquisa às regulamentações e normas supracitadas;
- Utilizar os dados e informações coletados dos participantes deste estudo, **exclusivamente** para as finalidades descritas no protocolo aprovado pelo Humap-UFMS/Ebserh e pelo Sistema CEP/CONEP;
- **Notificar ao Comitê de Ética avaliador deste projeto** todo e qualquer evento adverso grave e/ou não esperado;
- Aderir, seguir e monitorar a aderência de todos os envolvidos aos procedimentos estabelecidos para assegurar a confidencialidade e privacidade dos participantes, preservando, dessa forma, a imagem dos mesmos e garantindo a sua não estigmatização;
- Manter os documentos do projeto em arquivo protegido com acesso restrito a equipe de pesquisa;
- Assegurar, o **direito à indenização** ao participante que sofrer qualquer tipo de dano resultante especificamente da sua participação na pesquisa, estando este previsto ou não no projeto.

Campo Grande, 19 de Agosto de 2024.

Documento assinado digitalmente
 **MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA**
 Data: 19/12/2024 12:30:02-0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Maria Lucia Castro Moreira

Pesquisadora responsável do projeto *Estudo Detalhado De Um Cluster De Mucopolissacaridose Tipo IIIB na Província de Manabí Equador*

Documento assinado digitalmente
 **ROBERTO GIUGLIANI**
 Data: 19/12/2024 15:15:07-0300
 Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Roberto Giugliani

Coordenador do projeto *Mucopolissacaridoses no Brasil: Um Estudo Clínico, Epidemiológico, Genético, Bioquímico E Molecular Com Impacto no Diagnóstico, Manejo e Prevenção*



ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DETALHADO DE UM CLUSTER DE MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IIIB NA PROVÍNCIA DE MANABÍ EQUADOR.

Pesquisador: MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 84236624.8.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.315.473

Apresentação do Projeto:

Estudo de abordagem observacional, retrospectivo intitulado "ESTUDO DETALHADO DE UM CLUSTER DE MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO IIIB NA PROVÍNCIA DE MANABÍ EQUADOR".

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar fatores de risco, comparar características clínicas, bioquímicas e genético-moleculares dos pacientes, e propor medidas para minimizar o impacto da doença MPS IIIB na província de Manabí, no Equador.

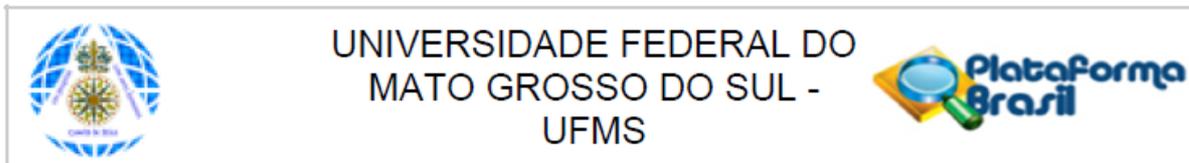
Objetivo Secundário:

Comparar a frequência e as características de consanguinidade entre os pacientes de Mucopolissacaridose Tipo IIIB (MPS IIIB) na província de Manabí e os pacientes de outras regiões do Equador e de outros países, para identificar possíveis correlações entre consanguinidade e a ocorrência da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

texto do pesquisador : "Riscos: Embora este estudo seja retrospectivo e utilize dados existentes e já aprovados pelo Comitê de Ética sob o código de aprovação 20170664, não há riscos para os voluntários.

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias ç Hércules Maymone ç ç 1º andar
Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 7.315.473

Dentre os possíveis riscos podem-se ser pontuados:- divulgação de informações pessoais e sensíveis, comprometendo a confidencialidade dos pacientes, - estigmatização e discriminação, já que os participantes identificados como portadores de uma doença genética rara podem enfrentar preconceito na comunidade. - reidentificação dos dados, especialmente por tratar-se de um estudo sobre uma população pequena e específica. Para evitar que as situações supracitadas ocorram, os dados obtidos serão analisados exclusivamente pela pesquisadora principal e armazenados em arquivos criptografados.

Benefícios:

Este estudo proporcionará um avanço significativo no conhecimento sobre a mucopolissacaridose Tipo IIIB (MPS IIIB), uma doença genética rara. Ao identificar características clínicas, bioquímicas e genéticas específicas da população de Manabí, ele contribuirá para uma compreensão mais profunda da doença. Isso é crucial para o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e terapias, ampliando as fronteiras da pesquisa científica nesta área. Além disso, a análise dos fatores de risco, como a consanguinidade, fornecerá dados valiosos sobre os elementos genéticos e epidemiológicos que influenciam a ocorrência da MPS IIIB. Essas informações podem orientar futuros estudos e intervenções, ajudando a comunidade científica a desenvolver estratégias mais eficazes para o controle e prevenção da doença. A comparação dos dados de Manabí com outras regiões e países enriquecerá a literatura científica e possibilitará novas hipóteses sobre fatores ambientais e genéticos. Os achados do estudo podem ser usados para desenvolver estratégias de diagnóstico precoce e intervenções terapêuticas inovadoras. Isso não apenas beneficia a abordagem clínica e o manejo da MPS IIIB, mas também estabelece um modelo que pode ser aplicado a outras doenças genéticas raras. Dessa forma, o estudo contribuirá para o avanço da medicina personalizada, melhorando os cuidados de saúde para pacientes em todo o mundo. Os resultados decorrentes do estudo, sejam favoráveis ou não, serão apresentados em forma de relatório final e em eventos científicos pertinentes, estando prevista a elaboração de artigos científicos para a apreciação de revistas científicas nacionais e internacionais com Qualis A-B. Dessa forma a população alvo do estudo poderá se beneficiar de um diagnóstico e tratamento direcionados para suas necessidades".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, que busca re analisar a partir de resultados coletados no projeto de pesquisa "Mucopolissacaridoses no Brasil: um estudo clínico,

Endereço: Av. Costa e Silva, s/n° - Pioneiros	Prédio das Pró-Reitorias	Hércules Maymone	1° andar
Bairro: Pioneiros	CEP: 70.070-900		
UF: MS	Município: CAMPO GRANDE		
Telefone: (67)3345-7187	Fax: (67)3345-7187	E-mail: cepconep.propp@ufms.br	



Continuação do Parecer: 7.315.473

epidemiológico, genético, bioquímico e genético molecular com impacto no diagnóstico, manejo e prevenção".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dentre os Termos de Apresentação Obrigatória: a) PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1926417.pdf; b) projeto_detalhado.pdf; c) anuencia_para_utilizacao_de_dados.pdf; d)TCUD.pdf; e) Folha_de_Rosto_maria_lucia.pdf; f) Maria_lucia_PARECER_CONSUBSTANCIADO.pdf e g) Dispensa_de_TCLE.pdf; h) projeto_de_pesquisa.pdf; i) carta_resposta.pdf; j) Cronograma.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Cabe ao pesquisador responsável encaminhar as respostas ao parecer de pendências por meio da Plataforma Brasil em até 30 dias a contar a partir da data de emissão deste Parecer Consubstanciado. Solicitamos ao pesquisador especial atenção para observar este prazo de 30 dias, evitando assim a não aprovação do projeto por decurso de prazo. As respostas às pendências devem ser apresentadas e descritas em documento à parte, denominado CARTA RESPOSTA, além do pesquisador realizar as alterações necessárias nos documentos e informações solicitadas. Ressalta-se que deve haver resposta para cada uma das pendências apontadas no parecer, obedecendo a ordenação deste.

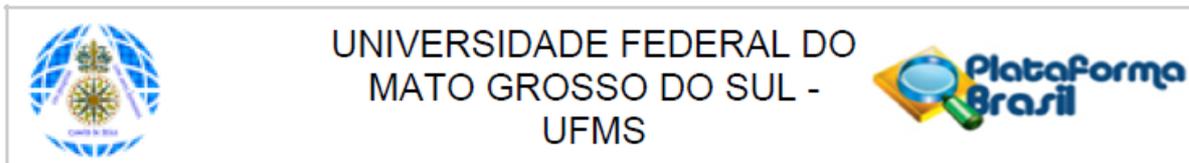
Para apresentar a Carta Resposta o pesquisador deve usar os recursos "copiar" e "colar" quando for transcrever as pendências solicitadas e as respostas apresentadas na Carta, como também no texto ou parte do texto que será alterado nos demais documentos.

Ou seja, deve manter a fidedignidade entre a pendência solicitada e o texto apresentado na Carta Resposta e nos documentos alterados.

Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência. Os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Verifique o calendário de reuniões informado no site do CEP <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioesdocep2025/> Observar se o atendimento as solicitações remeterá a necessidade de fazer adequação no cronograma da pesquisa, de modo que a etapa de coleta de informações dos participantes seja iniciada somente após a aprovação por este Comitê.

1. Solicita-se a pesquisadora esclarecer se o Parecer Consubstanciado aprovado CAAE

Endereço: Av. Costa e Silva, s/n° - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias ç Hércules Maymone ç ç 1º andar			
Bairro: Pioneiros		CEP: 70.070-900	
UF: MS	Município: CAMPO GRANDE		
Telefone: (67)3345-7187	Fax: (67)3345-7187	E-mail: cepconep.propp@ufms.br	



Continuação do Parecer: 7.315.473

70669417.5.3001.0021, por este CEP em 12 de agosto de 2022 está vigente? Caso afirmativo, o pesquisador deve apresentar via Emenda a inclusão dos objetivos propostos e a atualização do cronograma de execução, de acordo com a proposta: " Objetivo Primário:

Identificar fatores de risco, comparar características clínicas, bioquímicas e genético-moleculares dos pacientes, e propor medidas para minimizar o impacto da doença MPS IIIB na província de Manabí, no Equador.

Objetivo Secundário:

Comparar a frequência e as características de consanguinidade entre os pacientes de Mucopolissacaridose Tipo IIIB (MPS IIIB) na província de Manabí e os pacientes de outras regiões do Equador e de outros países, para identificar possíveis correlações entre consanguinidade e a ocorrência da doença". ATENDIDO.

OU,

2. Solicita-se a pesquisadora adequar o número de amostra/ participantes na Folha de Rosto apresenta 100 participantes e nas Informações Básicas da Plataforma Brasil afirma que serão 50 participantes. RESOLVIDO.

3. Solicita-se esclarecimentos a pesquisadora, ao apresentar que "trata-se de pesquisa descritiva retrospectiva, com coleta de dados secundários, utilizados em outras pesquisas aprovadas e publicadas", representa que todos os dados que serão utilizados são de domínio público? Caso positivo, esta pesquisa terá a dispensa de análise ética. ATENDIDO.

4. Faz-se necessário esclarecimentos, se a pesquisa irá utilizar dados não públicos e coletados e armazenados no Banco de Dados pelo Coordenador da pesquisa anterior, é necessário apresentar a Carta de Anuência para utilização desses Dados pelo Coordenador da Pesquisa, incluindo o Termo de Consentimento para Utilização de Dados, de acordo com LGPD 13853/19. RESOLVIDO.

5. Faz-se necessário a pesquisadora, apresentar o Termo de Compromisso para Utilização de Dados(TCUD), se for utilizar dados que não são de domínio público. ATENDIDO.

6. Solicita-se esclarecimentos sobre a necessidade de incluir a Carta de Anuência da Instituição de Saúde do Equador para o desenvolvimento da pesquisa. RESOLVIDO.

7. Quanto ao TCLE, solicita-se esclarecimentos sobre a necessidade de alterações: O documento apresentado faz parte do projeto desenvolvido anteriormente, que inclui procedimentos de coleta de dados primários e de materiais biológicos. Nesta proposta a pesquisadora apresenta que será desenvolvido uma reanálise a partir de dados secundários. ATENDIDO.

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias çHércules Maymoneç ç 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconeppropp@ufms.br



Continuação do Parecer: 7.315.473

Considerações Finais a critério do CEP:

É de responsabilidade do pesquisador submeter ao CEP semestralmente o relatório de atividades desenvolvidas no projeto e, se for o caso, comunicar ao CEP a ocorrência de eventos adversos graves esperados ou não esperados. Também, ao término da realização da pesquisa, o pesquisador deve submeter ao CEP o relatório final da pesquisa. Os relatórios devem ser submetidos através da Plataforma Brasil, utilizando-se da ferramenta de NOTIFICAÇÃO.

Informações sobre os relatórios parciais e final podem acessadas em <https://cep.ufms.br/relatorios-parciais-e-final/>

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1926417.pdf	19/12/2024 15:55:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.pdf	19/12/2024 15:54:43	MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA	Aceito
Outros	anuencia_para_utilizacao_de_dados.pdf	19/12/2024 15:50:58	MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA	Aceito
Outros	TCUD.pdf	19/12/2024 15:49:23	MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_de_pesquisa.pdf	19/12/2024 15:41:46	MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA	Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	19/12/2024 15:40:06	MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_de_TCLE.pdf	19/12/2024 13:29:50	MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	16/12/2024 10:00:02	MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_maria_lucia.pdf	15/10/2024 20:52:30	MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA	Aceito
Parecer Anterior	Maria_lucia_PARECER_CONSUBSTANCIADO.pdf	27/06/2024 09:55:15	MARIA LUCIA CASTRO MOREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias ç Hércules Maymone ç ç 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 7.315.473

CAMPO GRANDE, 22 de Dezembro de 2024

Assinado por:
Marisa Rufino Ferreira Luizari
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ç Prédio das Pró-Reitorias ç Hércules Maymone ç ç 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br