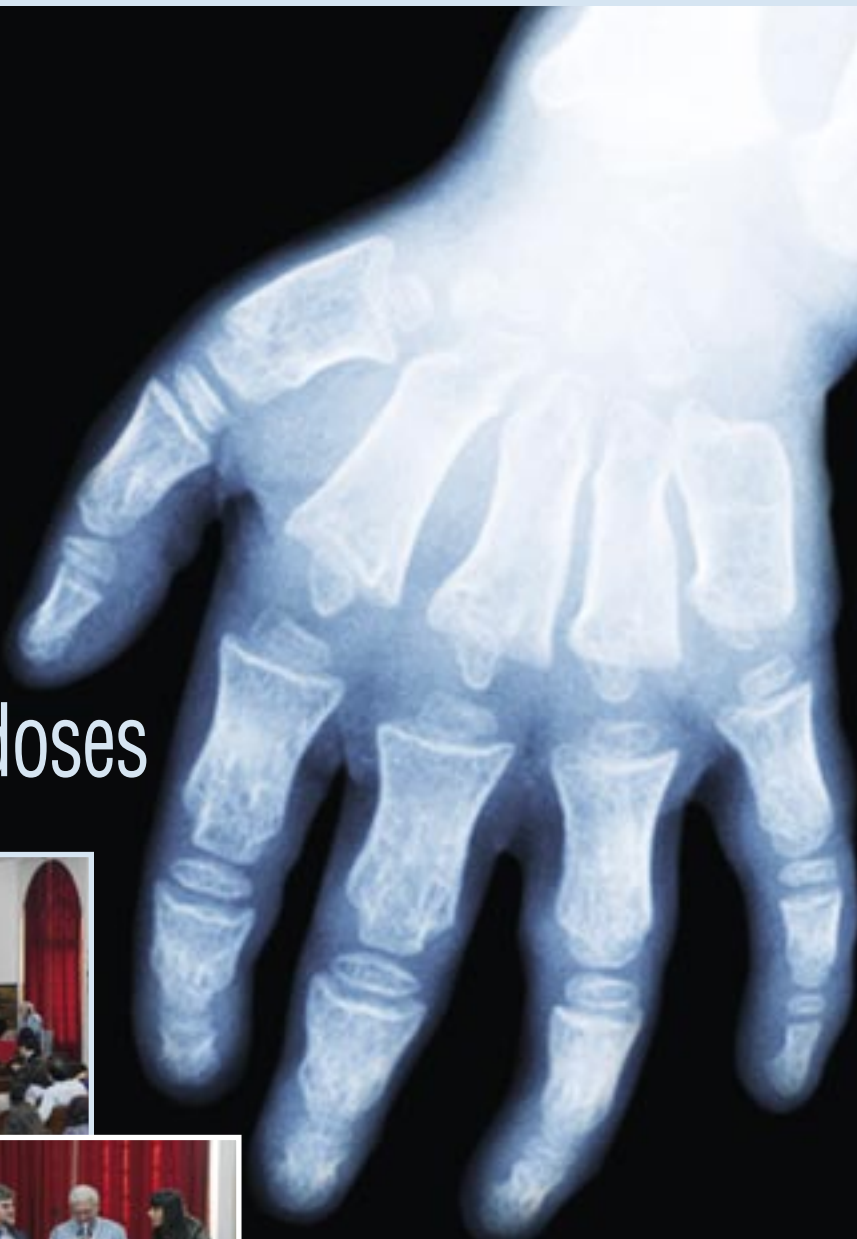


Doença Óssea em Doentes com Mucopolissacaridoses



No âmbito do VI Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas (SPDM), e com o apoio da BioMarin Europe Ltd, teve lugar a Reunião Satélite «Doença Óssea em Doentes com Mucopolissacaridoses», que decorreu a 31 de Outubro, nas Termas da Curia, e reuniu alguns dos grandes especialistas nacionais e mundiais nestas raras patologias. A sessão de boas-vindas foi conduzida pela Dr.^a Elisa Leão Teles, pediatra, coordenadora da Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital de S. João e presidente da SPDM, e pela Dr.^a Paula Garcia, pediatra da Unidade de Doenças Metabólicas do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico de Coimbra. Depois de agradecer o apoio da BioMarin à comissão organizadora e a presença de todos os palestrantes convidados, realçaram ser essencial a formação, o empenho, uma maior sensibilização e a discussão com peritos que nos tragam a sua visão de uma abordagem mais adequada e integrada da doença óssea em doentes com mucopolissacaridoses».

Tratar a Disostose Múltipla nas Mucopolissacaridoses

O PRIMEIRO PALESTRANTE FOI O Dr. Jorge Seabra, director do Serviço de Ortopedia do Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) e ex-presidente da Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. Na conferência intitulada «Introdução à Disostose Multiplex», o especialista começou por lembrar que «as mucopolissacaridoses (MPS) «são raras, com uma incidência estimada entre 1,5 a 4,5/100.000. Têm origem num défice enzimático nos lisosomas que leva à acumulação de glicosaminoglicanos (GAG), traduzindo-se em deformações esqueléticas, alterações de outros órgãos e tecidos e em lesões secundárias».

Em muitos casos, prosseguiu, «as novas terapias suspendem o agravamento da doença, embora não façam regressar as lesões do sistema nervoso central (SNC); aumentam a expectativa de vida e, sob o ponto de vista ósseo, criam novos desafios, proporcionando um maior intervencionismo ortopédico».

O ortopedista sublinhou a importância do diagnóstico precoce, para o qual podem contribuir a observação de «alterações esqueléticas e de possíveis lesões neurológicas, com atraso de desenvolvimento», e defendeu a abordagem multidisciplinar.

As disostoses múltiplas das MPS foram depois descritas pelo Dr. Pedro Sá Cardoso, ortopedista do HPC. O especialista indicou que os doentes apresentam «facies característico; baixa estatura à custa do tronco curto, sobretudo, na síndrome de Morquio; pescoço curto; hepatoesplenomegalia; cifose toracolombar; contracturas em flexo das articulações da anca e do joelho, mais frequentes na síndrome de Hurler; geno valgo progressivo e pé plano».

O crânio é normal no período neonatal, mas «as alterações decorrem do fecho prematuro das fontanelas, tornando-o alongado, no diâmetro antero-posterior, e achatado. A mandíbula é curta e larga. Na região cervical,

importa referir o estreitamento do *foramen magnum* e da zona cervical alta, C1 e C2; a instabilidade atlanto-axial e a hipoplasia odontóide», salientou o ortopedista, concluindo:

«São também características a bacia alargada, em leque; a coxa valga e o atraso na ossificação das epífises femorais superiores; nos ossos longos e mão, as diáfises curtas e corticais espessas; os metacarpos curtos, cónicos; o encurvamento radial de D5 e dedos curtos e grossos».



Dr. Sérgio Bernardo de Sousa

- MPS I – Síndrome de Hurler;
- MPS II – Síndrome de Hunter;
- MPS III – Síndrome de Sanfilippo;
- MPS IV – Síndrome de Morquio;
- MPS V – Síndrome de Scheie;
- MPS VI – Síndrome de Maroteaux-Lamy;
- MPS VII – Síndrome de Sly.

Tipologia das Mucopolissacaridoses (MPS)



Dr. Jorge Seabra



Dr. Pedro Sá Cardoso

Fisiopatologia Osteoarticular nas MPS

Coube ao Dr. Sérgio Bernardo de Sousa, geneticista do Serviço de Genética Médica do HPC, abordar a fisiopatologia osteoarticular nas MPS. De acordo com o especialista, «ao nível esquelético, a acumulação de GAG nos lisosomas leva a que estes percam as suas funções e ao espessamento de tendões, cápsulas articulares, ligamentos, membranas aponeuróticas, etc. – induzindo uma cascata de efeitos secundários, nomeadamente, a libertação de citoquinas inflamatórias e a produção de metaloproteinases (MMP). Esta importante componente inflamatória das MPS conduz à

apoptose de condrócitos, à proliferação da sinovial e à destruição da matriz óssea e cartilágnea. São estes os fenómenos que ocorrem no esqueleto destes doentes».

Compreender a fisiopatologia osteoarticular das MPS «é essencial para o desenvolvimento de tratamentos específicos, como se tem vindo a verificar, nos últimos anos, com a terapêutica de substituição enzimática (TSE).

Por sua vez, a resposta à terapêutica permite conhecer melhor a fisiopatologia das MPS e este ciclo vai, com certeza, trazer frutos para a qualidade de vida dos doentes», antecipou o Dr. Sérgio Bernardo de Sousa.

A importante componente inflamatória das MPS conduz à apoptose de condrócitos, à proliferação da sinovial e à destruição da matriz óssea e cartilágnea.

Assim, concluiu o geneticista, «os progressivos novos conhecimentos dos mecanismos moleculares da doença óssea e articular das MPS possibilitam otimizar e individualizar as terapêuticas, dirigindo-as a alvos moleculares específicos. Por outro lado, a determinação dos biomarcadores das MPS permite uma melhor monitorização da progressão da doença, avaliar a resposta às terapêuticas e estudar o caso individual de cada doente. Tudo isto será muito útil na abordagem das MPS, mas também de outras doenças que partilham da mesma fisiopatologia ao nível

articular – como a artrite reumatóide, o lúpus e outras doenças auto-imunes mediadas pela acumulação de GAG».

Avaliação da Gravidade da Doença Óssea nas MPS

O Prof. Doutor Michael Beck, especialista internacionalmente reconhecido, director do Departamento de Doenças Lisosomais de Sobrecarga (DLS) da *Villa Metabolica*, no Hospital Pediátrico da Universidade de Mainz, na Alemanha, teve a cargo uma apresentação sobre sistemas de avaliação da gravidade da doença óssea nas MPS. Estes devem ter como principais requisitos funcionais a capacidade de «quantificar a morbilidade provocada pela doença num determinado momento temporal; prever o curso de uma doença; reflectir as mudanças na gravidade da doença ao longo do tempo; avaliar a resposta ao tratamento; ser específico para a doença; ser válido em todos os países e conter apenas algumas variáveis simples de obter na clínica», afirmou o Prof. Michael Beck.



Prof. Doutor Michael Beck

«No momento, o melhor sistema de avaliação é o *Computerized Adaptive Testing*, uma vez que permite obter dados fidedignos, de forma fácil e económica».

Para medir a gravidade do envolvimento esquelético, acrescentou, devem ser considerados «os biomarcadores da doença, nomeadamente, a excreção urinária de GAG; medições quantitativas da altura e circunferência da cabeça; imagens quantitativas; a medição do grau de deformidade; testes funcionais e de qualidade de vida». Relativamente aos biomarcadores, o especialista aludiu a um estudo [Swiedler SJ et al. *Am J Med Genet A* 2005;134A:144] que avaliou a correlação entre a acumulação de GAG e a amplitude média de movimentos dos ombros; a distância percorri-

da numa caminhada em seis minutos e a altura dos doentes, estratificados em grupos etários. No que respeita às medições quantitativas da altura e circunferência da cabeça – e tendo por base um estudo publicado em 2007 [Schwartz, I.V., et al. *Acta Paediatr Suppl*, 2007. 96(455): 63.] – esclareceu que «a altura nem sempre se correlaciona com a gravidade da doença, como sucede em casos de MPS II».

Quanto aos testes funcionais, mencionou a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF); o *Pediatric Evaluation of Disability Inventory* (PEDI); o *Computerized Adaptive Testing* (CAT); o *Pediatric Orthopedic Society of North America* (POSNA); o MPS-PPM – uma medida de performance para doentes com MPS I.

A concluir, o Prof. Michael Beck defendeu que «apenas um teste funcional não abrange todos os aspectos de uma doença».

Não obstante, declarou que, «no momento, o melhor sistema de avaliação é o CAT, uma vez que permite obter dados fidedignos, de forma fácil e económica».

TSE e Crescimento nas MPS: Resumo dos Ensaios Clínicos na MPS VI

Seguidamente, o orador foi o Dr. Paul Harmatz, pediatra com especialidade em Gastrenterologia, Hepatologia e Nutrição, do Hospital Pediátrico de Oakland, nos EUA. É um investigador de renome que, nos últimos anos, se tem dedicado particularmente às MPS.

Baseado na evidência demonstrada pelos dados das fases I a III dos ensaios clínicos com a N-acetilgalactosamina 4 sulfatase humana recombinante (rhASB), em doentes com a síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI), «foi possível observar, após o início da TSE, um aumento da taxa de crescimento global, uma progressão em indivíduos com puberdade atrasada e verificou-se que as crianças que iniciaram o tratamento antes dos 12 anos mostraram maior aumento no crescimento do que aquelas que iniciaram o tratamento depois dos 12 anos», sublinhou o especialista, destacando os benefícios do seu início precoce e acrescentando:

«Durante as 104 semanas pré-TSE, a altura

média dos doentes aumentou apenas cerca de 1 cm. Após dois anos com TSE, aumentou cerca de 5 cm em média [p <0,001] – o que representa um aumento global, em 5 vezes, da taxa de crescimento.»

«Foi possível observar, após o início da TSE, um aumento da taxa de crescimento global, uma progressão em indivíduos com puberdade atrasada e verificou-se que as crianças que iniciaram o tratamento antes dos 12 anos mostraram maior aumento no crescimento do que aquelas que iniciaram o tratamento depois dos 12 anos»

Apesar dos resultados clínicos promissores, persistia a necessidade de avaliar se o início precoce da TSE traria também vantagens em crianças mais pequenas, nomeadamente, antes do primeiro ano de vida. Foi o que ficou documentado num estudo com dois irmãos australianos [Jim McGill et al], em que ambas as crianças, uma com 3 e outra com 7 anos – após 3,6 anos de TSE, com o mesmo regime (1 mg/kg/semana) – registaram a mesma altura, sendo que a primeira havia iniciado a TSE às sete semanas e meia e a segunda aos três anos.

Posteriormente, o Dr. Paul Harmatz referiu dados preliminares do estudo *ASB-008* – um ensaio clínico de fase IV, multicêntrico, aberto, aleatorizado, com duas doses [1,0 e 2,0 mg/kg/semana] de galsulfase (Naglazyme®), num período mínimo de 12



Dr. Paul Harmatz



meses de tratamento – em quatro lactentes com menos de 1 ano, com MPS VI. Portugal foi um dos países envolvidos neste ensaio clínico, com o HPC como centro de ensaio. O objectivo principal foi, de acordo o especialista norte-americano, «avaliar a eficácia das duas doses de galsulfase na prevenção da progressão da displasia esquelética provocada pela doença, bem como a segurança do fármaco».

O Naglazyme®

foi muito bem tolerado, tanto a 1 mg/kg como 2 mg/kg, e não foram observados eventos adversos graves ou muito graves relacionados com a administração do fármaco.

Nas conclusões, e considerando a análise de parâmetros como o comprimento, o peso e o perímetro cefálico, salientou que, «até ao momento, registou-se um crescimento normal nas quatro crianças. O Naglazyme® foi muito bem tolerado, tanto a 1 mg/kg como 2 mg/kg, e não foram observados eventos adversos graves ou muito graves relacionados com a administração do fármaco. O único evento reportado foi febre ligeira», salvaguardando que estes resultados são ainda «insuficientes para avaliar os benefícios incrementais da dose mais elevada, inclusive, porque são necessários mais dados para determinar o impacto no crescimento a longo prazo».

TSE Intratecal nas MPS

A palestra subordinada à TSE intratecal nas MPS foi ministrada pela Prof.^a Doutora Dafne Horovitz, do Centro de Genética Médica

do Instituto Fernandes Figueira, pertencente à Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, onde desenvolveu uma larga experiência no acompanhamento de doentes com MPS.

Descrevendo os casos de duas crianças brasileiras que estarão entre os primeiros doentes com MPS a receber TSE intratecal com α -L-iduronidase recombinante humana (rhIDU), a especialista afirmou que esta revelou ser «segura e, pelo menos, parcialmente eficaz, como mostraram os estudos urodinâmicos». Referindo-se a um destes dois casos, defendeu que, «sem a terapêutica intratecal, o estado do doente poderia ter piorado. Após laminectomia e fixação do pescoço, a equipa multidisciplinar considerou que a TSE intratecal era segura e recomendada».

Na sequência das experiências bem-sucedidas de infusões intratecais com rhIDU, a Prof.^a Dafne Horovitz terminou a sua intervenção reiterando «o valor potencial da TSE intratecal em casos de compressão medular, com base na observada redução do espessamento meníngeo, quer na região cervical, quer nas meninges, abrindo assim mais espaço para a medula e para as raízes nervosas. Contudo, importa lembrar que esta abordagem não consegue modificar a história de compressão medular por estenose óssea ou instabilidade cervical. A cirurgia descompressiva deve ser considerada como procedimento padrão no tratamento da compressão medular, mas, em situações de elevado risco cirúrgico ou de doença óssea menos avançada, a TSE intratecal pode ser considerada, quer como terapêutica de base, quer como adjuvante. Neste campo, existe ainda um longo caminho a percorrer, mas temos de que tentar aprender o mais possível com a nossa experiência».



Prof.^a Doutora Dafne Horovitz

Tratamento Ortopédico nas MPS (I)

Após a discussão de um caso clínico apresentado pela Dr.^a Rute Moura, interna de Pediatria na Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital de S. João (HSJ), o Dr. Jorge Seabra dirigiu-se novamente à audiência para falar sobre o tratamento ortopédico nas MPS. Focou a sua intervenção nas alternativas existentes para corrigir alterações vertebrais decorrentes não só das MPS, mas também de outras patologias osteoarticulares.

No contexto das MPS, e «relativamente à coluna vertebral, os principais problemas decorrem do estreitamento do *foramen*

magnum e do canal medular, da hipoplasia da apófise odontóide, do défice de fixação ligamentar de C2, do espessamento ligamentar e da instabilidade C1-C2», recordou o ortopedista, indicando que, «muitas vezes, o estreitamento do canal medular exige o alargamento cirúrgico do *foramen magnum*, numa intervenção conjunta com a neurocirurgia. Ao estreitamento do *foramen magnum*, e principalmente na doença de Morquio e doença de Hurler, junta-se a instabilidade C1-C2. Nestes casos, fazemos a artrodese». Em casos muito especiais, continuou, «pode recorrer-se à fixação occipito-cervical-torácica».

Passando para a cifose na charneira toracolombar, sublinhou que «os coletes, muitas vezes, não resolvem o problema». No âmbito do tratamento cirúrgico, «é padrão a fixação com parafuso pedicular segmentar, apesar de haver uma importante percentagem de má colocação dos parafusos». Nas MPS, o especialista avançou que no HPC não é prática recorrerem a esta técnica, deixando no ar a questão se ela poderá constituir alternativa.

Quanto à Luque, uma técnica também muito utilizada em diversas displasias ósseas, o Dr. Jorge Seabra apontou como pontos fracos «a má fixação das pontas enroladas do arame, ficando salientes; a maior possibilidade de fractura do arame; de tracção por torção; do corte da lâmina vertebral pelos próprios arames e, por serem feitos de aço, impossibilitarem a realização de ressonância magnética nuclear (RMN).

A terminar, distinguiu as vantagens da fixação com fitas (U-Clamp), nomeadamente,

Em situações

de elevado risco cirúrgico ou de doença óssea menos avançada, a TSE intratecal pode ser considerada, quer como terapêutica de base, quer como adjuvante.

pelas «boas prestações mecânicas; grande versatilidade; menor risco ao retirar o material e por permitir realizar a RMN».

Tratamento Ortopédico nas MPS (II)

Dando continuidade ao tema anteriormente abordado, o Dr. Klane White, do Departamento de Cirurgia Ortopédica do Hospital Pediátrico

«O tratamento cirúrgico é um dos pilares da saúde e que traz maior esperança de vida, mas a temporização e planeamento dos procedimentos exige o profundo conhecimento de eventuais complicações».

de Seattle, da Universidade Estadual de Washington, nos EUA, evidenciou os aspectos musculoesqueléticos nas MPS.

Quanto à reconstrução da anca, avançou, «pode ser feita por osteotomia pélvica, normalmente combinada com osteotomia femoral e colocação de gesso durante seis a oito semanas. Os objectivos são a cobertura da cabeça femoral e a prevenção de futuras deslocações da anca. Se isto significa, a longo termo, que a anca é funcional e não provoca dores, é uma questão para a qual não há resposta». Apesar de se tratar de um procedimento complexo, a artroplastia total da anca é uma opção quando é necessário substituir a articulação.

O especialista referiu que «é sugerido que se inicie o tratamento ortopédico do geno valgo quando o ângulo tibiofemoral excede os 15 graus. Tradicionalmente, recorriamos aos grampos.



Dr. Klane White

Actualmente, utilizamos uma nova técnica – o eight-Plate™». Apresentando artropatia inflamatória e delaminação do tecido cartilágneo é possível recorrer à «artroplastia total do joelho, também uma operação complexa e que requer um cirurgião muito experiente».

Acerca das mãos, o Dr. Klane White indicou que «as síndromes do túnel cárpico e dos dedos em gatilho são comuns, especialmente, nas MPS I; II e VI. É vantajoso fazer, simultaneamente, a libertação percutânea do túnel cárpico e dos dedos em gatilho, minimizando as anestésias. A terapia ocupacional da mão pode também ser útil».

Apontando para as futuras direcções na abordagem músculo-esquelética da MPS, o cirurgião norte-americano referiu: «A TSE com injeções intratecais; a TSE individualizada, sobretudo na MPS IV; as injeções enzimáticas intra-articulares e as terapêuticas anti-inflamatórias com inibidores do factor de necrose tumoral alfa (TNF- α)».

Por fim, aconselhou a «minimizar o número de anestésicos; ter sempre em atenção precauções quanto a dificuldades das vias aéreas; considerar a necessidade de uma cama na unidade de cuidados intensivos e, antes da cirurgia ortopédica definitiva em doentes transplantados, deve-se aguardar até ao controlo da doença do enxerto contra o hospedeiro».

O Dr. Klane White terminou afirmando que «o tratamento cirúrgico é um dos pilares da saúde e que traz maior esperança de vida, mas a temporização e planeamento dos procedimentos exige o profundo conhecimento de eventuais complicações».

Avaliação Neurorradiológica em Doentes com MPS

Posteriormente, o Dr. Sérgio Castro, do Serviço de Neurorradiologia do HSJ, incidiu o seu discurso na importância da avaliação neurorradiológica em doentes com MPS.

«A acumulação de GAG leva a deformidades na base do crânio, ao espessamento dos tecidos moles e dos ligamentos da coluna e a deformidades das peças vertebrais. Estas alterações vão resultar em estenose espinal e compromisso intra-espinal, com compressão da medula e das raízes nervosas. Detectar estas

situações é o principal objectivo da avaliação neurorradiológica em doentes com MPS», sublinhou o especialista.

Entre as técnicas imagiológicas da Radiologia, as mais frequentemente utilizadas são «a radiografia simples, a RMN e a tomografia computadorizada (TC). A radiografia simples é muito útil no diagnóstico inicial, pelas alterações vertebrais e das grandes alterações da coluna, como as cifoses, e continua a ser a principal ferramenta para realizar estudos dinâmicos. Por sua vez, a TC continua a ser imbatível ao nível do detalhe da estrutura óssea, permitindo estudar pequenas deformidades, sobretudo para avaliações pré-operatórias, e fazer uma análise razoável de tecidos



Dr. Sérgio Castro

moles. A RMN é, de longe, a melhor técnica – pelo contraste tecidual que apresenta e, acima de tudo, pela possibilidade de estudar todo o doente de uma só vez», salientou o neurorradiologista, que concluiu:

«As MPS apresentam uma grande variedade de alterações do osso e dos ligamentos, determinantes para o estado neurológico dos doentes, em particular, nas MPS dos tipos IV e VI. Assim,

o estudo imagiológico regular e sistemático é muito importante para que se possam identificar os casos em que existe risco de

O estudo imagiológico regular e sistemático é muito importante para que se possam identificar os casos em que existe risco de défices neurológicos, devido à compressão medular, e perceber como evolui a doença.



défices neurológicos, devido à compressão medular, e perceber como evolui a doença, a sua repercussão sobre o SNC e se vale a pena intervir.»

Papel da Medicina Física e Reabilitação nas MPS

Coube à Dr.^a Bianca Link, ortopedista da *Villa Metabolica*, da Universidade de Mainz, falar sobre a relevância da Medicina Física e Reabilitação (MFR) para a melhoria da qualidade de vida dos doentes com MPS. Numa apresentação ilustrada por diversos casos clínicos, a ortopedista mostrou como a MFR traz claros benefícios, melhorando a função do sistema musculoesquelético e o estado geral dos doentes.

A especialista alemã lembrou que é necessário lidar com problemas secundários, mas não menos importantes, à perda da função musculoesquelética. Nomeadamente, relatou que «os doentes pedem apoio em relação à perda de mobilidade, de independência, enfrentam uma alta taxa de acidentes e lesões, como consequência de uma ansiedade e de um sentimento de insegurança permanentes. As técnicas físicas podem prevenir ou retardar efeitos mais graves das MPS, como a perda da função cognitiva, e contribuir para uma menor taxa de mortalidade».

Defendendo abordagens terapêuticas multimodais, a Dr.^a Bianca Link salientou que «um tratamento não cirúrgico pode e deve incluir

«As técnicas físicas podem prevenir ou retardar efeitos mais graves das MPS, como a perda da função cognitiva, e contribuir para uma menor taxa de mortalidade».

as técnicas físicas, como hidroterapia, fisioterapia, hipoterapia, delfinoterapia, terapia pela dança, o recurso a orteses, aparelhos ortopédicos e equipamentos médicos duráveis, não esquecendo a medicação, incluindo a TSE». E sublinhou:

«A escolha e a combinação entre as diferentes técnicas de medicina física e de reabilitação devem ser ajustadas às possibilidades cooperativas de cada caso individual.»

Entre as várias técnicas que podem ser úteis aos doentes com MPS, contam-se, por exemplo, o treino de habilidades motoras, da marcha e do equilíbrio; o treino da força, velocidade, flexibilidade e resistência muscular; a mobilização activa e passiva (mobilização neural); a fricção transversa profunda; os exercícios de alongamentos; a facilitação neuromuscular proprioceptiva e técnicas de relaxamento, como a massagem ou hidromassagem.

Muitas vezes, observou a ortopedista, é necessário «reduzir os níveis de dor em doentes com MPS, antes e durante a fisioterapia clássica e, além da medicação, com menos efeitos adversos, estão disponíveis procedimentos mecânicos, como o ultra-som, a estimulação nervosa transcutânea ou a terapia interferencial».

Resumo da Reunião e Comentários Finais

O painel de palestrantes foi finalizado pelo Prof. Doutor Maurizio Scarpa, do Departamento de Pediatria da Universidade de Pádua, em Itália, com especialização na área das doenças hereditárias do metabolismo e especificidade para as DLS, sendo também o fundador e coordenador da Fundação *Brains for Brain*, um grupo de investigação sobre as doenças hereditárias do metabolismo que afectam o SNC.

Resumindo o que de mais importante foi dito ao longo do dia de trabalhos, mas também adicionando novos dados relevantes, o especialista sublinhou que «os GAG induzem a apoptose dos condrócitos articulares a um nível equivalente ou superior aos lipopolissacarídeos bacterianos. Em resposta à apoptose, é observada uma preponderância de condrócitos imaturos nas MPS. Estes são responsáveis pela libertação de numerosas cito-

quinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , etc.) e de MMP, resultando em inflamação e destruição da matriz».

«A TSE parece trazer benefícios para a melhoria da doença óssea se for iniciada numa fase muito precoce.»

Nas conclusões, deu ênfase ao facto de o lisosoma ser «uma unidade central envolvida em complexos processos metabólicos, essenciais para a viabilidade celular. A acumulação primária de GAG não é a única causa do sofrimento celular. Na realidade, uma cascata secundária de eventos desempenha um papel muito importante nos danos e na apoptose das células. Assim, as abordagens terapêuticas devem considerar o desequilíbrio metabólico como um todo e não atender somente à substituição enzimática. Nas MPS, é essencial desenvolver terapêuticas sinérgicas».

Como principais mensagens da sua comunicação, destacou que «as manifestações ósseas devem-se, principalmente, a alterações no equilíbrio osteoblasto-osteoclasto, como consequência de uma deficiente mobilização do cálcio e da proliferação de agentes inflamatórios que vão afectar o metabolismo celular, resultando em apoptose. Neste processo, o factor de crescimento transformante beta (TGF- β) e a cathepsina K desempenham também um papel fundamental», frisou o Prof. Maurizio Scarpa, tendo ainda realçado que «a TSE parece trazer benefícios para a melhoria da doença óssea se for iniciada numa fase muito precoce. Uma vez que a doença óssea já está presente no

nascimento, devemos recorrer às tecnologias de monitorização neonatal para interferir com a progressão da doença e evitar danos irreversíveis».



Dr.^a Bianca Link



Prof. Doutor Maurizio Scarpa