



Mucopolissacaridose tipo III-B: manifestações genéticas e odontológicas

Mucopolysaccharidosis type III-B: genetic and dental manifestations

Giovanna Vidotto Marques¹ , Natália Dib dos Santos Amed¹, Renata Camacho Miziara² 

¹ Discentes do curso de Odontologia do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, UNIFEB.

² Docente do curso de Odontologia do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, UNIFEB.

RESUMO

A mucopolissacaridose (MPS) é uma doença genética rara de herança autossômica recessiva causada por uma deficiência de enzimas lisossômicas, com isso o organismo não consegue quebrar certas substâncias chamadas de mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (GAGs). Dessa forma, ocorre um acúmulo desses mucopolissacarídeos no interior das células de diversos tecidos, levando o indivíduo a apresentar uma série de manifestações clínicas progressivas e multissistêmicas. O objetivo deste estudo é avaliar as variações genéticas e odontológicas que essa doença pode apresentar em uma paciente de 9 anos, da clínica de pacientes com necessidades especiais do UNIFEB, diagnosticada com MPS tipo III-B, também conhecida como Síndrome de Sanfilippo. Em síntese, a doença pode ocasionar alterações bucais, tais como: macroglossia, palato profundo, protrusão lingual, prognatismo maxilar e mandibular, alterações de número e anatomia dos dentes decíduos e permanentes e atraso de erupção dos dentes. A urgência no diagnóstico e a triagem neonatal são fundamentais para diferenciar os sinais e sintomas da doença, visando melhorar a condição de saúde e o tratamento de suporte para o paciente.

Palavras-chave: glicosaminoglicanos; síndrome de Sanfilippo; doenças de depósito lisossômico.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis (MPS) is a rare genetic disease of autosomal recessive inheritance, and is caused by a deficiency of lysosomal enzymes, so the body cannot break down certain substances called mucopolysaccharides or glycosaminoglycans (GAGs). Thus, an accumulation of these mucopolysaccharides occurs inside the cells of various tissues, leading the individual to present a series of progressive, multisystemic clinical manifestations. The disease is divided into seven types according to the variations it can present. Mucopolysaccharidosis type III-B, also known as Sanfilippo syndrome, causes a regression of the neuropsychomotor system due to an excess of the enzyme alpha-N-acetylglucosaminidase. This work aimed to study the pleiotropy and the gene alterations that this disease can present in a 9-year-old patient who attends the Clinic for Special Needs Patients at UNIFEB. In summary, the work aims to understand the pleiotropy and the clinical variations presented by mucopolysaccharidosis type III-B.

Keywords: glycosaminoglycans; Sanfilippo syndrome; lysosomal storage diseases.

Autores correspondentes: Profa. Dra. Renata Camacho Miziara. E-mail: renata.miziara@unifeb.edu.br; Giovanna Vidotto Marques, Email: gi.vidotto@hotmail.com, Telefone: (16) 99626-5357

Artigo recebido para a publicação: 28/09/2022

Artigo aceito para a publicação: 30/11/2023

Introdução

As mucopolissacaridoses (MPSs) são doenças genéticas e de herança autossômica recessiva, classificadas como doenças lisossômicas de depósito (LSD). São provocadas por mutações dos genes codificadores de enzimas lisossômicas que degradam os glicosaminoglicanos (GAGs). Com essa deficiência, há um acúmulo desses GAGs no interior das células de diversos tecidos (Giugliani et al., 2010a; Costa, 2023), levando o indivíduo a apresentar uma série de manifestações clínicas progressivas e multissistêmicas, como traços fisionômicos grosseiros, hepatoesplenomegalia, distúrbio do crescimento, dores articulares, reumatismo inflamatório crônico e, dependendo do tipo de MPS, envolvimento da córnea, problema cerebral e cardíaco (Vieira et al., 2008; Costa, 2023; Soares et al., 2023).

Por causa da excreção exacerbada de mucopolissacarídeos ácidos, o diagnóstico da MPS é realizado por exame de urina, teste de agregação com sais pesados e dosagem enzimática, que servem para identificar o aumento de GAGs específicos para cada tipo de MPS em plasma, leucócitos ou fibroblastos (cromatografia ou eletroforese). Para Irigonzê et al. (2020), é possível o diagnóstico da MPS durante o pré-natal por meio da medida da atividade enzimática no líquido amniótico e das vilosidades coriônicas, além da identificação de manifestações clínicas e radiográficas.

No Brasil, a prevalência de MPS é em torno de 1:200.000 nascimentos (Irigonzê et al., 2020). Em específico, a mucopolissacaridose tipo III (MPS III) foi relatada pela primeira vez em 1963 por um médico chamado Sylvester Sanfilippo, por isso também é denominada Síndrome de Sanfilippo (García-Giménez et al., 2022). Além disso, é subdividida quatro grupos de acordo com a enzima deficiente: III-A (heparan N-sulfatase), III-B (α -N-acetilglucosaminidase), III-C (α -glucosamina N-acetiltransferase) e III-D (N-acetilglucosamina-6-sulfatase). Mas, para os pacientes com MPS III, as alterações ósseas geralmente não se apresentam de forma severa (Nijmeijer et al., 2019).

Entre as MPSs, a Síndrome de Sanfilippo é uma das mais frequentes, sendo que a expectativa de vida para seus portadores é de aproximadamente 20 anos (Cancino et al., 2016; García-Giménez et al., 2022). Pode-se observar que as manifestações orais dos indivíduos portadores de MPS, geralmente, são lábios mais grossos e língua grande. As gengivas,

em geral, têm alto grau de queratinização, mas, por causa da dificuldade de higiene, são mais suscetíveis às patologias periodontais. Os dentes são mais espaçados, malformados e com esmalte frágil, resultando em lesões cariosas (Ruiz Sáenz et al., 2021). Em síntese, o objetivo deste trabalho foi relatar um estudo de caso de uma criança da clínica de pacientes com necessidades especiais com o diagnóstico de MPS III-B e suas alterações bucais.

Material e Métodos

Caso clínico

Paciente do sexo feminino com 9 anos de idade foi diagnosticada com MPS III-B quando tinha, aproximadamente, 5 anos. A mãe relata que desconfiou que houvesse algum problema, pois a criança, na época com 2 anos de idade, apresentava problema com a fala. Dessa forma, a mãe procurou um médico, o qual solicitou a realização de exames, com posterior resultado de MPS III-B. Desde então, a criança faz uso de medicamentos como genisteína para que a doença não progrida. Todavia, a doença ainda está em evolução, pois a paciente apresenta problemas neuropsicomotores, visto que não consegue mais se comunicar por meio da fala e parou de andar, fazendo uso de cadeira de rodas. A paciente apresenta face grosseira, característica comum da MPS, conforme apontamentos de Ruiz Sáenz et al. (2021). Por ser uma doença rara, a paciente foi chamada para participar de pesquisas nos Estados Unidos e no Sul do Brasil; por conseguinte, faz exames de rotina frequentemente, sendo observado que ela não possui problemas cardíacos, visuais e hepáticos, que são comuns à doença.

O estudo foi submetido, em 26 de janeiro de 2023, à Comissão de Ética em Pesquisa (CEP), sob número CAAE 68357823.6.0000.5433, sendo aprovado.

Resultados e Discussão

A paciente foi levada à clínica de pacientes com necessidades especiais do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos (UNIFEB) pela mãe. Esta relatou que a filha havia caído da cadeira de rodas e sofrido um trauma no elemento 11 (incisivo central direito). Após exame clínico, constatou-se que a paciente precisava de tratamento endodôntico. Dessa maneira, foi iniciado o tratamento

de canal, mas, em razão da hiperatividade da paciente, esse tratamento foi realizado em várias sessões até que se pode concluí-lo. Também foram realizados alguns exames morfofisiológicos para analisar a condição e algumas alterações bucais da paciente, sendo observado que ela possuía palato ogival (profundo), prognatismo (mandíbula para frente), pré-maxila avançada (maxila para frente), freio lingual com grande extensão, macroglossia e protrusão lingual, de acordo com os relatos da literatura (Celestino, 2022; Costa, 2023).

As MPSs são doenças hereditárias causadas por mutações em genes que codificam uma das 11 enzimas lisossomais, acarretando acúmulo intralissossômico de GAGs. Isso ocorre em razão da deficiência na atividade de uma enzima lisossômica envolvida na degradação dessas moléculas (Clarke, 2005; Giugliani et al., 2010a). Este acúmulo anormal compromete a função celular e orgânica do indivíduo, ocasionando diversas manifestações clínicas e afetando vários órgãos e sistemas (Cancino et al., 2016; Mota, 2020).

A formação dos GAGs é resultado das cadeias de polissacarídeos não ramificadas, constituídas por unidades repetidas de dissacarídeos. Os GAGs, quando se ligam às proteínas, formam moléculas mais complexas denominadas proteoglicanos, sendo fundamentais para a formação de diversos tecidos, com a união e fixação das células na matriz celular (Souza & Pinhal, 2011). O desenvolvimento do organismo no ciclo celular, a regulação tecidual, a estabilização da matriz fibrilar extracelular, o controle de hidratação, o comportamento celular e a diferenciação celular estão implicitamente ligados aos GAGs (Clarke, 2005), causando as alterações morfológicas descritas no presente relato de caso.

A diferenciação dos GAGs ocorre por causa do número e localização dos grupos sulfato e da ligação existente entre eles e os açúcares, sendo os principais grupos: o ácido hialurônico não sulfatado, localizado no tecido conjuntivo, líquido sinovial, cartilagem e derme; a queratan sulfato (QS), situada na cartilagem, córnea e disco intervertebral; a heparan sulfato (HS), localizada nos vasos sanguíneos, pulmões e lâmina basal; a dermatan sulfato (DS), fixada nas válvulas cardíacas, pele e vasos; e a condroitina sulfatada (CS), posicionada nas cartilagens, ossos, córnea e vasos sanguíneos (Wraith et al., 2004). As diferenças em relação aos tipos de MPSs dependem da

degradação das GAGs e, conseqüentemente, da enzima deficiente, e o catabolismo de DS, CS, HS, QS e ácido hialurônico pode ser cessado isoladamente ou em combinação, diferenciando, dessa forma, os tipos de MPS (Wraith et al., 2004; Gabrielli et al., 2016).

As MPSs apresentam curso progressivo e multissistêmico, em que há disfunções celulares, teciduais e de órgãos, diminuindo progressivamente a expectativa e qualidade de vida (Costa et al., 2017). As MPS são classificadas de acordo com as 11 deficiências enzimáticas que dão origem a 7 tipos de MPS e correspondem a 9 fenótipos clínicos: Hurler, Hurler-Scheie, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaux-Lamy, Sly e Natowicz (Byers et al., 1998).

Na MPS I (Hurler, Hurler-Scheie e Scheie), a enzima deficiente é a α -L-iduronidase (IDUA), de herança autossômica recessiva, localizada no gene 4p16.3 (Wraith et al., 2004). Na MPS II ou Síndrome de Hunter, a enzima deficiente é iduronato-2-sulfatase (IDS), sendo a única com herança ligada ao cromossomo X recessiva, predominantemente em mulheres, e seu gene está localizado no Xq28 (Pinto et al., 2006). Entre os tipos de MPS, o tipo III possui quatro subtipos (A, B, C e D), sendo todos de herança autossômica recessiva, excretando GAGs heparan sulfato, diferenciando-se apenas pela localização do gene e enzima deficiente. Esses quatro subtipos são: III-A (Sanfilippo A), com heparan N-sulfatase (SGSH) como enzima deficiente, e o gene localizado no 17q25.3; III-B (Sanfilippo B), com α -N-acetilglucosaminidase (NAGLU) como enzima inválida, e o gene localizado no 17q21; III-C (Sanfilippo C), com enzima Acetil-CoA: α -glucosamina acetiltransferase (HGSNAT), e o gene localizado no 8q11-8p11; e III-D (Sanfilippo D), com enzima N-acetilglucosamina-6-sulfatase, e o gene localizado no 12q14 (Wraith et al., 2004).

A MPS IVA (Morquio A) e a MPS IVB (Morquio B) possuem herança autossômica recessiva e assemelham-se por causa da excreta de queratan sulfato na urina. Elas se distinguem em razão da enzima deficiente e da localização dos genes, sendo, respectivamente, a N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, com localização no 16q24.3 da IVA, e a β -galactosidase, com localização no 3p21.33 da IVB (Wraith, 1995; Clarke, 2005). A MPS VI (Maroteaux-Lamy) possui a N-acetilgalactosamina-4-sulfatase (ARSB) como enzima deficiente, excretando

dermatan sulfato pela urina, e apresenta herança autossômica recessiva, com o gene localizado no 5q13-q14. Já a MPS VII (Sly) excreta dermatan e heparan sulfato, e é autossômica recessiva, sendo a enzima β -glucuronidase (GUSB) insatisfatória, com o gene localizado no 7q21.11. Por fim, a MPS IX (Natowicz), com a sua enzima deficiente hialuronidase (HYAL1), excreta ácido hialurônico e é de herança autossômica recessiva, e seu gene está localizado no 3p21.2-p21.3 (Wraith, 1995; Clarke, 2005).

Os GAGs, ao serem degradados, são armazenados nos lisossomos e excretados. Indivíduos que possuem as MPSs apresentam uma quantidade de GAGs muito elevada na urina. Diante de uma hipótese clínica de MPS, os médicos imediatamente solicitam o exame de urinalise, direcionando, dessa forma, a análise clínica da doença (Neufeld et al., 2001).

Durante o diagnóstico, são realizados ensaios enzimáticos específicos para direcionar a hipótese diagnóstica. Assim, faz-se necessário, durante o exame de urina, o teste qualitativo, pois serve para identificar qual GAG está aumentado. Para o fechamento do caso clínico das MPSs, é realizada, por meio de dosagem, a medida da atividade da enzima deficiente específica para cada tipo de MPS em plasma, leucócitos ou fibroblastos (Neufeld et al., 2001).

Na parte odontológica, algumas alterações orais são comuns a todos os tipos de MPSs. Os portadores possuem, principalmente, alterações de número e anatomia dos dentes decíduos e permanentes, atraso de erupção dos dentes permanentes, maloclusão (mordida cruzada e mordida aberta anterior ou posterior), protrusão da língua, macroglossia, palato estreito e profundo, limitações de abertura bucal, prognatismo mandibular e maxilar, defeitos de esmalte (dentes decíduos e permanentes), diastemas, bruxismo, lesões de cárie e hipertrofia gengival. Muitas vezes, a maloclusão atua como fator predisponente da doença cárie (Cancino et al., 2016; Mota, 2020). Assim sendo, pode-se observar que a paciente relatada também apresenta alterações bucais comuns à doença com macroglossia, palato profundo, protrusão lingual e prognatismo maxilar e mandibular, o que corresponde aos estudos de Pereira & Melo Junior (2019).

Entre os tratamentos, o primeiro a se mostrar benéfico para as MPS foi o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). A substituição das células do paciente pelas células do doador, com elevada atividade enzimática, é geralmente

seguida pela diminuição no valor dos GAGs urinários, redução do volume de fígado e baço, e melhora na capacidade respiratória e nos parâmetros cardíacos para alguns tipos de MPS, principalmente MPS I e MPS VI (Giugliani et al., 2010b; Barth et al., 2017). A indicação principal do TCTH em MPS é para sua realização antes dos 2 anos de idade, pois as células doadas podem migrar para o sistema nervoso central e produzir alguma enzima localmente, prevenindo o déficit cognitivo (Prasad & Kurtzberg, 2017). Assim, é consenso na literatura que o TCTH deve ser realizado o mais precoce possível, antes que a regressão neurológica comece.

Outro tratamento pode ser a terapia de reposição enzimática (TRE), que é um tratamento que consiste na administração periódica, por via venosa, da enzima específica deficiente no paciente. É utilizada para doenças genéticas em que há produção insuficiente ou nula de uma enzima, a qual normalmente está nos lisossomos, organelas da célula responsáveis pela digestão (Giugliani et al., 2010a, 2010b). A terapia de reposição enzimática realiza a reposição da enzima que o organismo normalmente não produz (Stapleton et al., 2019; Rintz et al., 2020). Dessa forma, a enzima é produzida em laboratório a partir de células geneticamente modificadas. Essa enzima é purificada, colocada em frascos e, por fim, administrada em pessoas que se beneficiariam com a reposição da enzima. Assim, o precoce diagnóstico da doença é determinante para a qualidade de vida do paciente e consequente aumento da sobrevida, além de diminuir o impacto de sequelas irreversíveis da doença.

Conclusão

A urgência para o diagnóstico dessa doença requer reconhecimento dos sinais e sintomas iniciais que, embora inespecíficos a princípio, podem, em seu conjunto, apontar para a doença de armazenamento lisossômico, como no quadro de diagnóstico do paciente. A triagem neonatal para MPSs deve ser implantada, pois somente a avaliação clínica e a observação atenta de sinais incomuns em crianças (como grave apnéia obstrutiva) levarão o profissional de saúde a fazer a suspeita da doença, possibilitando o diagnóstico precoce.

REFERÊNCIAS

Barth, A. L., Magalhães, T. S., Reis, A. B. R., Oliveira, M. L., Scalco, F. B., Cavalcanti, N.

- C., Silva, D. S., Torres, D. A., Costa, A. A. P., Bonfim, C., Giugliani, R., Llerena Junior, J. C., & Horovitz, D. D. G. (2017). Early hematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe mucopolysaccharidosis II: a 7 years follow-up. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 12, 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.jmgmr.2017.05.010>.
- Byers, S., Rozaklis, T., Brumfield, L. K., Ranieri, E., & Hopwood, J. J. (1998). Glycosaminoglycan accumulation and excretion in the mucopolysaccharidoses: characterization and basis of a diagnostic test for MPS. *Molecular Genetics and Metabolism*, 65(4), 282-290.
- Cancino, C. M. H., Sasada, I. N. V., Souza, C. F. M., & Oliveira, M. (2016). Mucopolissacaridose: características e alterações bucais. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF*, 21(3), 395-400.
- Celestino, M. L. S. (2022). *Interface da odontologia na equipe multiprofissional que assiste crianças e adolescentes com doenças genéticas raras* (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. Recuperado em 11 de março de 2023, de <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1402418>
- Clarke, J. T. R. (2005). *A clinical guide to inherited metabolic diseases*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Costa, B. G. D. S., Ferreira, T. T. C., Freitas, S. E. D. O., Kerstenetzky, M. S., & Lucena, N. C. D. (2017). Qualidade de vida de pacientes com mucopolissacaridose. *Revista de Enfermagem UFPE on line*, 11(Supl. 1), 280-286.
- Costa, R. T. V. M. (2023). *Autopercepção da qualidade de vida e sua relação com discrepâncias maxilo-mandibulares, variáveis clínicas e terapia de reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose na cidade de Fortaleza, Brasil* (Dissertação de mestrado). Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. Recuperado em 23 de março de 2023, de <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/71395>
- Gabrielli, O., Clarke, L. A., Ficcadenti, A., Santoro, L., Zampini, L., Volpi, N., & Coppa, G. V. (2016). 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Medical Genetics*, 17(1), 1-7.
- García Giménez, F., Martínez Martínez, M. J., Martínez Rodríguez, S., & Peña López, A. (2022). *Aplicación de células madre mesenquimales modificadas genéticamente para el tratamiento de la enfermedad de Sanfilippo tipo A* (Dissertação de mestrado). Escuela de Postgrado y Formación Permanente, Universidad Francisco de Vitoria, Madri.
- Giugliani, R., Federhen, A., Muñoz Rojas, M. V., Vieira, T. A., Artigalás, O., Pinto, L. L. C., Azevedo, A. C., Acosta, A. X., Bomfim, C., Lourenço, C. M., Kim, C. A., Horovitz, D., Souza, D. B., Norato, D., Marinho, D., Palhares, D., Santos, E. S., Ribeiro, E., Valadares, E. R., Guarany, F., De Lucca, G. R., Pimentel, H., Souza, I. N., Corrêa Neto, J., Fraga, J. C., Góes, J. E., Cabral, J. M., Simeonato, J., Llerena Junior, J. C., Jardim, L. B., Giuliani, L. R., Silva, L. C., Santos, M., Moreira, M. A., Kerstenetzky, M., Ribeiro, M., Ruas, N., Barrios, P., Aranda, P., Honjo, R., Boy, R., Costa, R., Souza, C. F., Alcântara, F. F., Avilla, S. G., Fagondes, S., & Martins, A. M. (2010a). Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 56(3), 271-277.
- Giugliani, R., Federhen, A., Muñoz Rojas, M. V., Vieira, T., Artigalás, O., Pinto, L. L., Azevedo, A. C., Acosta, A., Bonfim, C., Lourenço, C. M., Chong Ae, K., Horovitz, D., Bonfim, D., Norato, D., Marinho, D., Palhares, D., Santos, E. S., Ribeiro, E., Valadares, E., Guarany, F., Lucca, G. R., Pimentel, H., Souza, I. N., Correa Neto, J., Fraga, J. C., Goes, J. E., Cabral, J. M., Simionato, J., Llerena Junior, J., Jardim, L., Giuliani, L., Silva, L. C. S., Santos, M. L., Moreira, M. A., Kerstenetzky, M., Ribeiro, M., Ruas, N., Barrios, P., Aranda, P., Honjo, R., Boy, R., Costa, R., Souza, C., Alcantara, F. F., Avilla, S. G. A., Fagondes, S., & Martins, A. M. (2010b). Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. *Genetics and Molecular Biology*, 33(4), 589-604.
- Irigonhê, A. T. D., Moreira, A. M. T., Valle, D. A. D., & Santos, M. L. S. F. (2020). Mucopolissacaridose tipo III B mal diagnosticada como transtorno de

espectro autista: relato de caso e revisão de literatura. *Revista Paulista de Pediatria*, 39, e2019397.

Mota, B. C. (2020). *Mucopolissacaridose: alterações bucais e importância da odontologia na equipe multiprofissional de assistência* (Trabalho de conclusão de curso). Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador. Recuperado em 11 de março de 2023, de repositorio.bahiana.edu.br

Neufeld, E. B., Remaley, A. T., Demosky, S. J., Stonik, J. A., Cooney, A. M., Comly, M., Dwyer, N. K., Zhang, M., Blanchette-Mackie, J., Santamarina-Fojo, S., & Brewer Junior, H. B. (2001). Cellular localization and trafficking of the human ABCA1 Transporter* 210. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(29), 27584-27590.

Nijmeijer, S. C., van den Born, L. I., Kievit, A. J., Stepien, K. M., Langendonk, J., Marchal, J. P., Roosing, S., Wijburg, F. A., & Wagenmakers, M. A. E. M. (2019). 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*, 14(1), 249.

Pereira L. S. P., & Melo Junior, W. A. (2019). Mucopolissacaridose: a doença e suas alterações odontológicas. *Revista Saúde-UNG-Ser*, 13(Spe 1), 17.

Pinto, L. L., Schwartz, I. V., Puga, A., Vieira, T. A., Munoz, M. V. R., & Giugliani, R. (2006). Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *Jornal de Pediatria*, 82, 273-278.

Rintz, E., Pierzynowska, K., Podlacha, M., & Węgrzyn, G. (2020). Has resveratrol a potential for mucopolysaccharidosis treatment? *European Journal of Pharmacology*, 888, 173534.

Ruiz Sáenz, P. L., López Rodríguez, M. A., García Corbatón, Ó., Martínez Rodríguez, N., Meniz García, C., & Martínez González, J. M. (2021).

Manejo clínico odontológico de un paciente con mucopolisacaridosis tipo III. (Síndrome de Sanfilippo). *Científica Dental*, 18(5), 293-301.

Soares, A. D. P., Santos, A. C., Carvalho, A. S. L., Gonçalves, I. B., Gouveia, J. S., Lima, L. D., Parnaíba, R. F., & Melo, M. L. V. (2023). Manifestações clínicas das mucopolissacaridoses no sistema nervoso. *Revista Foco*, 16(2), e968.

Souza, R. S., & Pinhal, M. A. S. (2011). Interações em processos fisiológicos: a importância da dinâmica entre matriz extracelular e proteoglicanos. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, 36(1), 48-54.

Stapleton, M., Hoshina, H., Sawamoto, K., Kubaski, F., Mason, R. W., Mackenzie, W. G., Theroux, M., Kobayashi, H., Yamaguchi, S., Suzuki, Y., Fukao, T., Tadao, O., Ida, H., & Tomatsu, S. (2019). Critical review of current MPS guidelines and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, 126(3), 238-245.

Vieira, T., Schwartz, I., Munoz, V., Pinto, L., Steiner, C., Ribeiro, M., Boy, R., Ferraz, V., de Paula, A., Kim, C., Acosta, A., & Giugliani, R. (2008). Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 146A(13), 1741-1747.

Wraith, J. E. (1995). The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Archives of Disease in Childhood*, 72(3), 263.

Wraith, J. E., Clarke, L. A., Beck, M., Kolodny, E. H., Pastores, G. M., Muenzer, J., Rapoport, D. M., Berger, K. I., Swiedler, S. J., Kakkis, E. D., Braakman, T., Chadbourne, E., Walton-Bowen, K., & Cox, G. F. (2004). Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase). *The Journal of Pediatrics*, 144(5), 581-588.