

## Perfil Físico e Psicológico de Adolescentes e Adultos com Mucopolissacaridose sem Atraso Mental

CRISTINA RIO, RITA SILVEIRA MACHADO, CATARINA PINHEIRO, FILOMENA EUSÉBIO, TERESA TASSO, EMÍLIO SALGUEIRO, AGUINALDO CABRAL

Unidade de Doenças Metabólicas – Núcleo de Saúde Mental Infantil e Juvenil do Serviço de Pediatria  
Hospital de Santa Maria

### Resumo

Com o objectivo de analisar as características físicas e psicológicas de adolescentes e adultos com mucopolissacaridose sem atraso mental, os autores realizaram um estudo sobre estes doentes regularmente seguidos na consulta de Doenças Metabólicas do Hospital de Santa Maria. Foram analisados cinco pacientes, dois com Doença de Scheie, dois com Doença de Mórquio e um com Doença de Maroteaux-Lamy. Três são adolescentes e dois adultos.

**Palavras-Chave:** Mucopolissacaridoses; dismorfia; deficiência sensorial; depressão; adolescentes.

### Summary

In order to analyse the clinical and psychological aspects of mucopolysaccharidosis in adolescents and adult without mental retardation some patients regularly followed in the Department of Metabolic Diseases, were involved in our study. Five patients were analysed, two with Scheie Syndrome, two with Morquio Syndrome and one with Maroteaux-Lamy. Three of them are adolescents and two are adults.

**Key-Words:** Mucopolysaccharidosis; dysmorphism; sensorial deficit; depression; adolescents.

### Introdução

As Mucopolissacaridoses (MPS) constituem um grupo de doenças hereditárias, de armazenamento lisossomal, causadas pela deficiência das enzimas que catalizam a degradação dos glicosaminoglicanos (mucopolissacáridos): sulfato de dermatano, heparano, queratano e, por vezes, do sulfato de condroitina<sup>(1, 2-5)</sup>. Os fragmentos dos glicosaminoglicanos produzidos pelas vias enzimáticas alternativas excretam-se pela urina, podendo aí ser detectados<sup>(1)</sup>.

São doenças autossómicas recessivas com excepção da MPS-II (Doença de Hunter) que é ligada ao cromossoma X. No seu conjunto estas enfermidades partilham entre si muitos aspectos comuns: evolução crónica e progressiva, envolvimento multissistémico, presença de organomegalia, disostosis multiplex e dismorfia facial. A função auditiva, visual e cardiovascular, assim como a mobilidade articular podem estar comprometidas em grau variável<sup>(1-22)</sup>.

O atraso mental, por vezes profundo, é característico da maioria das MPS<sup>(1-5, 23)</sup>, assim não acontecendo, no entanto, na MPS-IS (Doença de Scheie), MPS-IV (Doença de Mórquio) e MPS-VI (Doença de Maroteaux-Lamy)<sup>(1-5, 9, 13, 14)</sup>.

Os aspectos dismórficos progressivos e as incapacidades decorrentes do envolvimento sistémico são dramáticos, tanto para os próprios como para as famílias, sobretudo quando presentes nos doentes sem atraso mental.

O objectivo do presente trabalho é caracterizar o perfil físico e psicológico dos adolescentes e adultos com MPS sem atraso mental, seguidos na Unidade de Doenças Metabólicas do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria (Lisboa).

### Doentes e Métodos

Da Casuística da Unidade de Doenças Metabólicas sobre Mucopolissacaridose (45 doentes repartidos pelos diferentes grupos) estudaram-se 5 pacientes adolescentes ou adultos sem atraso mental, que mantêm um contacto

regular com a Unidade. Tratam-se de dois irmãos com MPS-IS (Sheie), uma mulher de 43 anos e um homem de 30 anos; 2 irmãos de raça negra, ambos do sexo masculino, com MPS-IV (Mórquio), de 18 e 16 anos respectivamente, e uma adolescente com 17 anos, com MPS-VI (Maroteaux-Lamy).

O diagnóstico foi feito pelo doseamento dos mucopolissacáridos totais na urina, por cromatografia em camada fina e cromatografia-troca-iónica, e ainda pela determinação da actividade enzimática nos doentes com Sheie ( $\alpha$ -L-iduronidase), e na doente com Maroteaux-Lamy (arilsulfatase B). Os estudos bioquímicos e enzimáticos foram realizados no Centro de Metabolismos e Genética, da Universidade de Lisboa.

Dos parâmetros estudados salienta-se a idade de diagnóstico, o quadro clínico de apresentação e sua evolução, com particular realce para os aspectos dismórficos e a disfunção motora, cardiovascular e sensorial.

A avaliação antropométrica foi feita utilizando as Curvas y Tablas de Crecimiento (Fundación F. Orbegozo, 1988) <sup>(24)</sup>; a avaliação psicológica foi concretizada pelo Núcleo de Saúde Mental Infantil e Juvenil do Serviço Universitário de Pediatria do Hospital de Santa Maria, através de entrevista clínica, provas projectivas (TAT – Tematic Aperception Test; Desenho da Família e Desenho da Figura Humana) e provas psicométricas (Matrizes Progressivas de Raven).

## Resultados

**Doente 1** – M.J.C.M., sexo feminino, 43 anos de idade, natural de Lisboa, primeiro filho de pais consanguíneos (primos em primeiro grau). Na sua gestação houve ameaça de parto pré-termo às 28 semanas; o parto foi de termo, eutócico, com peso ao nascer de 3500 gr (AIG), e o período neonatal decorreu sem problemas. Sentou-se aos 9 meses, andou aos 18 meses, pronunciou as primeiras palavras aos 10 meses. A preensão foi sempre difícil por rigidez articular.

Foi enviada à Consulta de Doenças Metabólicas, sem diagnóstico, aos 25 anos de idade, por médico ortopedista. Apresentava muito baixa estatura (136 cm,  $P < 3$ ), facies grosseira com prognatismo, rigidez articular, mãos em garra, opacidade bilateral das córneas, sopro sistólico (estenose aórtica).

Com o tempo, os aspectos dismórficos foram-se acentuando, assim como agravando a situação cardíaca (cirurgia correctiva de valvulopatia aos 32 anos).

Cumpriu 12 anos de escolaridade. A rigidez articular ao nível das mãos dificultaram muito o acesso a emprego estável. Actualmente é reformada da Função Pública, há 3 anos, por invalidez; pesa 38,5 kg ( $P < 3$ ), e tem de altura 136 cm ( $P < 3$ ;  $P50 = 9$  anos e 9 meses).

A avaliação psicológica detectou um discurso banalizado, distante, como se a doença, deformidades e incapacidades não existissem, e não lhe acarretassem as limitações referidas. O seu discurso revela uma vivência conformada e socializada, uma angústia elaborada evidente quando fala em projectos de vida, tomando uma atitude de distanciamento face à concretização dos mesmos. As provas projectivas revelam uma muito forte dependência da figura materna, a figura que a protege do sofrimento e da angústica de morte, e medo de perder o seu lugar junto dela. O desejo de maternidade deixou-se antever timidamente, pela vontade e gosto de estar e cuidar de crianças. Frustrada esta possibilidade o futuro é encarado sem claridade, nem entusiasmo.

**Doente 2** – L.F.C.M., sexo masculino, 30 anos de idade, irmão da doente anterior, natural de Lisboa. Gestação e parto sem problemas, peso ao nascer de 4500 g (GIG), período neonatal sem intercorrências. Teve controlo da cabeça aos 3 meses, sentou-se aos 5 meses, andou e pronunciou as primeiras palavras aos 12 meses. Foi enviado à Consulta de Doenças Metabólicas aos 13 anos de idade por médico ortopedista.

Apresentava baixa estatura (130 cm,  $P < 3$ ), facies grosseira, opacidade das córneas, mãos em garra, pés cavus, genu valgum, hepatomegália. Há referência a infecções respiratórias altas de repetição e dificuldades na manipulação fina.

Completo 11 anos de escolaridade e trabalha actualmente numa empresa ligada ao cinema. A avaliação antropométrica actual: peso 48 kg ( $P < 3$ ), altura 141 cm ( $P < 3$ ;  $P50 = 11$  anos).

A avaliação psicológica revelou a mesma atitude conformada, angustiada com distanciação e negação da sua diferença, e um sentimento de impotência e fragilidade face à sociedade (aos outros) que discrimina quem é diferente ou menos apto. Perante a vida decide pela retirada, isto é pelo afastamento de tudo o que possa implicar o envolvimento da sua intimidade.

**Doente 3** – A.S.C., sexo masculino, raça negra, 18 anos de idade, filho de pais não consanguíneos, natural de Lisboa. Teve uma irmã mais velha (morta por acidente com arma de fogo aos 20 anos) e um irmão mais novo ambos com igual quadro clínico. A gestação (40 semanas) decorreu sem problemas, o parto foi eutócico com peso ao nascer de 4.100 g (GIG) o período neonatal sem complicações. Sentou-se aos 7 meses, posição de pé aos 12 meses, andou aos 18 meses, primeiras palavras ao ano.

Foi enviado, pelo médico assistente, à Consulta de Doenças Metabólicas aos 4 anos de idade. Pesava 11,600 Kg ( $P < 3$ ) e tinha de altura 82.5 cm ( $P < 3$ ), PC 51 cm

( $25 < P < 50$ ). Apresentava macrocefalia relativa, nanismo, cifose dorso lombar, escoliose lombar, joelhos varus, opacidade das córneas, hepatomegália (3 cm).

Os achados radiológicos do esqueleto (crânio, coluna, bacia, punho e mãos) eram característicos da Doença de Mórquio, com realce para uma marcada platispondilia e vértebras em «anzol». A instabilidade progressiva do processo hipoplásico odontoide e subsequente subluxação atlanto-axoideia levou a intervenção neurocirúrgica, aos 7 anos, sem êxito.

Assistiu-se posteriormente a agravamento lento mas progressivo da função cardíaca, visual e motora e a frequentes infecções respiratórias, uma das quais com internamento hospitalar por insuficiência cardíaca congestiva.

Aos 16 anos apresentava insuficiência mitral ligeira e insuficiência aórtica moderada e função V.E. razoável. Está no 10.º ano com razoável aproveitamento. Gosta de frequentar o estabelecimento de ensino, onde tem apoio e simpatia não só dos professores, como da generalidade dos colegas.

Desloca-se em cadeira de rodas e faz oxigenoterapia durante a noite. Usa um colar cervical que lhe corrige a postura, facilita a respiração e fonação.

Os parâmetros somatométricos actuais são: peso 21.5 Kg ( $P < 3$ ), altura 100 cm ( $P < < 3$ ;  $P50 = 3A9M$ ), Índice nutricional = 54,87 (malnutrição grave).

A maturação psicológica deste adolescente inteligente foi profundamente marcada pela doença deformante e incapacitante, havendo sofrimento acrescido ao já de si conturbado período da adolescência. As mudanças morfológicas e psicológicas da puberdade surgiram a um ritmo acentuadamente diferente, retardado.

A imagem corporal está particularmente atingida: a doença é visível ao próprio e aos outros. Numa idade em que se redefine a identidade e identificação, este doente encontra-se numa cadeira de rodas, com o corpo deformado, e um futuro incerto onde o medo da morte é dominante. Há, apesar de tudo, uma certa harmonia e adaptabilidade positiva à situação, e formulação de projectos. Uma abordagem mais detalhada pelos testes projectivos detecta vários obstáculos, inerentes à situação vivida, que influem negativamente no seu crescimento psicológico. A conquista da independência, da autonomia, tão fundamental ao adolescente, não existe neste doente extremamente dependente dos outros para funções tão simples como o andar. A dependência da mãe é relevante. Contudo, conseguiu criar defesas psicológicas poderosas que o impedem de enfrentar as limitações e frustrações decorrentes da doença.

**Doente 4** – M.S.C., sexo masculino, raça negra, 16 anos de idade e irmão do doente 3, natural de Lisboa. A gestação e parto decorreram sem problemas, peso ao

nascer de 3.700 g (GIG). Sentou-se aos 5 meses, posição de pé aos 11 meses, andou e primeiras palavras ao ano. Foi observado pela primeira vez na Consulta de Doenças Metabólicas aos 2 anos. Nessa idade pesava 10 Kg ( $P < 3$ ), media 80.5 cm de comprimento ( $P < < 3$ ), PC 49 cm ( $50 < P < 75$ ). Apresentava facies moderadamente grosseira, opacidade bilateral das córneas, gibosidade da coluna dorsal, valgismo dos joelhos, hepatomegália e sopro holossistólico audível em todo o pré-córdio (CIA ostium secundo).

Progressivamente as dismorfias foram-se acentuando, assim como a disfunção visual (acuidade: 3/10 OD; 4/10 OE) e auditiva; as infecções respiratórias tornaram-se frequentes, as dificuldades motoras mais evidentes.

Está no 10.º ano e gosta de frequentar a escola. É menos sociável que o irmão. Apresenta marcado nanismo.

O crescimento psicológico deste adolescente está profundamente alterado, não conseguindo erguer defesas tão poderosas como as do irmão para enfrentar o quotidiano feito de limitações e frustrações, havendo conflitualização interpessoal. Essa conflitualização é por vezes patente no relacionamento com o irmão, mais incapacitado fisicamente. Os conflitos são verbalizados mas apresentam soluções negativas. O medo da morte está omnipresente, a dependência materna é forte, procurando desesperadamente oportunidades de autonomização e identificação.

**Doente 5** – A.I.C.B., sexo feminino, 17 anos de idade, natural de Lisboa. Primeiro filho de pais consanguíneos (primos em primeiro grau). A gestação e parto foram normais, com peso ao nascer 3050 g; período neonatal sem problemas. Teve controlo da cabeça aos 2 meses, sentou-se aos 5 meses, posição de pé aos 8 meses, marcha aos 11 meses.

Foi observada na Consulta de Doenças Metabólicas aos 25 meses, por dismorfia facial e baixa estatura. Nessa época pesava 12 Kg ( $25 < P < 50$ ) e media 82,5 cm ( $10 < P < 25$ ), PC = 48 cm ( $25 < P < 50$ ). Era notória a dismorfia facial, nariz em sela, protusão da língua, mãos em garra, pectus carinatum, genum valgum, lordose lombar, cifose dorsal; tinha sopro sistólico, hepatomegália e ligeira opacidade das córneas.

As dismorfias e disfunções foram-se acentuando com o tempo: cansaço fácil, dificuldades motoras, surdez, maior protusão de globos oculares (especialmente após os 7 anos), maior rigidez articular, particularmente dos membros superiores, infecções respiratórias frequentes.

Aos 8 anos há agravamento da visão (acuidade ODE = 6/10); hipocratismo digital aos 9 anos. Novo agravamento aos 14 anos com válvula mitral e aórtica displásicas e com insuficiência ligeira e sinais incipientes de miocardiopatia.

Aos 15 anos deixou de ir à escola devido à progressão da deficiência motora e visual. Cumpriu 9 anos de escolaridade.

Avaliação antropométrica recente: Peso = 30 Kg ( $P < 3$ ); altura = 110 cm ( $P < 3$ ;  $P50 = 5A5M$ ); Índice Nutricional = 81 (malnutrição moderada).

Não foi possível uma abordagem psicológica completa actual devido ao agravamento da situação clínica. É contudo de referir que nos primeiros anos de vida, para além dos problemas na área da motricidade (dificuldades na coordenação motora, sobretudo nos movimentos finos e grafometria), não foram detectados problemas sócio-emocionais relevantes. Tratava-se de uma jovem muito cooperativa, segura, comunicativa, com boa dinamização de interesses, notando-se apenas ligeiras dificuldades nos processos de descodificação e codificação.

À medida que todo o quadro clínico foi piorando, assistiu-se a profundas modificações na sua adaptação ao meio exterior, particularmente após os 12-13 anos. A depressão já existente agravou-se após os 15 anos, quando deixou de poder frequentar a escola: deixou de manifestar interesse por qualquer tarefa, limitando-se a ficar em casa, ouvindo programas de televisão. A perda da função visual obscureceu definitivamente o seu futuro. O medo da morte é omnipresente.

### Discussão

Os efeitos da Mucopolissacaridose, doença crónica, sistémica, progressiva, deformante e incapacitante sobre as famílias e doentes são dramáticos <sup>(1, 2, 3, 23, 25, 26)</sup>.

As repercussões psico-sociais nas crianças com mucopolissacaridose foram já objecto de estudo anterior <sup>(25)</sup>, utilizando pacientes, com e sem atraso mental, da Unidade de Doenças Metabólicas.

Os doentes mais velhos, adolescentes ou adultos, com muitos anos de evolução e progressão da doença, como os agora apresentados, possibilitam a descrição e avaliação dos efeitos devastadores da doença, não só em termos físicos, anatómicos, como psicológicos, e documentar a adaptação à adolescência e idade adulta destes indivíduos de inteligência normal.

Os três adolescentes (16, 17, 18 anos) e os dois adultos (30 e 43 anos), após terem vivenciado as fases adaptativas à doença (adaptação, admissão e recusa), habituais noutras doenças crónicas, viram-se confrontados com o carácter deformante e invalidante da Mucopolissacaridose. À medida que as dificuldades motoras e a disfunção cardiovascular e sensorial se foram agravando, acentuou-se a dependência, a ansiedade, a depressão, a angústia e o medo da morte.

Os projectos de vida ainda enunciados no período da adolescência, deixaram de ter sentido na idade adulta, e, nos casos extremos de grande deficiência, como no doente 5, o desinvestimento é quase total, o futuro não existe.

Na adolescência normal assiste-se a um processo rápido de desenvolvimento físico, emocional e intelectual, por vezes desordenado, que confunde de início os pais, professores, pediatras, e o próprio jovem, mas que depois, e em regra, progride mais tranquilamente para a idade adulta. A adolescência é um tempo de mudança, uma época de transição em que um novo corpo e uma nova organização psíquica, baseada na remodelação das identidades, emergem e surpreendem o jovem. A bioquímica da mudança afecta também as vivências psicológicas do indivíduo. A conquista da independência e autonomia são aquisições fundamentais neste período da vida.

Nos adolescentes estudados todos estes processos estão profundamente alterados, bloqueados, retardados. A imagem corporal encontra-se particularmente atingida. Às mudanças biológicas e anatómicas próprias da puberdade, acrescentam-se as de uma doença crónica, fortemente mutilante do corpo, perturbadora da normal maturação psicológica e da formação de uma identidade equilibrada com esperança no futuro, progressivamente incapacitante que torna os doentes mais severamente atingidos totalmente dependentes dos outros.

O carácter inexoravelmente progressivo da doença contribuiu decisivamente para as graves repercussões afectivas e de socialização descritos nos nossos doentes. Também as sucessivas e por vezes cruentas intervenções correctoras dos diferentes handicaps <sup>(7, 8, 10, 11, 14, 19, 20, 21, 22, 31)</sup> que estes doentes sofrem, sem mudança radical ou duradoura da situação de fundo, alimentam a síndrome depressiva presente neste tipo de pacientes.

O perfil físico, ainda que distinto nas três patologias apresentadas, tem de comum, além da dismorfia facial e das alterações esqueléticas, uma muito baixa estatura (nanismo): são adolescentes ou adultos com altura de crianças entre os 4 e os 11 anos. As alterações esqueléticas são normalmente mais severas na Doença de Mórquio e na Doença de Maroteaux-Lamy <sup>(1, 2-5, 9, 10, 11, 27)</sup>, como aliás se verificou nos nossos doentes.

Quanto à terapêutica das Mucopolissacaridoses, o transplante de medula óssea, iniciado nos anos 80, trouxe alguma esperança <sup>(27, 28, 29, 30)</sup>. Os resultados são muito díspares consoante os sub-tipos, parecendo mais positivos nos doentes com Hurler <sup>(28, 30)</sup>, desde que operados precocemente, antes dos 2-3 anos, com  $QI > 70-75$  à data do transplante <sup>(28, 29)</sup> e com dador HLA compatível <sup>(29-30)</sup>. O transplante medular na Doença de Mórquio tem sido de um modo geral decepcionante <sup>(27, 30)</sup>, e na Doença de

Maroteaux-Lamy os poucos casos transplantados não dão indicações seguras do seu benefício <sup>(30)</sup>.

A prevenção da mielopatia cervical na Doença de Mórquio é, pelo contrário, uma preocupação fundamental, discutindo-se o timing ideal para a fusão occipito-cervical <sup>(27)</sup>. No doente 3, a sua efectivação aos 7 anos de idade não trouxe, por tardia, os resultados esperados. O diagnóstico precoce destas doenças passa pelo conhecimento da sua existência, por parte dos médicos que tratam crianças, possibilitando assim o recurso ao transplante medular antes do estabelecimento de lesões sistémicas severas e do atraso mental. Nos sub tipos sem atraso cognitivo o transplante medular pode constituir a solução possível de minorizar os traumatizantes efeitos psicológicos e físicos documentados nos casos apresentados.

As famílias e os doentes necessitam a longo prazo de apoio psicológico ou psiquiátrico, e outros suportes, de carácter social, educacional e institucional, que permitam uma vida condigna a estes pacientes, e respectivas famílias.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Neufeld EF., Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver CR; Beaudet AL; Sly WS; Valle D, eds. McGraw-Hill, Seventh ed. 1995; 2465-94.
2. Dorfman A, Matalon R: The Mucopolysaccharidoses. Proc Natl Acad Sci USA 1976, 73: 630.
3. Matalon R: Mucopolysaccharidoses. In: Gershwin ME, Robins DL; Musculoskeletal Diseases of Children. New York, Grune and Stratton, 1983.
4. McKusick VA: The Mucopolysaccharidoses, in Mc Kusick VA: Heritable Disorders of Connective Tissue. St. Louis Morby, 1972, 521.
5. McKusick VA, Neufeld EF: The Mucopolysaccharide storage diseases: In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederickson DS, et al (eds): The Metabolic Basis of Inherited Diseases, 5th ed. New York, Mc Graw-Hill, 1983, 751.
6. Pyeritz RE: Cardiovascular manifestations of heritable disorders of connective tissue, in Steinberg AG, Bearn AG, Motulsky AG, Childs B (eds): Progress in Medical Genetics. Philadelphia, Saunders, vol. 5, 1983, 191.
7. Butman SM, Karl L, Copelands JG: Combined aortic and mitral valve replacement in an adult with Scheie's disease Chest 1989, 96: 209.
8. Crocker AC: Airway obstruction and sleep
9. Crocker AC: Airway obstruction and sleep
10. Crocker AC: Airway obstruction and sleep
11. Crocker AC: Airway obstruction and sleep
12. John RM, Hunter D, Swanton RH: Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. *Arch Dis Child*, 1990, 65: 746.
13. Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M: Une nouvelle dysostose avec elimination urinaire de chondroitin-sulfate B. *Press Med*, 1963, 71: 1849.
14. Tan CT, Schaff HV, Miller FA Jr, Edwards WD, Karnes PS: Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome. *Circulation*, 1992, 85: 188.
15. Miller G, Partridge A: Mucopolysaccharidosis Type VI presenting in infancy with endocardial fibroelastosis and heart failure. *Pediatric Cardiol*, 1983, 4: 61.
16. Hayflick S, Rowe S, Kavanaugh-McHugh A, Olson JL, Valle D: Acute infantile cardiomyopathy as a presenting feature of mucopolysaccharidosis VI. *J Pediatr* 1992, 120: 269.
17. Shugar J: Corneal manifestations of the systemic mucopolysaccharidoses. *Ann Ophthalmol* 1979, 11: 531.
18. Maumenee IH. The eye in connective tissue diseases, in Daentl DL (ed): Clinical Structural, and Biochemical Advances in Hereditary Eye Disorders. New York, Alan R. Liss, 1980, 53.
19. Schwartz MF, Werblin TP, Green WR. Occurrence of mucopolysaccharide in corneal grafts in the Maroteaux-Lamy syndrome. *Cornea*, 1985/86, 4: 58.
20. Naumann G: Clearing of cornea after perforating Keratoplasty in mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *N Engl J Med*, 1985, 312: 995.
21. Hayes E, Babin R, Platz C. The otologic manifestations of mucopolysaccharidoses. *Am J Otol*, 1980, 2: 65.
22. Ruckenstein MJ, MacDonald RE, Clarke JT, Forte V, The management of otolaryngological problems in the mucopolysaccharidoses: A retrospective review. *J Otolaryngol* 1991, 20: 177.
23. Cabral A, Tasso T, Portela R, Marques Santos MH, Eusébio F, Canteiro A, Levy ML. Síndrome de Sanfilippo – A propósito de 15 casos. *Rev Port Pediatr* 1987; 18: 233-42.
24. Hernandez M. Curvas y Tablas de Crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación F. Orbegozo, Bilbao, 1988.
25. Martins MI; Fonseca MH. Repercussões psico-sociais na criança com Mucopolissacaridose. *Acta Médica Portuguesa*, 1992; 5: 329-34.
26. Young ID, Harper PS. Psychosocial problems in Hunter's Syndrome. *Child Care Health Dev*, 1981, 7, 4: 201-9.
27. Northover H; Cowie RA; Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio Syndrome): A clinical review. *J Inher Metab Dis*, 1996; 19: 357-65.
28. Shapiro EG; Lockman LA; Balthazor M; Krivit W. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inher Metab Dis*, 1995, 18: 413-29.
29. Coppa GV, Gabrielli O; Zampini L; et als. Bone marrow transplantation in Hunter Syndrome. *J Inher Metab Dis*, 1995; 18: 91-2.
30. Hoogerbrugge PM; Vossen JMJJ. Bone marrow transplantation. In: Fernandes J; Saudubray JM; Van den Berghe G. *Inborn Metabolic Diseases (Diagnosis and Treatment)*, 2nd edition, Springer, 1996; 423-8.