

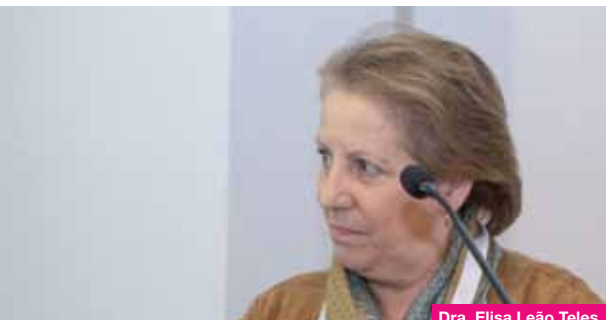
Reunião-satélite do XIII Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas

# DOENÇA NEUROLÓGICA NAS MUCOPOLISSACARIDOSES (MPS)



Évora acolheu, de 16 a 18 de Março de 2017, o XIII Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas. O congresso incluiu uma reunião-satélite, apoiada pela BioMarin, dedicada à patologia neurológica nas MPS. A reunião contou com a participação de mais de 80 profissionais de diferentes especialidades e de diversos países, incluindo Estados Unidos da América, Argentina, Reino Unido, Espanha e Portugal. Ao longo da manhã foram abordadas as mais recentes conclusões sobre a função neurológica em doentes com MPS, as terapias disponíveis e em desenvolvimento e foram partilhados casos clínicos, procurando compreender o impacto destas doenças ao nível do sistema nervoso central e défices neurocognitivos associados e determinar as melhores práticas clínicas.

A iniciativa, que contou com a presença da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Isabel Tavares de Almeida, presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas, foi presidida pela Dr.<sup>a</sup> Elisa Leão Teles, médica pediatra especialista em doenças hereditárias do metabolismo no Hospital de São João e investigadora principal em diferentes ensaios clínicos em doentes com MPS, e o Dr. Paul Harmatz, médico gastroenterologista e Diretor do Centro de Investigação Clínica do Hospital Pediátrico de Oakland, EUA.



Dra. Elisa Leão Teles

Na sua intervenção inicial, a **Dr.<sup>a</sup> Elisa Leão Teles** destacou que “estamos perante uma visão diferente das MPS, no sentido em que caminhamos para uma maior integração dos diferentes problemas que afetam estes doentes. É fundamental alertar para a necessidade de uma equipa multidisciplinar, onde o trabalho conjunto de médicos neurologistas e de especialistas em neurodesenvolvimento é crucial para a avaliação adequada dos casos de MPS.” Alterações de comportamento, problemas respiratórios e de deglutição “registam-se com frequência e constituem sinais e sintomas destas doenças para os quais é urgente alterar”. Estes sinais acompanham outros “mais evidentes nas MPS: alterações musculo-esqueléticas, as organomegalias, o declínio do domínio cognitivo, entre outros”.



Dr. Paul Harmatz

O **Dr. Paul Harmatz** acentuou a positiva evolução que temos assistido no âmbito da investigação e desenvolvimento de novas terapêuticas: “Os tratamentos atualmente disponíveis são sistémicos e não orientados especificamente à doença neurodegenerativa associada. Neste momento, a investigação está a evoluir e a mudar o seu foco. Os ensaios clínicos em curso tentam dirigir o tratamento também ao sistema nervoso central, com resultados avaliáveis através de testes neuropsiquiátricos e psicológicos e de uma combinação de análises de biomarcadores e do fluido cerebrospinal”. Os estudos clínicos mencionados ensaiam novos métodos de distribuição do tratamento, que “incluem a injeção direta de enzimas no fluido cerebrospinal, a transferência de enzimas que atravessem a barreira hematoencefálica, terapias genéticas e até a utilização de pequenas moléculas anti-inflamatórias nano-transportadoras”, avança o mesmo especialista.

Depois da comunicação do **Dr. João Durães**, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, subordinada ao tema da Função Neurológica em doentes de MPS, o **Dr. Julian Raiman**, do Hospital Pediátrico de Birmingham, em Inglaterra, abordou os Aspectos Comportamentais e de Desenvolvimento e o Envolvimento Cerebral no âmbito neurológico das MPS. Segundo o especialista, que abordou particularmente as MPS I, II e III, “temos cada vez mais informação sobre a função neurocognitiva nestes doentes, mas ainda há diferenças entre o processo de desenvolvimento de cada tipo que não são claras”. De acordo com os dados apresentados pelo orador, o atraso no desenvolvimento em doentes com MPS I, acontece ao fim do primeiro ano de vida e, na MPS III, ao fim do terceiro.



Dr. João Durães

Numa situação normal, as enzimas do lisosoma degradam estas macromoléculas em componentes mais pequenos, permitindo a sua assimilação pelo organismo. Quando este processo falha, os GAG's acumulam-se nos lisosomas, levando a um funcionamento anormal da célula e conduzindo às manifestações da doença de forma multissistémica. Para o diagnóstico das MPS, pode avaliar-se a atividade enzimática numa gota de sangue seco, determinando o tipo de MPS, consoante a falha enzimática associada. A acumulação dos GAG's faz-se em quase todas as células, afectando a nível do fígado, rins, pulmões, baço, coração, sistema músculo-esquelético e também no Sistema Nervoso Central, observando-se deformações esqueléticas, alterações nos órgãos e tecidos e lesões secundárias graves, que variam consoante o tipo de MPS.



Dr. Julian Raiman

## O que são as Mucopolissacaridoses (MPS)?

As MPS são um conjunto de patologias do grupo das doenças de sobrecarga lisossomal e são hereditárias, multissistémicas, graves e progressivas. Cada uma destas patologias surge devido a uma deficiência enzimática herdada, afetando a degradação de hidratos de carbono complexos, os mucopolissacarídeos ou glicosaminoglicanos (GAG's).

A segunda parte da reunião-satélite contou com a apresentação do **Dr. Hernán Amantino**, do Hospital Universitario Austral de Buenos Aires, que abordou a terapêutica à sintomatologia em MPS, partilhando um conjunto de casos clínicos. Para o especialista, “as complicações neurológicas em MPS são difíceis de controlar e de explicar”, sendo importante garantir que a “doença intercorrente não está a exacerbar o problema comportamental do doente”. A avaliação regular é essencial para a otimização dos resultados do tratamento, sendo necessário um exaustivo e periódico exame neurológico e uma atenção constante a novos sintomas, como a perda de capacidades e de força e alterações comportamentais inesperadas. O tratamento de distúrbios comportamentais exige, ainda, um conjunto de precauções no que diz respeito à utilização de medicação psiquiátrica, salientando que “existe ainda falta de evidência, sendo o seu uso empírico e adaptado a cada caso”. Sobre as perturbações no sono, observadas em mais de 80% de doentes com MPS III, apenas o tratamento com melatonina registou dois casos de resposta positiva. A problemática da avaliação invasiva nas MPS foi igualmente abordada pelo especialista, salientando o risco de anestesia nestes doentes.

O **Dr. Jordi Muchart**, Do Hospital San Joan de Déu, Barcelona falou sobre Neuroimagem e o **Dr. Josué Pereira** do Hospital de São João, Porto falou sobre Neurocirurgia.



Dr. Hernán Amantino



Dr. Jordi Muchart



Dr. Josué Pereira

## Os primeiros sintomas e a rápida progressão da patologia

As MPS são doenças heterogêneas e o aparecimento dos primeiros sintomas pode ocorrer de forma muito variável, raramente detectáveis nos primeiros meses de vida, contudo, surgem e agravam-se à medida que a doença progride, comprometendo a qualidade e a esperança de vida dos doentes. De destacar que o aparecimento da síndrome do túnel cárpico na infância, défice cognitivo (em algumas MPS) e/ou compressão medular e/ou instabilidade ou subluxação atlanto-axial que são sinais de alerta e devem levar o especialista a suspeitar imediatamente de uma MPS. Os primeiros sintomas são comuns a outras doenças da infância e podem ser confundidores para uma suspeita de diagnóstico. No geral, nas formas graves de MPS, os primeiros sintomas podem manifestar-se antes de um ano de idade. O espectro fenotípico destas doenças é amplo, pelo que um médico deve fazer uma avaliação completa para suspeitar de uma MPS. Uma vez que se tratam de doenças de sobrecarga, o diagnóstico e tratamento precoces são cruciais para um melhor prognóstico e qualidade de vida dos doentes.

A esperança média de vida destes doentes diverge significativamente. As Síndromes de Sanfilippo e de Hunter são normalmente fatais na puberdade. Os doentes com formas graves de Maroteaux-Lamy não costumam atingir o início da idade adulta e a forma clássica de Morquio, por sua vez, é fatal entre os 20 e os 40 anos de idade. No entanto, os extremos são os doentes das Síndromes de Hurler e de Scheie, cuja mortalidade surge na infância (entre os 5 e os 10 anos) ou na idade adulta avançada (entre a 5ª e a 6ª décadas de vida), respectivamente.

**Tipo de Mucopolissacaridose/Síndrome Consoante a deficiência enzimática**

MPS I	Hurler/Scheie
MPS II	Hunter
MPS III	Sanfilippo (com sub-tipos A,B,C e D)
MPS IV	Morquio (com sub-tipos A e B)
MPS VI	Maroteaux-Lamy
MPS VII	Sly
MPS IX	Natowicz

**Terapia de substituição enzimática (ERT)**

Disponível
Disponível
Em ensaio clínico (A e B)
Disponível (para A)
Disponível
Em ensaio clínico
Não disponível

**Manifestações neurológicas**

**Nem todos os doentes com MPS apresentam todos estes sintomas, podendo-se registar quadros de diferente gravidade**

Comprometimento cognitivo / demência  
Problemas comportamentais / hiperatividade  
Instabilidade ou subluxação atlanto-axial  
Compressão da medula espinal  
Convulsões / epilepsia  
Perturbações do sono  
Problemas de alimentação / deglutição  
Hidrocefalia / macrocefalia  
Síndrome do túnel cárpico  
Atrofia do nervo ótico  
Ao longo da progressão da doença:  
Perda da audição  
Ansiedade  
Depressão

“Opções de tratamento para a afectação neurológica em doentes com MPS” foi o tema da comunicação da **Dr.ª Mireia del Toro**, neuropediatra do Hospital Vall d’Hebron de Barcelona, que abordou as diferentes técnicas para terapia de substituição enzimática (ERT). Enquanto que, pela administração intravenosa de uma enzima esta é absorvida pela maioria das células, não passa a barreira hematoencefálica, a ERT pode ser feita através da injeção direta no fluido cerebrospinal. Os dados apresentados pela especialista apontam para que a administração intratecal tenha alta difusão no cérebro, aumente a atividade enzimática e melhore a condição do doente através da redução do armazenamento de GAG’s em células perivasculares e neurónios. Tanto a administração intratecal como a administração intracerebroventricular de ERT são, em geral, bem toleradas. Apesar de não haver estudos comparativos em humanos, a injeção direta resulta na deteção sistemática da enzima após 24 a 36 horas.



A oradora falou, ainda, dos vários ensaios clínicos que decorrem na área das MPS, tendo referido o ensaio que a BioMarin tem atualmente a decorrer para tratamento de MPS IIIB e que consiste na administração intracerebroventricular da fusão da enzima NAGLU a um fator de crescimento (IGF2) semelhante à insulina e que potencia o impacto nos lisossomas.

A modificação enzimática através da desglicolização e o uso de nanoparticulas, que diminuem a imunogenicidade das proteínas e melhoram a sua estabilidade foram também abordadas pela especialista.

A **Dr.ª Luisa Diogo** do Hospital Pediátrico de Coimbra, apresentou uma série de casos de Sanfilippo e a **Dr.ª Maria José de Castro** Do CHUS em Santiago de Compostela, falou sobre a experiência deste Hospital com doentes Sanfilippo.



Dra. Maria José de Castro



Dra. Luisa Diogo



Dra. Mireia del Toro

# Paul Harmatz

“O principal desafio é o diagnóstico precoce”

**P:Quais as principais conclusões que realça no final deste simpósio?**

R: Nesta reunião conclui-se que o défice cognitivo e os problemas comportamentais são uma grande componente das MPS e que esta área não tem sido devidamente considerada nas abordagens terapêuticas até ao momento. Até agora, as terapêuticas incidiam no tratamento sistémico mas nunca actuando concretamente no Sistema Nervoso Central. Como tal, o objetivo principal é alterar o foco e a maioria dos ensaios clínicos em curso são direccionados, precisamente, para os distúrbios neurológicos.

Para avaliar os resultados destes ensaios serão necessários testes neuropsiquiátricos e psicológicos e de uma combinação de análises de biomarcadores e do fluido cerebrospinal. Estamos a experimentar diversos métodos de tratamento do cérebro, incluindo injeção direta de enzima através do fluido cerebrospinal, transferência de enzimas através da barreira hematoencefálica, terapias genéticas, nano-partículas, terapêuticas anti-inflamatórias, entre outras possibilidades. Há muitos estudos a decorrer atualmente.



**P: Como é que se está a desenvolver a abordagem ao doente? Qual é o grande desafio?**

R: Sendo as MPS um grupo de doenças hereditárias, com afectação multissistémica e progressivas, o diagnóstico precoce pode alterar a sua progressão. Esse é o nosso principal desafio. Dependendo do tipo de MPS, os doentes podem perder 10 a 15 pontos de QI por ano. Se só identificarmos o doente passado um ou dois anos, já se perderam 30 pontos de QI, o que dificulta observar os efeitos positivos das terapêuticas. Assim, iniciar rastreios em recém-nascidos, por exemplo, pode ser um caminho para se encurtar o período de identificação destes doentes.

**P: Os ensaios clínicos em curso são promissores?**

R: Os estudos desenvolvidos até ao momento são muito encorajadores e o que está em pipeline deve dar esperança à comunidade médica. Há uma quantidade vasta e diversificada de abordagens, como a injeção de enzimas no fluido cerebrospinal, no sangue ou através da barreira hematoencefálica, terapias genéticas e abordagens anti-inflamatórias. Quando se trabalha com uma doença que só está presente em 500 doentes vivos no mundo, o processo torna-se complicado e moroso.



PROJECTO  
**find**  
A IMPORTÂNCIA DE UM DIAGNÓSTICO

Caso detecte algum destes sinais de alerta para MPS, solicite um kit para:  
[projecto.find@gmail.com](mailto:projecto.find@gmail.com)



**SISTEMA NERVOSO**

(atraso psicomotor, deterioração cognitiva, alterações do comportamento)  
Síndrome do túnel cárpico na infância



**SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO**

(disostose múltipla, contracturas, síndrome do túnel cárpico, cifoescoliose)



**ORGANOMEGALIAS**



# Elisa Leão Teles

## “Portugal está na linha da frente no que diz respeito às MPS”

### **P: Que balanço faz dos trabalhos?**

R: Tivemos uma discussão muito interessante e rica e, o balanço deste simpósio é claramente positivo. Houve uma chamada de atenção para a necessidade fundamental de uma equipa multidisciplinar alargada que envolva diferentes especialidades médicas, como por exemplo neurologia e neurorradiologia, e especialistas ao nível de neurodesenvolvimento, que permita uma avaliação adequada do doente.

Debatemos, também, a integração das alterações que decorrem das novas propostas terapêuticas e o que para nós é fundamental neste momento, que é o conhecimento enorme que os ensaios clínicos em curso nos vão trazer. A partir daí, teremos realmente uma visão mais detalhada, que nos vai permitir uma avaliação e valorização de sinais até agora muitas vezes negligenciados. As alterações de comportamento, respiratórias e ao nível das capacidades psico-motoras não eram devidamente avaliadas, nem as queixas dos próprios pais eram valorizadas.

### **P: Do ponto de vista da sintomatologia, hoje em dia há sintomas que estão mais descritos?**

R: Sim, como as alterações cardiorrespiratórias, esqueléticas, as organomegalias, alterações graves ao nível cognitivo e, em determinados quadros, muitas outras alterações e sintomas que estão realmente presentes e têm sido negligenciados. No grande campo das alterações de comportamento, frequentemente negligenciadas, além de poderem estar associadas a muitas outras patologias, nomeadamente epilepsias e outros quadros que têm sido vistos como mais periféricos, como a hipoventilação, tem que se pensar que realmente há uma necessidade e um alerta para essas situações.

Por outro lado, foi reforçada a importância de uma equipa multidisciplinar, integrada e com diferentes especialistas, desde anestesia à neurofisiologia.

### **P: Quais as perspetivas para o futuro? Conseguimos retirar contributos que nos permitam definir um caminho?**

R: Antes de tudo, esperamos que os especialistas presentes nesta reunião tenham ficado sensibilizados para a necessidade de ter em conta e **valorizar devidamente todos os sinais de alerta**, pensando e olhando para o doente de outra forma. Devem estar atentos no que diz respeito à sintomatologia precoce que pode surgir e, depois sim, considerar a avaliação continuada e o apoio adequado a estes doentes, com as propostas das novas terapias.

Por outro lado, pelo que ouvimos nesta reunião, estão em estudo autênticas revoluções terapêuticas, mais avançadas do que as atuais possibilidades de transplantes e tratamentos enzimáticos. Começamos a falar de outras formas de administração: centrais, intraventriculares e outras; de possibilidades de privação de substrato e formas de utilização de mecanismos fisiopatológicos para se conseguir atravessar a barreira hematoencefálica.

### **P: Acredita que Portugal também tem uma palavra a dizer nesta área e que tem conhecimento para partilhar com todos estes especialistas, ou seja, também em Portugal temos boas práticas nesta matéria?**

R: Não tenho dúvida. Nós tivemos a possibilidade de estar integrados nestes grupos de trabalho desde 2002, tendo sido um dos cinco centros internacionais a participar em seis ensaios clínicos e, portanto, estamos na linha da frente nesta área. Hoje em dia, diferentes centros continuam a participar em ensaios e também em registos observacionais, assim como em reuniões internacionais onde temos sempre presença e a possibilidade de transmitir a todos os nossos colegas essa mesma experiência.

As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças multissistémicas e progressivas, cujo diagnóstico precoce pode alterar a evolução da doença. Se suspeitar, não hesite!

Solicite **GRATUITAMENTE** um **KIT de diagnóstico através do e-mail [projecto.find@gmail.com](mailto:projecto.find@gmail.com)**

fornecendo dados e morada para onde o kit deverá ser enviado.

Numa parceria, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) disponibiliza uma ferramenta que permite ao médico um fácil diagnóstico de uma MPS após os primeiros sintomas.



PROJECTO  
**find**  
A IMPORTÂNCIA DE UM DIAGNÓSTICO