

## Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength

*Mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy): avaliação da  
mobilidade articular e das forças de garra e de pinça*

Antonio Cardoso-Santos<sup>1</sup>, Ana C. M. M. Azevedo<sup>2</sup>, Simone Fagondes<sup>2</sup>, Maira G. Burin<sup>2</sup>,  
Roberto Giugliani<sup>3</sup>, Ida V. D. Schwartz<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Descrever o perfil de mobilidade articular e das forças de garra e de pinça de indivíduos com MPS VI, além de sua correlação com a excreção urinária de glicosaminoglicanos, atividade da ARSB e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos.

**Métodos:** Estudo observacional de 28 pacientes com MPS VI, não submetidos a tratamento específico. Todos os pacientes foram avaliados em relação à amplitude da mobilidade articular, forças de garra e de pinça, excreção urinária de glicosaminoglicanos, atividade da ARSB e teste de caminhada de 6 minutos.

**Resultados:** Demonstrou-se maior comprometimento de flexão de ombro, sem correlação com a idade, e da extensão de joelho e flexão de cotovelo, estas últimas correlacionadas negativamente com a idade. A força de garra mostrou-se comprometida em todos os pacientes, e a força de pinça apresentou correlação positiva com idade.

**Conclusões:** A restrição da flexão de ombro, sem correlação com a idade, sugere que este achado esteja presente precocemente na MPS VI e se constitua em sinal clínico importante para suspeita diagnóstica desta doença. A amplitude da extensão de joelho e da flexão de cotovelo, por sua vez, por apresentarem correlação negativa com a idade, são possíveis marcadores da evolução da doença. Estudos adicionais são necessários para confirmação dessas hipóteses.

*J Pediatr (Rio J). 2008;84(2):130-135: Mucopolissacaridose tipo VI, mobilidade articular, força muscular.*

### Abstract

**Objective:** To describe the profile of joint mobility and grip and pinch strength of MPS VI patients and to correlate this with urinary excretion of glycosaminoglycans (GAGs), ARSB activity, and the distance covered in a 6-minute walking test (6MWT).

**Methods:** This was an observational study of 28 patients with MPS VI, who had not undergone specific treatment. All patients were assessed for amplitude of joint mobility (shoulder, elbow, and knee), grip and pinch strength and urinary GAG excretion and also performed the 6MWT.

**Results:** Shoulder flexion exhibited the greatest limitation, with no correlation with age, followed by knee extension and elbow flexion, both of which were correlated inversely with age. Hand grip strength was compromised in all patients, and pinch strength exhibited a positive correlation with age.

**Conclusions:** The fact that restricted shoulder flexion was not correlated with age suggests that this finding is present early on in MPS VI and that it constitutes an important clinical sign that should arouse diagnostic suspicion of this disease. The amplitude of knee extension and elbow flexion, in turn, are possible markers of disease progression since they have a negative correlation with age. Further studies are needed to confirm these hypotheses.

*J Pediatr (Rio J). 2008;84(2):130-135: Mucopolysaccharidosis type VI, joint mobility, muscle strength.*

### Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças lisossômicas causadas pela deficiência de uma das enzi-

mas envolvidas no catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG), macromoléculas presentes no meio extracelular e na membrana celular, e cuja incidência global está estimada em

1. Professor assistente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

2. Doutora.

3. Doutor. Professor titular, Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, RS.

4. Doutora. Professora adjunta, Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Apoio financeiro: BioMarin Pharm. Inc, CNPq e Rede MPS Brasil.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagondes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(2):130-135.

Artigo submetido em 16.07.07, aceito em 17.10.07.

doi:10.2223/JPED.1743

**Tabela 1** - Classificação das mucopolissacaridoses<sup>2</sup>

Tipo	Epônimo	Deficiência enzimática	Glicosaminoglicanos excretados na urina	Padrão de herança
MPS I	Hurler Hurler/Scheie Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	ds/hs	AR
MPS II	Hunter	Iduronato sulfatase	ds/hs	LXR
MPS III	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D	Heparano-N-sulfatase $\alpha$ -N-acetil-glucosaminidase Acetil-coa- $\alpha$ -glucosaminidase Acetiltransferase N-acetil-glucosamina-6-sulfatase	hs	AR
MPS IV	Morquio A Morquio B	Galactose 6-sulfatase $\beta$ -galactosidase	qs/condroitina 6-sulfato qs	AR AR
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-acetil-galactosamina 4-sulfatase	ds	AR
MPS VII	Sly	$\beta$ -Glicuronidase	ds/hs/condroitina 4-,6-sulfato	AR
MPS IX*	Natowicz	Hialuronidase	Ácido hialurônico	AR

AR = autossômico recessivo; ds = dermatan-sulfato; hs = heparan-sulfato; LXR = ligado ao X recessivo; MPS = mucopolissacaridoses; qs = queratan-sulfato.

\* Apenas um paciente descrito na literatura.

1,3-4,5:100.000 nascimentos<sup>1-3</sup>. Este grupo de doenças é classificado de acordo com a enzima que se encontra deficiente (Tabela 1). Embora exista uma grande heterogeneidade fenotípica associada a cada tipo de MPS, o mais freqüente é que o início da sintomatologia se dê na infância<sup>2</sup> e que os pacientes apresentem organomegalias, envolvimento cardíaco, respiratório, ocular, ósseo e articular (o envolvimento neurológico é variável). Estudos realizados em amostras de pacientes brasileiros sugerem a ocorrência tanto de subdiagnóstico quanto de uma média mais elevada de idade ao diagnóstico destes pacientes, o que prejudica o acesso precoce das famílias ao aconselhamento genético e ao tratamento específico<sup>4-6</sup>.

A MPS tipo VI (MPS VI), descrita pela primeira vez em 1963, é um tipo de MPS clinicamente semelhante à MPS tipo I, mas com inteligência preservada e excreção urinária aumentada do GAG dermatan-sulfato (DS) (Tabela 1)<sup>2,7</sup>. É uma doença autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da hidrolase lisossômica N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, ou arilsulfatase B (ARSB), codificada pelo gene ARSB, que está localizado no cromossomo 5q13-14<sup>5</sup>. A MPS VI parece ser um dos tipos mais raros de MPS<sup>1,3</sup>, mas, no Brasil, a situação é diferente, pois este é um dos tipos mais freqüentemente diagnosticados<sup>8,9</sup>. Ainda não são conhecidas as razões deste achado. Os indivíduos com MPS VI usualmente são normais ao nascimento, mas eventualmente podem apresentar características como dolicocefalia, fronte ampla e alterações em coluna. Com a evolução da doença e dependendo da gravidade do caso, apresentarão alterações em vários

órgãos e tecidos, que podem incluir: face infiltrada, hepatoesplenomegalia, retardo de crescimento, contraturas articulares, alterações cardiovasculares, alterações oculares (opacificação de córnea, glaucoma e papiledema com atrofia óptica), alterações neurológicas (hidrocefalia e compressão medular, sendo que a ocorrência de retardo mental não é freqüente), síndrome da apnéia obstrutiva do sono, hérnias umbilicais e inguinais<sup>2</sup>. As manifestações osteoarticulares, objeto deste estudo, são geralmente secundárias ao envolvimento metafisário e ao espessamento e fibrose da cápsula articular<sup>10</sup>. São alterações progressivas que tornam os movimentos limitados<sup>7</sup>, sendo que, em algumas articulações, especialmente joelhos, quadris e cotovelos, já existe comprometimento desde os primeiros anos de vida<sup>2,7</sup>. Contraturas flexionais nos dedos das mãos fazem com que esta fique com aspecto de garra<sup>2</sup> (Figura 1). A ocorrência da síndrome do túnel do carpo, em razão da compressão do nervo mediano na região do punho pelo depósito de GAG e/ou das contraturas de Dupuytren, afeta os movimentos das mãos, incluindo a capacidade de segurar objetos e de realizar a pinça<sup>7</sup>. Essas alterações em conjunto contribuem para uma deficiência importante de atos simples, necessários à vida diária, como alimentar-se, vestir-se, realizar a higiene pessoal, e também da vida prática, como abrir portas, atender telefone, pegar ônibus, etc. Em relação ao tratamento, o transplante de células hematopoiéticas (TCH) é um recurso cujo risco/benefício não está bem estabelecido. A terapia de reposição enzimática (TRE) mostra-se como um potencial recurso nas MPS, com resultados animadores, mas o seguimento a longo prazo ainda é necessário<sup>11-14</sup>.



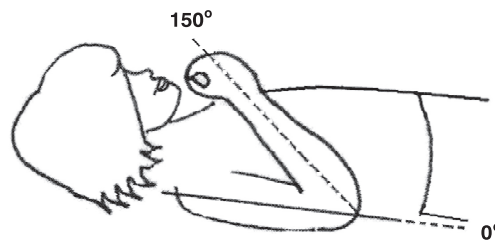
**Figura 1** - Radiografia da mão de um paciente de 14 anos com mucopolissacaridose tipo VI, mostrando as alterações tipicamente encontradas nestes pacientes (mãos em garra, encurtamento de metacarpos e falanges, afilamento da porção proximal dos metacarpos e aumento da angulação do rádio distal em relação à ulna)

O objetivo principal deste estudo foi descrever o perfil de mobilidade articular a partir da avaliação de articulações específicas (ombros, cotovelos e joelhos), bem como avaliar as forças de garra e de pinça dígito-digital e dígito-lateral de um grupo de indivíduos com MPS VI não tratados previamente com TRE ou TCH. Os objetivos secundários foram avaliar a correlação entre as medidas de mobilidade articular, força de garra e pinça com a idade, a excreção urinária de GAG, a atividade da ARSB e o desempenho em teste de caminhada de 6 minutos (TC6M).

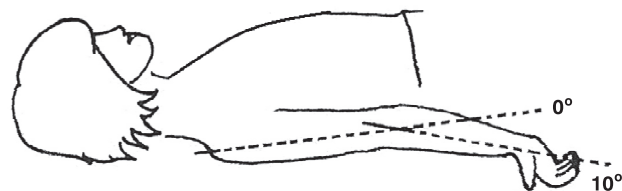
**Métodos**

Este estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e seguiu todas as normas de pesquisa clínica, incluindo a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido. Para fazer parte do estudo, o paciente tinha que ter o diagnóstico de MPS VI confirmado pela atividade deficiente de ARSB em leucócitos ou fibroblastos (com pelo menos outra sulfatase normal, para excluir deficiência múltipla de sulfatases) e não ter sido submetido a TCH ou TRE.

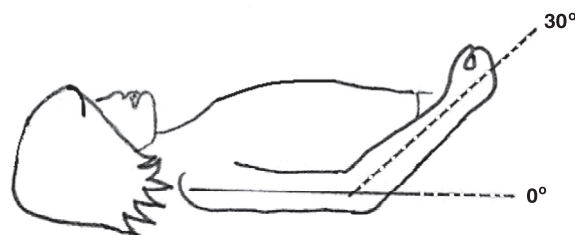
A amostra estudada foi oriunda do ambulatório de MPS do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto



Flexão normal do cotovelo de 0° a 150°.



Extensão de cotovelo normal não ultrapassa a posição 0°. Na figura demonstra-se a ocorrência de hipertensão.



Quando o paciente não consegue atingir a posição 0° considera-se uma extensão negativa (no caso, -30°).

**Figura 2** - Avaliação da mobilidade articular – cotovelo

Alegre (SGM-HCPA), centro de referência internacional para o diagnóstico e tratamento das MPS. Todas as avaliações previstas foram realizadas na mesma visita, sendo que a avaliação fisiatra (mobilidade articular, força de garra e de pinça) foi realizada sempre pelo mesmo examinador (ACS), médico fisiatra com ampla experiência em MPS.

**Avaliação da mobilidade articular (AMA)**

A avaliação da capacidade passiva de mobilidade das articulações foi medida por técnica padronizada<sup>15,16</sup>, através da flexão e extensão dos ombros, cotovelos (Figura 2) e joelhos, utilizando goniômetro. Foram realizadas três medidas consecutivas em cada articulação, sendo considerada como resultado final a média dos valores encontrados. Os lados esquerdo e direito foram comparados em relação ao valor encontrado (teste t de Student para amostras pareadas) e, quando não havia diferença entre os mesmos, era considerada a média entre ambos.

**Tabela 2** - Mobilidade articular (passiva) da amostra estudada (n = 26/28)

	Ombro*	Cotovelo*	Joelho*
Extensão (°) <sup>†</sup>	$\bar{X}$ = 53,5 (normal: 60) Amplitude = 39 a 63 DP = ±5,7	$\bar{X}$ = -23,1 (normal: 0) Amplitude = -50 a 20 DP = ±13,2	$\bar{X}$ = -29,2 (normal: 0) Amplitude = -55,0 a 17,5 DP = ±14,2
Flexão (°) <sup>†</sup>	$\bar{X}$ = 80,7 (normal: 180) Amplitude = 54 a 136 DP = ±17,4	$\bar{X}$ = 126,7 (normal: 150) Amplitude = 100,0 a 146,5 DP = ±11,1	$\bar{X}$ = 121,8 (normal: 135) Amplitude = 102,5 a 135,5 DP = ±9,2

\* Para cada articulação, foram realizadas três medições e considerada a média como resultado final. Não houve diferença entre os lados esquerdo e direito, sendo relatada a média entre ambos.

<sup>†</sup> Os valores de normalidade estão de acordo com Academia Americana de Cirurgiões Ortopédicos<sup>20</sup>.

### **Avaliação da força de pinça (preensão dígito-digital e dígito-lateral)**

Utilizou-se dinamômetro de pinçar B&L Mechanical em libras, para a avaliação da força de pinça do primeiro e segundo dedos (preensão dígito-digital e dígito-lateral). Para realização desta medida, o cotovelo deveria estar posicionado a 90°, e o antebraço e pulso em posição neutra. Três medidas de cada força de pinça foram realizadas, sendo considerada a média como resultado final. Os lados esquerdo e direito foram comparados em relação ao valor encontrado (teste *t* de Student para amostras pareadas) e, quando não havia diferença entre os mesmos, era considerada a média entre ambos.

### **Avaliação da força de garra (preensão manual)**

Um dinamômetro manual hidráulico da marca Jamar foi utilizado neste estudo para medir a força de agarrar das mãos, conforme técnica padronizada. Três medidas foram obtidas para cada mão, com 20 segundos de descanso, sendo considerada como resultado final a média dos valores encontrados. Os lados esquerdo e direito foram comparados em relação ao valor encontrado (teste *t* de Student para amostras pareadas) e, quando não havia diferença entre os mesmos, era considerada a média entre ambos.

### **Dosagem urinária de GAG**

Realizada em amostra de urina ocasional segundo Jong et al.<sup>17</sup>.

### **Medida da atividade da arilsulfatase B em leucócitos**

Realizada de acordo com Kresse et al.<sup>18</sup>.

### **Teste de caminhada de 6 minutos**

Realizado de acordo com a American Thoracic Society<sup>19</sup>. Dois testes foram realizados em dias diferentes, e a média de ambos foi considerada para análise.

## **Resultados**

Vinte e oito pacientes foram incluídos no estudo (15 homens e 13 mulheres). Nenhum dos pacientes referiu ter sido submetido, durante o ano anterior ao estudo, a terapia de reabilitação de forma regular (pelo menos uma sessão

semanal). A média da idade no momento da avaliação foi de 8,1 anos (DP = 2,9 anos; amplitude = 4-15,5 anos). Como esperado, todos os pacientes apresentaram atividade reduzida da ARSB em leucócitos ( $\bar{X}$  = 5,4 nanomol/hora/mg prot; DP = 3; amplitude = 0-13; valores normais = 72-176) e níveis elevados de excreção urinária de GAG ( $\bar{X}$  = 43,1 mg/mmol creat; DP = 14,6; amplitude = 17-78; valores normais < 12 se idade inferior a 9 anos, < 7 se idade entre 9-19 anos). A média da distância percorrida do TC6M foi de 258,5 m (DP = 78; amplitude = 82-420). Não foi encontrada correlação significativa entre atividade da ARSB, dosagem de GAG e distância percorrida no TC6M.

Em dois pacientes, não foi possível, por falta de colaboração dos mesmos, a realização das medidas de força e AMA. A análise da AMA mostrou, em ordem decrescente de gravidade, comprometimento maior de flexão de ombro, extensão de joelho, flexão de cotovelo, extensão de cotovelo, extensão de ombro e flexão de joelho (Tabela 2). Foi encontrada correlação negativa entre idade e grau de flexão de cotovelo ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,026$ ), idade e grau de extensão do joelho ( $r = -0,56$ ,  $p = 0,003$ ) e correlação positiva de flexão de ombro e distância percorrida no TC6M ( $r = 0,49$  e  $p = 0,01$ ).

A força de garra foi igual a 0 em 23/26 pacientes avaliados, pois a força e/ou falta de mobilidade articular não foram suficientes para acionar o dinamômetro. Os três pacientes que conseguiram acionar o aparelho mostraram valores bem abaixo do normal (média de 0,1 libras). Os valores médios normais estão entre 28,6 (idade de 6-7 anos) e 64,4 libras (idade 14-15 anos)<sup>21</sup>.

A força de pinça dígito-digital e dígito-lateral apresentou, respectivamente, média de 2,7 (DP = 0,9; amplitude = 1,4-5,0) e 3,5 libras (DP = 1,2; amplitude = 1,7-5,7 libras). Foi encontrada correlação positiva entre idade e força de preensão dígito-digital ( $r = 0,448$ ,  $p = 0,022$ ), e entre idade e força de preensão dígito-lateral ( $r = 0,593$  e  $p = 0,001$ ).

Foi calculada a razão da perda de força de pinça da amostra, sendo obtida uma média de 35,5% (DP: 11,6 com amplitude entre 35,8 e 79,8%) na força de preensão dígito-digital e de 27% (DP: 8,1 com amplitude entre 57,1 e 85,7%); não

houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos feminino e masculino, considerando perda de força de pinça dígito-digital ( $p = 0,4$ ) e dígito-lateral ( $p = 0,3$ ). A correlação dessa razão da força de pinça dígito-digital e dígito-lateral e os níveis urinários de GAG, atividade da ARSB e desempenho no TC6M não foi significativa.

Não foi encontrada correlação entre as AMA das articulações avaliadas, nem entre estas e as medidas de força de garra e de pinça, e nem entre as AMA, força de garra e pinça com a excreção urinária de GAG, ARSB e desempenho no TC6M.

## Discussão

Os estudos sobre o perfil de mobilidade e força em pacientes com MPS VI e nas MPS em geral são escassos e utilizam estas variáveis como desfechos de tratamentos (TRE ou TCH)<sup>11,13,14,22-24</sup>. Assim, as informações produzidas neste estudo são relevantes, especialmente para estudos futuros que visem avaliar o impacto dos tratamentos específico para MPS VI em relação ao sistema osteoarticular.

A flexão de ombro mostrou-se como o movimento mais comprometido na MPS VI, mas não houve correlação com a idade. Este achado pode ser secundário à presença, nestes pacientes, de limitação grave de flexão de ombro desde os primeiros anos de vida. Desta forma, o comprometimento desta articulação constituir-se-ia em sinal clínico importante para a suspeita diagnóstica de MPS VI, mas não em marcador de evolução de doença. Já as medidas de extensão de Joelho e flexão de cotovelo mostraram correlação negativa com a idade (as AMA dessas articulações mostravam pior mobilidade em pacientes mais velhos), sendo possíveis marcadores da evolução da MPS VI. É importante frisar que o comprometimento destas três articulações prejudica a realização de atividades de vida diária, tais como escovar dentes e cabelo, alimentar-se e o próprio deambular.

A correlação positiva entre grau de flexão de ombro e distância percorrida no TC6M pode ser explicada pelos movimentos associados (balanceio) de membros superiores durante o ato de caminhar. Portanto, pacientes que caminham mais teriam menor comprometimento de flexão de ombro.

O fato da força de garra ser igual a 0 em 23/26 pacientes reflete o grande comprometimento da flexão de dedos associado à MPS VI. Entretanto, uma outra explicação seria a inadequação do dinamômetro utilizado, que não permitia medir pequenos deslocamentos de flexão de dedos. Já o comprometimento da mobilidade articular de dedos não impediu as atividades de pinça, tanto dígito-digital quanto dígito-lateral, apesar da grande deficiência de força e mobilidade, havendo correlação positiva entre idade e força de pinça dígito-digital e dígito-lateral (a força aumentava em pacientes mais velhos, mesmo estando bem abaixo dos valores normais). Portanto, este pode ser um desfecho possível de ser avaliado em pesquisas futuras.

Acreditamos que estudos que tenham por objetivo delinear a história natural das MPS e que utilizem métodos de fácil

obtenção, reprodutíveis e sensíveis, como os utilizados no presente estudo, devam continuar a ser desenvolvidos. Somente assim serão estabelecidos melhores marcadores, tanto da evolução destas doenças quanto de monitorização dos efeitos de terapias medicamentosa ou de reabilitação.

## Agradecimentos

Agradecemos à BioMarin Pharm. Inc, ao CNPq e à Rede MPS Brasil pelo apoio ao projeto.

## Referências

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. [Prevalence of lysosomal storage disorders](#). JAMA. 1999;281:249-54.
2. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet A, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler K, et al., editors. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
3. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. [The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands](#). Hum Genet. 1999;105:151-6.
4. Pinto LL, Schwartz IV, Puga AC, Vieira TA, Munoz MV, Giugliani R. [Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II](#). J Pediatr (Rio J). 2006;82:273-8.
5. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. [Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI](#). Clin Genet. 2004; 66:208-13.
6. Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D, et al. [A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II](#). Acta Paediatr Suppl. 2007; 96:63-70.
7. Nyhan W, Ozand P. Maratoux-Lamy disease Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI) / N-Acetylgalactosamine-4-sulfatase deficiency. In: Nyhan W, Ozand P, editors. Atlas of metabolic diseases. London: Chapman & Hall; 1998. p. 477-81.
8. Azevedo AC Estudo clínico e bioquímico de 28 pacientes com mucopolissacaridose tipo VI [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
9. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. [Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism](#). Eur J Pediatr. 1997; 156:650-4.
10. Schwartz I, Matte U, Leistner S, Giugliani R. Mucopolissacaridoses. In: Carakushanski G, editor. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 180-4.
11. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. [Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI \(Maroteaux-Lamy syndrome\): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase](#). Pediatrics. 2005;115:e681-9.

12. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. [Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase \(recombinant human arylsulfatase B or rHASB\) and follow-on, open-label extension study.](#) J Pediatr. 2006;148:533-9.
13. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, et al. [A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years.](#) Mol Genet Metab. 2007; 90:171-80.
14. Cox-Brinkman J, Smeulders MJ, Hollak CE, Wijburg FA. [Restricted upper extremity range of motion in mucopolysaccharidosis type I: no response to one year of enzyme replacement therapy.](#) J Inheret Metab Dis. 2007; 30:47-50.
15. Gajdosik RL, Bohannon RW. [Clinical measurement of range of motion. Review of goniometry emphasizing reliability and validity.](#) Phys Ther. 1987;67:1867-72.
16. Riddle DL, Rothstein JM, Lamb RL. [Goniometric reliability in a clinical setting. Shoulder measurements.](#) Phys Ther. 1987; 67:668-73.
17. de Jong JG, Wevers RA, Liebrand-van Sambeek R. [Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue.](#) Clin Chem. 1992;38:803-7.
18. Kresse H, von Figura K, Klein U, Glossl J, Paschke E, Pohlmann R. [Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders.](#) Methods Enzymol. 1982;83:559-72.
19. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. [ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.](#) Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166:111-7.
20. Delisa JA. Medicina de reabilitação: princípios e práticas. São Paulo: Manole; 1992.
21. Mathiowetz V, Wiemer DM, Federman SM. [Grip and pinch strength: norms for 6- to 19-year-olds.](#) Am J Occup Ther. 1986; 40:705-11.
22. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. [Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation.](#) J Pediatr Orthop. 2004;24:97-101.
23. Tokic V, Barisic I, Huzjak N, Petkovic G, Fumic K, Paschke E. [Enzyme replacement therapy in two patients with an advanced severe \(Hurler\) phenotype of mucopolysaccharidosis I.](#) Eur J Pediatr. 2007;166:727-32.
24. Lee V, Li CK, Shing MM, Chik KW, Lam CW, Tsang KS, et al. [Umbilical cord blood transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome \(mucopolysaccharidosis type VI\).](#) Bone Marrow Transplant. 2000;26:455-8.

## Correspondência:

Antonio Cardoso-Santos  
Rua Schneider, 797  
CEP 91787-190 – Porto Alegre, RS  
Tel.: (51) 3264.2721  
E-mail: acsantos@hcpa.ufrgs.br