

Síndrome de Hunter: uma revisão da literatura**Hunter Syndrome: a literature review**

DOI:10.34117/bjdv6n10-039

Recebimento dos originais:08/09/2020

Aceitação para publicação:05/10/2020

Natália Ferrari

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Instituição: Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco Fernandes - São José do Rio Preto, São Paulo, CEP: 15090-305

E-mail: nathy.ferrari24@gmail.com

Mariana Gomes de Oliveira Santos

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Instituição: Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco Fernandes - São José do Rio Preto, São Paulo, CEP: 15090-305

E-mail: mariana_gomees@icloud.com

Bruna Eduarda Slongo

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Instituição: Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco Fernandes - São José do Rio Preto, São Paulo, CEP: 15090-305

E-mail: brunaslongo19@gmail.com

Júlia Mendonça

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Instituição: Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco Fernandes - São José do Rio Preto, São Paulo, CEP: 15090-305

E-mail: julinhamend@hotmail.com

Bruna Mariana Fonseca

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Instituição: Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco Fernandes - São José do Rio Preto, São Paulo, CEP: 15090-305

E-mail: brunamfrcelestino22@gmail.com

Gabrielle Grisolia Assad

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Instituição: Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco Fernandes - São José do Rio Preto, São Paulo, CEP: 15090-305

E-mail: gabrielle_assad@hotmail.com

Julia Mostachio Geraissate Chamarelli

Acadêmica de Medicina, pela Instituição Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Instituição: Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco Fernandes - São José do Rio

Preto, São Paulo, CEP: 15090-305

E-mail: juliamgch@gmail.com

Patrícia Maluf Cury

Professora Livre-Docente de Medicina, pela Faculdade de Medicina da USP

Instituição: Faculdade de Medicina Ceres (FACERES)

Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco Fernandes - São José do Rio

Preto, São Paulo, CEP: 15090-305

E-mail: pmcury@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome de Hunter é causada por mutações genéticas que causam diminuição ou ausência de uma enzima específica, gerando acúmulo intracelular de mucopolissacarídeos nos tecidos e órgãos do corpo. **METODOLOGIA:** O presente estudo é uma revisão bibliográfica narrativa de literatura, realizada nas bases de dados MEDLINE, SciELO e LILACS em agosto e setembro de 2020, com os descritores “Mucopolysaccharidosis II”, “child” e “pathology”, combinados com operador booleano *AND*. Foram incluídos artigos em inglês publicados nos últimos 5 anos. **RESULTADOS:** Os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais. Desse modo, foram selecionados três relatos de casos, dois estudos transversais, dois estudos retrospectivos, uma análise duplo-cega e um estudo prospectivo e retrospectivo. **DISCUSSÃO:** A Síndrome de Hunter é uma mutação genética recessiva ligada ao cromossomo X, causando deficiência de uma enzima lisossomal cuja função normal é degradar glicosamidoglicanos (GAGs). Esse aumento de GAGs nos tecidos ficará retido principalmente nos retículos endoplasmáticos e causará disfunção celular grave. Além disso, essa patologia afeta principalmente jovens. **CONCLUSÃO:** O acúmulo de GAGs é responsável pela diminuição do aporte de oxigênio adequado nas células neuronais, modificações respiratórias, alterações cardíacas e abdominais, fatores que influenciam na gravidade da doença e também na qualidade e sobrevida dos pacientes.

Palavras-chaves: Mucopolissacaridose II, Mutação, Cromossomo X

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hunter syndrome is caused by genetic mutations that cause a decrease or absence of a specific enzyme, generating intracellular accumulation of mucopolysaccharides in the tissues and organs of the body. **METHODOLOGY:** The present study is a bibliographic narrative review of literature, carried out in the MEDLINE, SciELO and LILACS databases in August and September 2020, with the descriptors “Mucopolysaccharidosis II”, “child” and “pathology”, combined with operator Boolean *AND*. English articles published in the last 5 years were included. **RESULTS:** The articles were published in international journals. Thus, three case reports were selected, two cross-sectional studies, two retrospective studies, a double-blind analysis and a prospective and retrospective study. **DISCUSSION:** Hunter syndrome is a recessive genetic mutation linked to the X chromosome, causing deficiency of a lysosomal enzyme whose normal function is to degrade glycosamidoglycans (GAGs). This increase in GAGs in the tissues will be retained mainly in the endoplasmic reticulum and will cause severe cellular dysfunction. In addition, this disease usually affects young people. **CONCLUSION:** The accumulation of GAGs is responsible for decreasing the adequate supply of oxygen to neuronal cells, respiratory changes,

cardiac and abdominal changes, factors that influence the severity of the disease and also the quality and survival of patients.

Keywords: Mucopolysaccharidosis II, Mutation, X Chromosome

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Hunter (MPS II) é um distúrbio inato do catabolismo de glicosaminoglicanos, de carácter multissistêmico e progressivo, decorrente de mutações no gene codificante da iduronato-2-sulfatase, cuja deficiência ou ausência resulta no depósito intralisossômico de sulfato de heparan (HS) e sulfato de dermatan (DS) em quase todas as células e tecidos corpóreos, afetando órgãos variados (GUILLÉN-NAVARRO et al., 2013; CANCINO et al., 2016; BRADLEY, HADDOW, PALOMAKI, 2017)

Em nível celular, o acúmulo intracelular dos mucopolissacarídeos HS e DS causa hipertrofia, ativação da cascata inflamatória e comprometimento das funções celulares de adesão, endocitose e tráfico intracelular de moléculas, além de estimular a síntese de óxido nítrico, resultando em efeitos deletérios (FACCHIN, LEISTHER-SEGAL, 2012; HASHMI, GUPTA, 2020).

Trata-se de uma síndrome rara, estimada entre 1:110.000 e 1:320.000 nascidos vivos. Embora a literatura médica seja escassa em relação a estudos sobre a incidência da MPS II no Brasil, dados da Rede MPS Brasil publicados em 2012 apontam que, entre 2.606 pacientes avaliados entre os anos de 2004 e 2011, 502 foram diagnosticados com mucopolissacaridose, sendo a Síndrome de Hunter a mais prevalente (VIEIRA, SCHWARTZ, MUÑOS, PINTO, 2008; FEDERHEN, GIUGLIANI, MATTE, 2017).

A síndrome apresenta herança recessiva ligada ao X, expressando-se classicamente em homens heterozigotos (WHITEMAN, KIMURA, 2017). Entretanto, há casos esporádicos de mulheres portadoras, associados ao rearranjo ou inativação distorcida do cromossomo X, sendo este último mecanismo o mais comum (HASHMI, GUPTA, 2020).

O gene afetado denomina-se IDS, situa-se no locus Xq28 e consiste em 9 exons, nos quais já foram descritos mais de 600 tipos de mutações causadoras da mucopolissacaridose II, incluindo mutações do tipo point, deleção secundária e completa do gene, frameshift, inserção e splicing. (HASHMI, GUPTA, 2020; FACCHIN, LEISTHER-SEGAL, 2012;) As mutações pontuais e as pequenas deleções são mais prevalentes, sendo as grandes deleções e rearranjos correspondentes a apenas 20% dos casos, tal heterogeneidade genotípica resulta em um amplo espectro de fenótipos (FACCHIN, LEISTHER-SEGAL, 2012; SILVA et al., 2016; WHITEMAN, KIMURA, 2017).

Sua forma grave, que acomete cerca 75% dos portadores, manifesta-se em torno dos dois anos de idade (MUENZER et al., 2009;). Outrossim, o óbito ocorre habitualmente na primeira ou segunda décadas de vida, decorrente de doença obstrutiva das vias áreas ou insuficiência cardíaca, atreladas à perda de função neurológica (FACCHIN, LEISTHER-SEGAL, 2012; SILVA et al, 2016). Por sua vez, a variante atenuada da doença apresenta-se mais tardiamente, com retardo mental leve ou ausente e sobrevida se estendendo até a quinta ou sexta décadas (2009; FEDERHEN, GIUGLIANI, MATTE, 2017).

Ademais, o diagnóstico da Síndrome de Hunter requer, mediante suspeita suscitada por exame clínicos e complementares, triagem e estudos confirmatórios subsequentes. Essa triagem deve ser feita para determinar se há excreção de glicosaminoglicanos na urina e, em sequência, ensaio enzimático para a tipificação do GAG excreto e estabelecimento do diagnóstico definitivo (WRAITH et al., 2008). Por fim, deve-se conduzir um estudo molecular a fim de determinar a mutação causadora e prover aconselhamento genético adequado aos familiares (URIBE, GIUGLIANI, 2016).

Atualmente, o transplante de células-tronco hematopoiéticas, o transplante de medula óssea e a terapia de reposição enzimática compreendem o conjunto de tratamentos específicos disponíveis para a MPS II (FACCHIN, LEISTHER-SEGAL, 2012; ALEGRA et al., 2013).. No que tange os transplantes, embora promovam melhora nas manifestações somáticas, a literatura médica carece de evidências consistentes de benefício geral, e tal intervenção está associada a morbidade e mortalidade significativas, em particular pelo impacto da doença enxerto contra hospedeiro crônica (ALEGRA et al., 2013). A terapia de reposição enzimática (TRE), por sua vez, consiste na aplicação endovenosa da forma recombinante da iduronato-2-sulfatase humana, na dose preconizada de 0,5mg/Kg por semana, em infusão com duração de 1 a 3 horas. (FACCHIN, LEISTHER-SEGAL, 2012; ALEGRA et al., 2013; WHITEMAN, KIMURA, 2017).

2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão bibliográfica narrativa de literatura, cuja pesquisa realizou-se através das bases de dados Medical Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) em agosto e setembro de 2020, com uso dos descritores “Mucopolysaccharidosis II”, “child” e “pathology”, esse combinados através do operador booleano *AND*. Além disso, os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados entre os anos de 2015 e 2020, no idioma inglês, disponíveis em textos completos para a população científica. Os critérios

de exclusão contemplaram artigos repetidos e estudos cuja temática não se referiam ao assunto a ser estudado. Desse modo, utilizando todos esses critérios, as pesquisas concluíram com 62 artigos. Desse total, todas as publicações foram selecionadas para a leitura de título e resumo. Entretanto, após avaliação da temática proposta, a equipe pesquisadora selecionou 15 artigos para compor a bibliografia deste trabalho devido ao fato de estarem de acordo com o tema do estudo.

3 RESULTADOS

Os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais. Desse modo, foram selecionados três relatos de casos, dois estudos transversais, dois estudos retrospectivos, uma análise duplo-cega e um estudo prospectivo e retrospectivo. O estudo mais antigo foi publicado no ano de 2016 e o estudo mais recente no ano de 2019. Além disso, dos 27 estudos selecionados para a leitura, 15 tiveram maior relevância para este estudo e estão expostos na tabela a seguir e foram separados de acordo com título, autoria/ano da publicação, periódico e metodologia empregada no estudo (**Tabela 1**).

Tabela 1. Estudos que evidenciam as manifestações patológicas da Síndrome de Hunter (Mucopolisacaridose do tipo II) em crianças

Título	Autores	Ano de publicação	Metodologia	Alterações encontradas
Shutdown of ER-associated degradation pathway rescues functions of mutante iduronate 2-sulfatase linked to mucopolysaccharidosis type II	OSAKI, Y. et al.	2018	Análise duplo-cega	Enzima mutante da doença MPS-II permanece no reticulo endoplasmático das células
Severe tracheal and bronchial collapse in adults with type II mycopolysaccharidosis	RUTTEN, M., et al.	2016	Estudo transversal	Redução acentuada do calibre das vias aéreas centrais
Causes of death and clinical characteristics of 34 patients with Mucopolysaccharidosis II in Taiwan from 1995-2012	LIN, H. Y., et al.	2016	Estudo retrospectivo	Alteração do desenvolvimento dos órgãos vitais e do esqueleto
Clinical characteristics and surgical history of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis type II/ data from the hunter outcome survey (HOS)	LIN, H.Y., et al.	2018	Estudo prospectivo e retrospectivo	Sintomas aparecem entre 2 e 4 anos de idade
Ultrasonographic evaluation of the median nerve at the level of the carpal tunnel outlet and mid forearm in patients with type II Mucopolysaccharidosis	BOCSA, C., et al.	2016	Estudo transversal	Acometimento do Sistema Nervoso Central

Tracheobronchial stents in mucopolysaccharidosis	KARL, R., et al	2016	Relato de caso	Doença respiratória grave com hipoxemia e tosse crônica
Oral and craniofacial manifestations in a Hunter syndrome patient with hematopoietic stem cell transplantation – A case report	TORRES, R. DE O.	2018	Relato de caso	Problemas auditivos relacionado com a Síndrome de Hunter
Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis I, II, IVA and VI	LIN, H. Y., et al	2016	Estudo retrospectivo	Alteração no eletrocardiograma
Modelling the neuropathology of lysosomal storage disorders through disease-specific human induced pluripotent stem cells	KOBOLÁK, J., et al.	2019	Estudo controle	Alteração do Sistema Nervoso Central
Targeting brain disease in MPSII: Preclinical evaluation of IDS-loaded PLGA nanoparticles	RIGON, T., et al.	2019	Estudo coorte	Neurodegeneração progressiva
Ophthalmologic manifestations in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses.	LIN, H. Y., et al.	2019	Metanálise	Desenvolvimento de papiledema e hipertrofia da córnea e esclera
Resolution of Hydronephrosis in Patient with Mucopolysaccharidosis Type II with Enzyme Replacement Therapy	NISHIYAMA, K., et al.	2016	Relato de caso	Hidronefrose, estenose valvar aórtica, regurgitação mitral leve e por válvula aórtica bicúspide
Association between brain structural anomalies, electroencephalogram and history of seizures in Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)	JIMÉNEZ-ARREDONDO, R. E. et al	2016	Estudo retrospectivo	Aumento do terceiro ventrículo e do espaço subaracnóideo
Status of newborn screening and follow up investigations for Mucopolysaccharidoses i and II in Taiwan	CHUANG, C. K. et al	2018	Estudo analítico	Deficiência do iduronato-2-sulfatase (IDS)
Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized by 16 novel mutations in the IDS gene: Genetic, pathological, and structural studies on iduronate-2-sulfatase	KOSUGA, M., et al.	2016	Estudo transversal	Classificação da gravidade da MPS-II pela análise de mutação da enzima IDS

Fonte: Autoria própria, 2020

4 DISCUSSÃO

A Síndrome de Hunter, também chamada de Mucopolissacaridose II (MPS-II), faz parte de um grupo de doenças de distúrbios de armazenamento lisossomal (DALs). Essa doença é causada pela diminuição das enzimas lisossomais, de modo mais específico, é uma patologia causada por uma mutação genética recessiva ligada ao cromossomo X que, por consequência, causa uma deficiência do iduronato-2-sulfatase (IDS) (OSAKI et al., 2018; CHUANG et al., 2018; KOSUGA et al., 2016). Em sua atividade normal, essa enzima tem função de degradar duas famílias de glicosamídoglicanos (GAGs) que fazem parte da matriz extracelular (MEC) do tecido conjuntivo, a heparan-sulfato e o dermatan-sulfato (RUTTEN et al., 2016). Assim, com a perda dessa função, o indivíduo irá acumular essas cadeias de açúcares nos lisossomos de vários tecidos e órgãos do corpo causando disfunção celular grave de forma que altera o desenvolvimento dos órgãos vitais e do esqueleto (LIN et al., 2016a). Além disso, Kosuga et al. (2016) explicou que essa doença pode ser classificada em subtipo grave ou leve através da análise de mutações da enzima IDS.

No estudo de Osaki et al. (2018) demonstrou-se que a enzima mutante da doença MPS-II é propensa a permanecer no retículo endoplasmático das células do corpo. Ainda, estes autores observaram que a IDS mutante é altamente instável de modo que é rapidamente degradada pelo sistema ubiquitina-proteossoma, também conhecido por ser o sistema de degradação associado ao retículo endoplasmático (do inglês ER-associated degradation – ERAD), resultando na diminuição intracelular da atividade dessa enzima. Assim, o desligamento da ERAD usando apenas RNAs de interferência (siRNAs) mostrou-se eficaz para a recuperação parcial da translocação para o lisossomo e da atividade da IDS.

Essa doença tem uma incidência global estimada em 0,6-1,3 a cada 100.000 nascimentos de bebês do sexo masculino (LIN et al., 2018). Desse modo, os pacientes começam a ter sinais e sintomas alguns anos depois do nascimento, cerca de dois a quatro anos de idade, porém como é uma doença rara e de difícil diagnóstico, essa patologia é diagnosticada apenas alguns anos mais tarde (LIN et al., 2018; LIN et al., 2016). Entretanto, os sinais, sintomas e necessidade de cirurgia na população Tailandesa com MPS-II costuma a ser um pouco mais tarde do que a comparada com os países do resto do mundo. Isso pode ser devido ao fato de muitos não serem diagnosticados corretamente (LIN et al., 2018).

Lin et al. (2016) avaliaram clinicamente 34 pacientes, os quais 31 tinham a forma severa da doença, dois possuíam a forma leve e apenas um havia a forma intermediária. Além disso, a idade média dos pacientes foi de 14,2 anos com desvio padrão de 4,2 anos, sendo que a mediana das idades

foi de 13,4 anos, demonstrando que as pessoas mais acometidas por essa doença são crianças e adolescentes.

Uma outra característica é que, devido a agressividade da doença, os pacientes que possuem essa desordem normalmente não chegam à vida adulta, entretanto pacientes que tem a forma atenuada da doença possui um início tardio ou exibem latência da patologia (OSAKI et al., 2018). Dessa forma, a principal causa de morte relatada nos estudos é por falha respiratória, seguido por parada cardíaca e infecção sistêmica (LIN et al., 2016; LIN et al., 2018).

Nas formas mais graves da doença o cérebro é um dos órgãos mais afetados, de modo que os fenótipos dos pacientes são comumente classificados como graves, atenuados ou latentes com base na presença ou ausência de neurodegeneração progressiva (RIGON et al., 2019). No entanto, nas formas mais leves o acometimento da doença possui uma progressão mais devagar, afetando de forma mais leve ou não o Sistema Nervoso Central (BOCSA et al., 2016; KOBOLÁK, J., 2019). Rigon et al. (2019) documentou que as maiores áreas de depósitos de glicosaminoglicano (GAG) foram o terceiro e quarto ventrículo e com menor extensão o córtex cerebral, mesmo com o tratamento de g7-NPs e IDS livre em camundongo. Outros estudos mostram, por sua vez, aumento do terceiro ventrículo além de aumento do espaço subaracnóideo (JIMÉNEZ-ARREDONDO et al., 2017).

Rutten et al. (2016), em seu estudo com cinco pacientes adultos acometidos com MPS-II, em que apenas um foi diagnosticado na vida adulta, descreveu que todos os pacientes tiveram durante seu desenvolvimento a redução acentuada do calibre das vias aéreas centrais causada por traqueobroncomalácia difusa, com colapso da traqueia na atividade expiratória. Outro trabalho, neste mesmo ano, reportou a existência de grave doença respiratória com hipoxemia e tosse crônica em paciente de oito anos de idade com Síndrome de Hunter, recordando que no momento em que apresentou esses sintomas, essa criança já possuía o estado grave da doença (KARL et al., 2016).

Uma outra característica observada na população com Mucopolisacaridose é a alteração da acuidade visual. porém não é frequente o desenvolvimento desse problema nessa população. Esses pacientes com MPS-II podem apresentar papiledema, hipertrofia da córnea e da esclera (LIN et al., 2019). Problemas auditivos foram relatados em um menino de oito anos de idade, diagnosticado com MPS-II ainda em sua vida intrauterina, necessitando de aparelho auditivo (TORRES et al., 2018)

O acometimento cardíaco também é uma consequência da MPS-II (RIGON et al., 2019). Lin et al. (2016) estudaram 28 pacientes com MPS, porém apenas sete possuíam a doença do tipo II. Esses autores demonstraram através do eletrocardiograma, problemas cardíacos, como arritmia

sinusal, bloqueio atrioventricular de primeiro grau desvio do eixo para o lado direito, aumento biatrial, contração ventricular precoce e distúrbio de condução intraventricular (LIN et al., 2016b). Outras alterações descritas na literatura foram casos de regurgitação mitral leve, estenose valvar aórtica e regurgitação por válvula aórtica bicúspide (NISHIYAMA et al., 2016).

Por fim, também foi reportado a presença de hepatomegalia e problemas renais em pacientes diagnosticados com MPS-II (RIGON et al., 2019). Nishiyama et al. (2016) e seus colaboradores analisaram a ultrassonografia abdominal de um menino de 12 anos de idade, a qual mostrou hidronefrose no rim esquerdo além do aumento da massa hepática e esplênica, caracterizando hepatoesplenomegalia.

5 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados encontrados nos pacientes com a doença de Hunter foram alterações neurológicas com decaimento do desenvolvimento neuropsicomotor devido ao acúmulo dos glicosaminoglicanos (GAGs) nos neurônios cerebrais e diminuição do aporte de oxigênio adequado ao cérebro do paciente. Além disso, ocorre a existência de modificações respiratórias, visto que alguns indivíduos apresentam estreitamento das vias aéreas superiores por conta de uma combinação de fatores, tais como hipertrofia das adenóides, macroglossia e secreção nasal, em razão da abundância de GAGs depositados de forma progressiva em tecidos do trato respiratório superior. Também pode haver alterações cardíacas, como valvopatias, que geram sopros durante a ausculta e alterações abdominais, como por exemplo o aumento exacerbado de órgãos como fígado e baço, interferindo na alimentação e respiração do indivíduo afetado. Esses achados influenciam na gravidade da doença e na sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALEGRA, T. et al. Eficácia e segurança da terapia com idursulfase em pacientes com mucopolissacaridose tipo II, com e sem comparação com placebo: revisão sistemática e metanálise. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, p. 45-58, 2013.

BOCSA, C. et al. Ultrasonographic evaluation of the median nerve at the level of the carpal tunnel outlet and mid forearm in patients with type II Mucopolysaccharidosis. **Medical Ultrasonography**, v. 18, n. 1, p. 36-41, 2016.

BRADLEY, L. A.; HADDOW, H. R. M.; PALOMAKI, G. E. Tratamento da mucopolissacaridose tipo II (síndrome de Hunter): resultados de uma revisão sistemática de evidências. **Genetics in Medicine**, v. 19, n. 11, pág. 1187-1201, 2017.

CANCINO, C. M. H. et al. Mucopolissacaridose: características e alterações bucais. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, v. 21, n. 3, 2016.

CHUANG, C. K. et al. Status of newborn screening and follow up investigations for Mucopolysaccharidoses I and II in Taiwan. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, n. 1, p. 1–14, 2018.

FACCHIN, A. C. B.; LEISTER-SEGAL, S. Análise molecular de pacientes com mucopolissacaridose tipo II. Tese (Doutorado). **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2012.

FEDERHEN, A; GIUGLIANI, R.; MATTE, U. Mucopolissacaridoses: um estudo abrangente sobre a epidemiologia da doença no Brasil. Tese (Doutorado). **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2017

GUILLÉN-NAVARRO, E. et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Hunter. **Medicina Clínica**, v. 141, n. 10, p. 453-453, 2013.

HASHMI, M. S.; GUPTA, V. Mucopolissacaridose Tipo II (MPS II, Síndrome de Hunter). **StatPearls Publishing**, 2020.

JIMÉNEZ-ARREDONDO, R. E. et al. Association between brain structural anomalies, electroencephalogram and history of seizures in Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). **Neurological Sciences**, v. 38, n. 3, p. 445–450, 2017.

KARL, R. et al. Tracheobronchial stents in mucopolysaccharidosis. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 83, p. 187–192, 2016.

KOSUGA, M. et al. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized by 16 novel mutations in the IDS gene: Genetic, pathological, and structural studies on iduronate-2-sulfatase. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 118, n. 3, p. 190-197, 2016.

LIN, H. Y. et al. Causes of death and clinical characteristics of 34 patients with Mucopolysaccharidosis II in Taiwan from 1995-2012 Dr. Segolene Ayme. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1–7, 2016a.

LIN, H. Y. et al. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 117, n. 4, p. 431–437, 2016b.

LIN, H. Y. et al. Clinical characteristics and surgical history of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis type II: Data from the hunter outcome survey (HOS). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2018.

LIN, H. Y. et al. Ophthalmologic manifestations in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 7, n. 5, p. 1–14, 2019.

MUENZER, J. et al. Erratum: A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). **Genetics in Medicine**, v. 8, n. 9, p. 465-473, 2006.

MUENZER, J et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. **Pediatrics**, v. 124, n. 6, p. 1228-1239, 2009.

NISHIYAMA, K. et al. Resolution of Hydronephrosis in a Patient With Mucopolysaccharidosis Type II With Enzyme Replacement Therapy. **Urology**, v. 101, p. 163–165, 2016.

OSAKI, Y. et al. Shutdown of ER-associated degradation pathway rescues functions of mutant

iduronate 2-sulfatase linked to mucopolysaccharidosis type II. **Cell Death and Disease**, v. 9, n. 8, 2018.

RIGON, L. et al. Targeting brain disease in MPSII: Preclinical evaluation of IDS-loaded PLGA nanoparticles. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, p. 1–15, 2019.

RUTTEN, M. et al. Severe tracheal and bronchial collapse in adults with type II mucopolysaccharidosis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1–6, 2016.

SILVA, E. M. K. et al. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2016.

SILVA, L. C.; PEREIRA, F.; BALDO, G. Caracterização da doença articular e óssea em camundongos com mucopolissacaridose II (Síndrome de Hunter). **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. 2017. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/172153>.

TORRES, R. DE O. et al. Oral and craniofacial manifestations in a Hunter syndrome patient with hematopoietic stem cell transplantation: A case report. **Special Care in Dentistry**, v. 38, n. 1, p. 51–54, 2018.

URIBE, A.; GIUGLIANI R. Triagem seletiva para doenças de armazenamento lisossomal com manchas de sangue secas coletadas em papel de filtro em 4.700 indivíduos colombianos de alto risco. **JIMD**, v. 11, p. 109-116, 2013.

VIEIRA, T.; SCHWARTZ, I. V.; MUÑOS, V.; PINTO, L. L. C. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What Happens from birth to biochemical diagnosis?. **American Journal of Medical Genetics**, v. 146, n. 13, p. 1741-1747, 2008.

WHITEMAN, D. A.; KIMURA A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. **Drug design, development and therapy**, v. 11, p. 2467-2480, 2017. doi:10.2147/DDDT.S139601.

WRAITH, J. et al. Mucopolissacaridose tipo II (síndrome de Hunter): uma revisão clínica e recomendações para o tratamento na era da terapia de reposição enzimática. **Eur J Pediatr**, v.167, p.267-77, 2008.