

Associação de diabetes mellitus tipo I e mucopolissacaridose tipo IV A: relato de caso

Association of diabetes mellitus type I and mucopolysaccharidosis type IV A: case report

Rachel Sant'Ana Alves^{1,2}, Christina Cruz Hegner^{1,2}, Maria do Carmo de Souza Rodrigues¹,
Filomena Euridice Carvalho de Alencar^{1,2}

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus do tipo I (DM1) é uma doença crônica causada pela deficiência de insulina devido a destruição das células beta pancreáticas produtoras por um mecanismo de autoimunidade. As mucopolissacaridoses (MPS) são distúrbios genéticos de herança autossômica recessiva, causados pela deficiência de enzimas responsáveis pela degradação de glicosaminoglicanos (GAGs). A MPS tipo IV A (Síndrome de Morquio, OMIM #253000) consiste na deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase, resultando em disfunção celular e manifestações clínicas. **Relato de caso:** Paciente, quatro anos, diagnosticada com DM1 aos dois anos, com autoanticorpos anti-GAD e anti-insulina, em insulino-terapia. Associado ao quadro, o exame físico evidenciou alterações fenotípicas como macrocrania, fronte proeminente, raiz nasal achatada, epicanto, columela curta, pescoço curto, tórax curto e abaulado, punho alargados e braquidactilia. Realizado painel de displasias esqueléticas com resultado compatível com MPS tipo IV A. Exames laboratoriais confirmaram o aumento de glicosaminoglicanos urinários e o ensaio enzimático de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase confirmou a deficiência enzimática, concluindo o diagnóstico. Sendo assim, iniciada a terapia de reposição enzimática para prevenir complicações e possibilitar melhor prognóstico. **Discussão:** Embora raro, a associação de DM1 e MPS tipo IV A deve ser considerada como diagnóstico diferencial de indivíduos jovens com sintomas hiperglicêmicos crônicos associados a alterações fenotípicas e funcionais.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Mucopolissacaridose IV; Autoimunidade; Glicosaminoglicanos.

ABSTRACT

Introduction: Type I diabetes mellitus (DM1) is a chronic illness that results from insulin deficiency caused by the destruction of pancreatic beta cells that produce insulin via an autoimmunity mechanism. Mucopolysaccharidoses (MPS) are genetic disorders inherited through autosomal recessive traits, caused by a deficiency of enzymes responsible for breaking down glycosaminoglycans (GAGs). MPS type IV A (Morquio Syndrome, OMIM #253000) consists of a deficiency of the enzyme N-acetyl-galactosamine-6-sulfato sulfatase. Therefore, GAGs accumulate in lysosomes in multiple tissues and systems, leading to cellular dysfunction and clinical symptoms. **Case report:** A four-year-old patient was diagnosed with DM1 at the age of two, with anti-GAD and anti-insulin autoantibodies, and was undergoing insulin therapy. Additionally, the physical examination revealed phenotypic changes such as macrocrania, a prominent forehead, a flat nasal root, epicanthus, a short columella, a short neck, a short and bulging chest, enlarged wrists, and brachydactyly. The diagnosis involved a skeletal dysplasia panel whose results were compatible with MPS type IV A. Laboratory tests confirmed increased urinary glycosaminoglycans, and the N-acetyl-galactosamine-6-sulfatase enzymatic assay confirmed the enzymatic deficiency, ultimately confirming the diagnosis. As a result, the child received specific enzyme replacement therapy to prevent complications and provide a better prognosis. **Discussion:** Although rare, the differential diagnosis of young individuals with chronic hyperglycemic symptoms associated with phenotypic and functional changes should include the association of DM1 and MPS type IV.

Keywords: Diabetes mellitus; Mucopolysaccharidosis IV; Autoimmunity; Glycosaminoglycans.

¹ Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes. Vitória/ES, Brasil.

² Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

rachelsantanaalves@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Rachel Sant'Ana Alves, Christina Cruz Hegner, Maria do Carmo de Souza Rodrigues, Filomena Euridice Carvalho de Alencar.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

22/2/2024

Aprovado:

2/4/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é causado pela deficiência de insulina após a destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina por um mecanismo de autoimunidade^{1,2,3,4}. O DM1 é a forma mais comum de diabetes na infância e varia de acordo com a idade, distribuição geográfica, história familiar, sexo e etnia^{1,2}.

A incidência tem distribuição bimodal, com um pico entre quatro aos seis anos de idade e um segundo no início da puberdade, entre 10 aos 14 anos, e, menos comumente, em adultos^{1,2,4}. A variação global na incidência é alta. Em 2021, houve uma estimativa de 108.300 crianças e adolescentes com menos de 15 anos diagnosticados com diabetes tipo 1 e 651.700 crianças e adolescentes já com o diagnóstico estabelecido no mundo¹.

No Brasil, estima-se que ocorram 25,6 casos por 100.000 habitantes por ano². Algumas doenças autoimunes são frequentemente diagnosticadas em associação ao quadro de diabetes, sendo as principais as doenças da tireoide e doença celíaca, com prevalência de 17% a 30% e de 1,6% a 16,4%, respectivamente².

A patogênese do DM1 é de caráter multifatorial, possui vários loci de predisposição⁵ e seus respectivos genes que, na presença de um fator ambiental, desencadeiam a agressão contra os antígenos pancreáticos causando a sua destruição^{1,2,3,4}.

Os sintomas clássicos são decorrentes da hiperglicemia crônica, tais como polidipsia, poliúria, perda de peso inexplicada e noctúria^{1,2}. O diagnóstico é realizado pela presença de sinais e sintomas de insulopenia, hiperglicemia ou na presença de cetoacidose diabética (CAD), quadro que pode cursar com náuseas, vômitos, sonolência, torpor e coma, podendo levar ao óbito^{1,2}.

Associado ao quadro clínico, o diagnóstico é realizado por meio da presença dos marcadores de autoimunidade (anticorpo anti-ilhotas de Langerhans, anticorpo anti-insulina e antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD)^{1,2,3,4}.

Quanto ao tratamento, inclui cinco componentes principais: educação a respeito da doença e suas consequências, insulinoaterapia, automonitoramento glicêmico, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico^{2,3,4}.

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas raras com herança autossômica recessiva, com exceção da MPS II cuja herança é recessiva ligada ao X, e cursam com depósito lisossômico de glicosaminoglicanos (GAGs), também conhecidos como mucopolissacarídeos, devido a deficiência de enzimas envolvidas na sua degradação^{6,7,8}. Existem 11 deficiências enzimáticas conhecidas, resultando em sete formas distintas de MPS com uma incidência coletiva superior a 1 em 25.000 nascidos vivos⁷. Há uma variação significativa da prevalência entre nações e origens étnicas, de acordo com o tipo de MPS e área geográfica. No entanto, esses dados não abrangem todo o mundo⁹.

Dados brasileiros de prevalência e incidência de MPS tipo IV A não estão disponíveis, porém entre 1982 e 2015, 153 pacientes foram diagnosticados com MPS IV A no país⁹. A patogênese da MPS tipo IV A (Síndrome de Morquio, OMIM #253000)⁵ consiste na deficiência da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase (GALNS, locus 16q24), responsável pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAG) queratan sulfato (QS) e condroitina 6-sulfato (C6S), que resulta no acúmulo desses componentes (GAGs) nos lisossomos de múltiplos tecidos e sistemas^{5,6,7,8,9,10}.

Os sinais e sintomas incluem alterações progressivas esqueléticas e articulares, cardíacas, respiratórias e comprometimento visual. Os achados patológicos mais divulgados estão relacionados a uma displasia esquelética sistêmica, incluindo nanismo de tronco curto, cifoescoliose, platispondília, hipoplasia do odontoide, genuvalgo, pectus carinatum e anomalias dentárias. Outros achados incluem frouxidão ligamentar característica, opacidade corneana, fâcies grosseira, perda auditiva e doença cardíaca valvar^{6,8,9,10}.

Ao contrário de outras desordens da MPS, não há envolvimento do sistema nervoso central e a inteligência está preservada¹⁰. O diagnóstico é realizado por meio da confirmação da redução ou ausência de atividade da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase e pela presença de mutações patogênicas no gene *GALNS*^{6,7,8,9,10}.

Quanto ao tratamento, é indicada a terapia de reposição enzimática (TRE) com elosulfase alfa, que é uma enzima humana purificada, idêntica em

sequência e atividade enzimática com a forma humana de GALNS, sendo capaz de fornecer a atividade enzimática deficiente^{7,8,9,10}. A TRE pode fornecer resultados benéficos, incluindo a prevenção da progressão da doença até certo ponto. No entanto, não possui a capacidade de reverter a maioria das patologias que se desenvolveram antes do tratamento¹⁰. Há também estudos que comprovam benefícios do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)¹⁰, especialmente naqueles pacientes em idade precoce⁸.

O tratamento não específico é de suporte segundo as alterações apresentadas por cada indivíduo^{8,9,10}. Pacientes com comprometimento ósseo significativo requerem frequentemente múltiplas intervenções cirúrgicas¹¹. A fisioterapia respiratória visa a melhorar a função pulmonar, a ventilação e a biomecânica respiratória. Há estudos pré-clínicos em andamento para novos tratamentos que incluem terapia enzimática de degradação de substrato, terapia gênica e nanomedicina, sendo as propostas de terapia do futuro⁷.

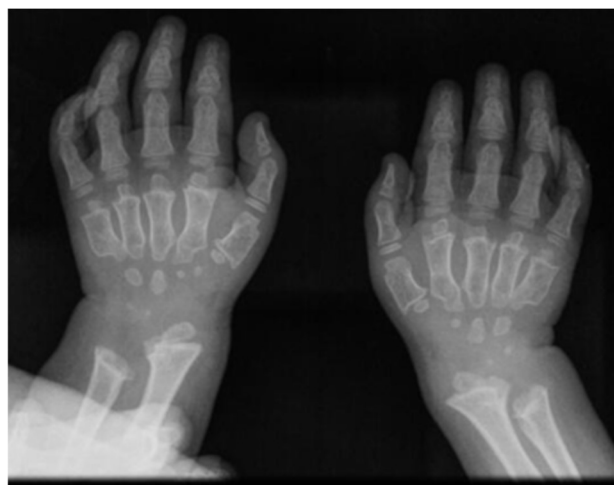
RELATO DE CASO

Paciente, 4 anos, sexo feminino, filha única de pais não consanguíneos. Nascida a termo, sem intercorrências durante a gestação e o período neonatal. Triagens neonatais bioquímicas habituais sem alterações. Histórico familiar constando prima materna com diagnóstico de DM1.

Pré-escolar evoluiu com quadro clínico de poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento aos dois anos de idade, apresentando evolução para cetoaci-

dose diabética e tendo sido realizado o diagnóstico de DM1 em internação hospitalar devido à descompensação. Após diagnóstico, foi iniciada insulino-terapia. Atendida inicialmente no ambulatório de puericultura, foi encaminhada ao ambulatório de endocrinopediatria para seguimento do diabetes, tendo sido feito o alerta para alterações ósseas, com hipótese inicial de raquitismo. Em primeira consulta com especialista o exame físico chamou a atenção para alterações fenotípicas adicionais, como presença de macrocrania, fâcies grosseira, fronte proeminente, pescoço curto, tórax curto e abaulado, punhos alargados, braquidactilia e genuvalgo. Devido às alterações sugestivas de displasia óssea, foi iniciada investigação por meio da solicitação de radiografia para avaliação de idade óssea (Figura 1) e painel genético de displasias esqueléticas (Figura 2), sendo as principais hipóteses diagnósticas iniciais raquitismo e mucopolissacaridose.

FIGURA 1. Radiografia de mãos e punhos



Idade óssea compatível com 3 anos e 6 meses (Idade cronológica: 2 anos e 11 meses); alargamento e indefinição dos contornos metafisários e abaulamento com convexidade radial do rádio e ulna, podendo estar relacionado a doença de base. Fonte: Resultado de exame da paciente.

FIGURA 2. Painel de Displasias Esqueléticas

Diagnóstico: Mucopolissacaridose tipo IVA				
Gene	Posição	Varição	Consequência	Cópias
GALNS	chr16:88.824.866 - 88.824.867	AG > A	p.Pro381Leufs*10 ENST00000268695	Heterozigose (1 cópia) 5
GALNS	chr16:88.841.935	C > A	p.Arg94Leu ENST00000268695	Heterozigose (1 cópia) 4

Gene *GALNS* (Galactosamina N- acetil-6-sulfatase (OMIM *612222) - variante c.1142del C (Pro381Leufs*10) - mutação nonsense+ variante c.281G>T (p.Arg94Leu) - compatível com MPS IV A. Fonte: Resultado de exame próprio.

Foram evidenciadas 2 variantes no gene *GALNS*, exame compatível com MPS tipo IV A. Sendo assim, prosseguiu-se a investigação com solicitação de dosagem de glicosaminoglicanos urinários, eletroforese dos GAGs na urina e ensaio enzimático de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase para confirmação do diagnóstico (Figura 3). Além disso, solicitadas radiografias de demais segmentos ósseos para avaliação (Figura 4).

Diante a dosagem aumentada de glicosaminoglicanos urinários, eletroforese dos GAGs na urina com presença de queratan sulfato, ensaio enzimático de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase confirmando a deficiência enzimática e radiografias com achados compatíveis com a patologia investigada, foi confirmado diagnóstico de MPS IV A. Após diagnóstico, iniciado processo para terapia de reposição enzimática (TRE) com infusões semanais com elosulfatase alfa.

DISCUSSÃO

Este relato de caso chama a atenção para a ocorrência da associação entre diabetes mellitus tipo 1 e mucopolissacaridose tipo IV A, com ênfase aos aspectos clínicos, à abordagem diagnóstica e ao tratamento específico desta condição mórbida. É uma associação rara, não sendo encontrados muitos casos descritos em literatura. No entanto, deve ser considerada no diagnóstico diferencial de indivíduos jovens que apresentem sintomas hiperglicêmicos crônicos associados a alterações fenotípicas e funcionais.

FIGURA 3. Eletroforese de GAGs na urina

Testes qualitativos:

EXAME	AMOSTRA	RESULTADO
ELETOFORESE DE GLICOSAMINOGLICANOS	Urina	Presença de queratan sulfato

Testes quantitativos:

EXAME	AMOSTRA	CONCENTRAÇÃO	VALOR DE REFERÊNCIA
GLICOSAMINOGLICANOS	Urina	188 µg/mg creatinina	< 5 anos 67-124

Ensaio enzimáticos:

ENZIMA	AMOSTRA	ATIVIDADE	VALOR DE REFERÊNCIA
ARILSULFATASE B (MPS VI) ¹	SIPF*	13 nmol/h/mL	5,3 - 22
N-ACETILGALACTOSAMINA-6-SULFATO SULFATASE (MPS IV A)	Leucócitos	0,35 nmol/17h/mg proteína	58 - 242
β-GALACTOSIDASE (MPS IV B) ¹	Leucócitos	247 nmol/h/mg proteína	78 - 280

Presença de queratan sulfato; Dosagem de GAGs na urina; Ensaio enzimático N-Acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase. Fonte: Resultado de exame próprio.

Na abordagem ao paciente, é necessário um olhar acurado, atento aos detalhes, e uma abordagem de equipe multiprofissional capacitada, proporcionando, assim, um melhor desfecho a longo prazo. É importante notar que o reconhecimento das características mais divulgadas da displasia esquelética sistêmica, incluindo baixa estatura, nanismo de tronco curto, cifoescoliose, genuvalgo,

Figura 4. Radiografia dos ossos do corpo e membros



Nota-se alargamento das extremidades anteriores dos arcos costais. Asas alargadas e afilamento da base do íliaco. Acetábulos rasos e displásicos. Encurtamento, alargamento e abaulamento das estruturas ósseas dos braços e principalmente antebraços. Fonte: Resultado de exame da paciente.

pectus carinatum e fâcies grosseira^{6,8,9,10} pelo exame físico é o primeiro passo para o início da abordagem diagnóstica. No caso relatado, a suspeita foi feita a partir da constatação da presença de macrocrania, fâcies grosseira, fronte proeminente, pescoço curto, tórax curto e abaulado, punhos alargados, braquidactilia e genuvalgo, passo fundamental para prosseguir com a investigação.

A confirmação da suspeita clínica é feita quando é encontrada a redução ou ausência de atividade da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase e pela presença de mutações patogênicas no gene *GALNS*^{6,7,8,9,10}. Atualmente é possível o diagnóstico intrauterino da MPS IV A, que consiste na análise da deficiência enzimática no líquido amniótico ou através da biópsia de vilosidade coriônica. Entretanto, essa pesquisa é reservada para gestantes com história familiar de MPS ou dados na história gestacional que sugiram a doença, como hidropsia fetal não-imune¹². Neste caso, a investigação foi realizada inicialmente por meio do painel de displasias esqueléticas que é um painel multigênico com maior probabilidade de identificar a causa genética da condição estudada, sendo capaz de identificar variantes de significado incerto e variantes patogênicas em genes que não explicam o fenótipo subjacente⁹.

O gene *GALNS* está localizado no braço longo do cromossomo 16, contém 14 éxons com 2339 pares de bases, possui aproximadamente 50 kb e sua expressão codifica uma enzima de 522 aminoácidos. Ao longo da sequência codificante existem numerosas possibilidades de ocorrência de mutações heterogêneas do gene *GALNS*. Estudos recentes evidenciaram 738 variantes conhecidas do gene *GALNS*, das quais 276 são variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, 327 são de significado incerto e 135 são benignas ou provavelmente benignas¹⁰. O painel de displasias esqueléticas da paciente do caso descrito, evidenciou duas variantes patogênicas no gene *GALNS*, compatível com MPS tipo IV A.

Posteriormente, foi realizada a dosagem de glicosaminoglicanos urinários. A mensuração dos GAGs totais na urina pode ser realizada quantitativa e qualitativamente⁷. O exame quantitativo evidenciou a presença de GAGs na urina com valor

acima do limite da normalidade. Além disso, o ensaio enzimático de N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatase confirmou a deficiência enzimática com valores abaixo da normalidade.

Complementando o diagnóstico, foi realizada radiografia de mãos para definição de idade óssea, que evidenciou atraso em relação à idade cronológica, e radiografia de demais membros que evidenciaram alargamento das extremidades anteriores dos arcos costais, asas alargadas e afilamento da base do ílaco, acetábulos rasos e displásicos, encurtamento, alargamento e abaulamento das estruturas ósseas dos braços e principalmente antebraços. Esses achados são compatíveis com MPS^{8,9,10}.

Após o diagnóstico, é necessário o início do tratamento com a terapia de reposição enzimática com a elosulfatase alfa em infusões semanais^{7,8,9,10} e o seguimento com equipe multiprofissional devido à possibilidade de complicações decorrentes da condição mórbida. Alguns achados como frouxidão ligamentar e alterações ósseas necessitam de acompanhamento regular ortopédico e avaliação de necessidade de intervenções cirúrgicas^{8,9,10}.

Ainda é necessário seguimento oftalmológico anual devido a possibilidade de opacidade corneana, astigmatismo, catarata, opacidades puntiformes do cristalino, glaucoma de ângulo aberto, edema do disco óptico, atrofia óptica e/ou retinopatia. A deficiência visual pode ser secundária a diversos fatores¹⁰. Deve ser realizado exame neurológico semestral para avaliação de compressão medular, embora, na maioria dos casos, o intelecto não seja prejudicado¹⁰; seguimento cardiológico devido a maior possibilidade de doença cardíaca valvar^{6,9,10}, e, polissonografia a cada três anos para avaliação de apneia obstrutiva do sono, associada a avaliação anual da função pulmonar¹⁰. A necessidade do seguimento multiprofissional evidencia o caráter multissistêmico da condição.

A partir deste relato de caso, ressalta-se a importância e o êxito da abordagem multidisciplinar e integral da paciente no Hospital Universitário desde a consulta inicial, uma vez que ela havia sido encaminhada inicialmente para seguimento do diabetes. E, por meio do reconhecimento das alterações fenotípicas pela equipe, foi possível a realização de exames específicos necessários ao diagnóstico, con-

tinuidade com seguimento multidisciplinar e o início do tratamento precoce da MPS.

A literatura médica é escassa acerca da associação da MPS tipo IV A e o DM 1. Encontra-se um relato de caso de uma paciente com diagnóstico tardio. No seguinte relato, uma paciente de 14 anos recebeu o diagnóstico após a investigação inicial de outras morbidades. Com quadro clínico inicial de baixa estatura e diminuição da velocidade de crescimento que evoluiu com dores esqueléticas localizadas. Após evidenciadas alterações fenotípicas compatíveis com MPS, realizada triagem bioquímica, com resultado de glicosaminoglicanos urinários dentro dos limites da normalidade. Porém, em pacientes com MPS IV A, os glicosaminoglicanos urinários podem ser normais, o que dificulta ainda mais o diagnóstico¹¹. Além disso, o diagnóstico prévio existente de diabetes mellitus tipo 1, se tornou um fator de confusão na tentativa de achar uma morbidade causadora em específico¹¹.

Apesar da descrição de vários loci de predisposição do DM1, nenhum deles é o mesmo locus da MPS IV A⁵, tornando o diagnóstico ainda mais desafiador para a equipe assistente. Nesta paciente com uma apresentação incomum de MPS IV A todo o sequenciamento do exoma foi necessário para fazer um diagnóstico definitivo¹¹. Pois caso apenas uma ou nenhuma variante for detectada pelo painel genético, o próximo passo é a realização da análise de deleção ou duplicação direcionada a genes para possibilitar a detecção em éxons e genes inteiros⁹. Após o diagnóstico, foi instituído o tratamento específico com relato de melhora das queixas iniciais de dor e do avanço da doença^{10,11}.

Encontram-se na literatura médica acerca da MPS, a tipo IV A em específico, relatos de caso de investigação inicial de baixa estatura, que têm por conclusão o diagnóstico final de MPS¹². A maioria dos pacientes apresenta baixa estatura devido caráter familiar ou causada por fatores extrínsecos, tais como meio ambiente e nutrição, ou ainda ser de natureza idiopática¹², porém, deve ser considerada a MPS tipo IV A dentro dos diagnósticos diferenciais, uma vez que os demais sinais e sintomas da doença podem ainda não estar evidentes no momento. Por esse motivo, a história e o exame físico devem ser detalhados a fim de buscar achados clínicos que

possam contribuir para o diagnóstico e o tratamento precoces, com o objetivo de evitar as complicações da doença e oferecer aconselhamento genético às famílias^{7,12}. É apropriado realizar a avaliação dos irmãos, mesmo que assintomáticos, a fim de identificar o mais cedo possível aqueles que se beneficiariam do início da TRE¹².

Sendo assim, é de grande importância para a comunidade científica e para os profissionais que trabalham na assistência o conhecimento a respeito da possibilidade da ocorrência da associação de DM1 e MPS tipo IV A, permitindo o reconhecimento, a realização do diagnóstico e o início precoce do tratamento, que terão impacto direto no prognóstico e na qualidade de vida do paciente. No entanto, o conhecimento atual sobre a doença permanece relativamente limitado e são necessários mais estudos sobre o tema.

CONCLUSÃO

O diagnóstico da associação de diabetes mellitus tipo 1 e mucopolissacaridose tipo IVA A é um desafio, uma vez que é uma associação rara e pouco descrita na literatura. É necessário o conhecimento técnico da equipe multiprofissional, para o reconhecimento precoce, indicação adequada de testes para confirmação diagnóstica e início precoce do tratamento. Ambas as condições apresentam tratamentos específicos disponíveis, que possibilitam melhor prognóstico e melhor qualidade de vida do paciente. Além disso, possibilita a realização do aconselhamento genético, necessário à prevenção da ocorrência em outros membros da família.

REFERÊNCIAS

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160-74. doi:10.1111/pedi.13454.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes melito tipo 1. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_diabete_melito.pdf.

- Melo K, Almeida-Pittito B, Pedrosa H. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 no SUS. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023. DOI: 10.29327/5238993.2023-12, ISBN: 978-85-5722-906-8.
- Neves CJ, Neves S, Castro Oliveira A. Diabetes Mellitus Tipo 1. Revista Portuguesa de Diabetes. 2017;12(4):159-67.
- OMIM. On-line Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University. [cited November 2023]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. Arch Dis Child. 1995 Mar;72(3):263-7. doi: 10.1136/adc.72.3.263. PMID: 7741581; PMCID: PMC1511064.
- Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2013 Sep-Oct;110(1-2):42-53. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.06.007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Mucopolissacaridose Tipo IV A (Síndrome de Morquio A). Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatrio_pcdt_mucopolissacaridosetipoiva_cp_42_2019.pdf.
- National Center for Biotechnology Information. Mucopolysaccharidosis Type IVA - GeneReviews® - NCBI Bookshelf. [cited 5 Jan 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/>.
- Lee CL, Chuang CK, Chiu HC, Tu RY, Lo YT, Chang YH, et al. Clinical Utility of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome. Drug Des Devel Ther. 2022 Jan 10;16:143-54. doi: 10.2147/DDDT.S219433.
- Rush ET. Atypical presentation of mucopolysaccharidosis type IVA. Mol Genet Metab Rep. 2016 Jun 7;8:8-12. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.05.006. PMID: 27331011; PMCID: PMC4909711.
- Ferreira JMD, Magalhães-Silva KA, Ventureli KA, Goulart LS, Rodrigues MT, Carneiro ZA, et al. Síndrome de Morquio A: diagnóstico diferencial na baixa estatura desproporcionada na infância. Resid Pediatr. 2022;12(1):1-6. DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n1-275.

DECLARAÇÕES

Agradecimentos

Agradecimento especial à empresa Biomarin Brasil Farmacêutica pela disponibilização do kit para realização do painel de displasias esqueléticas. A ação possibilitou a investigação do diagnóstico e o melhor seguimento da paciente.

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção, investigação, metodologia, coleta de dados, tratamento e análise de dados, redação, revisão e aprovação da versão final deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, sob o número CAAE 75916523.2.0000.5071 e parecer 135104/2023.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

Rua Laurentino Proença Filho, 400, apto. 303 Jardim da Penha, Vitória/ES, Brasil. CEP: 29060-440.