

Especial B.OMARIN
BioMarin Europe Ltd.

*Reunião Satélite ao Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas patrocinada pela BioMarin Europe Ltd/
Satellite Meeting to the Portuguese Metabolic Society International Symposium sponsored by BioMarin Europe Ltd*

Doença cardíaca em doentes com **Mucopolissacaridoses**

Cardiac Disease in Patients with Mucopolysaccharidosis

B.OMARIN
BioMarin Europe Ltd.

Quinta das Lágrimas - Coimbra

23 | Março | 2013



Doença cardíaca em doentes com mucopolissacaridoses (MPS)

O Prof. Doutor Roberto Giugliani, médico pediatra do Hospital Clínico de Porto Alegre, no Brasil, introduziu o tema e apresentou um resumo da Reunião Internacional “MPS VI & The Heart 2010”. O palestrante chamou a atenção para o facto de a reunião decorrer no Brasil, onde existe uma forte atividade e investigação nesta área.

Segundo o especialista, nesta reunião, uma das áreas centrais em debate foi a doença cardíaca na mucopolissacaridose (MPS), doença metabólica hereditária caracterizada pela ausência de certas enzimas funcionais dos lisossomas, contribuindo para a deposição de glicosaminoglicanos (GAG). A acumulação sistémica e progressiva dos GAG provoca a disfunção de múltiplos órgãos.

O envolvimento cardíaco tem sido abordado em todas as síndromes de MPS e é uma característica comum e precoce, particularmente nos casos de MPS I, II e VI, podendo verificar-se espessamento da válvula cardíaca, assim como disfunção e hipertrofia. Distúrbios no sistema de condução elétrica do coração e nas artérias coronárias e outros eventos vasculares também podem ocorrer. A doença cardíaca surge de modo silencioso e contribui significativamente para a mortalidade precoce.

Avaliação do risco cardíaco e cirúrgico

O Prof. Doutor Roberto Giugliani abordou a temática “Avaliação do risco cardíaco e cirúrgico”. “As causas do risco podem envolver as válvulas cardíacas (estenose e regurgitação da válvula aórtica e estenose e regurgitação da válvula mitral), as artérias coronárias (proliferação mio-intimal), o sistema de condução elétrica do coração (bloqueio cardíaco) e o miocárdio (isquemia subendotelial)”, referiu. “Quando calculamos o risco cardíaco temos de fazer uma avaliação inicial, observar o doente após a terapia de substituição enzimática (ERT), assim como no caso de transplante das células estaminais hematopoiéticas, e avaliar o risco

cardíaco de passar por uma anestesia ou cirurgia”, comentou.

Em conclusão, o Prof. Doutor Roberto Giugliani referiu que o risco cardíaco ocorre devido à progressiva acumulação de GAG nas válvulas, artérias coronárias, sistema de condução e miocárdio e que este

efeito pode ser monitorizado pela análise dos ultrassons e do ECG, exceto para as artérias coronárias, alertando que “esta é uma área de investigação em curso e que os marcadores para a doença coronária aterosclerótica não se aplicam nas síndromes MPS”.

O orador apresentou ainda um resumo dos ensaios clínicos na MPS VI. Começou por referir um estudo que tinha como objetivo avaliar as alterações na estrutura e função cardíaca em doentes com MPS VI tratados com terapia de substituição enzimática (ERT) com Naglazyme (galsulfase), durante 96 semanas. O palestrante concluiu que “a galsulfase protege as dimensões e função cardíaca e

diminui a espessura da parede do septo interventricular, o que está possivelmente relacionado com a remoção dos GAG”. Concluiu-se também que, no geral, os problemas valvulares cardíacos foram significativos no início e a galsulfase não pareceu melhorar ou prevenir a progressão dos mesmos.

Este estudo permitiu verificar que os doentes mais jovens parecem apresentar melhor resposta à galsulfase em relação à deposição de GAG e progressão das anomalias valvulares cardíacas. Verificou-se que a condução ventricular melhorou, o que pode proteger os doentes das arritmias cardíacas ou síncope. No final, o orador concluiu que “é possível que o início mais precoce da terapêutica com galsulfase limite o desenvolvimento de doença valvular cardíaca”.

O Prof. Doutor Roberto Giugliani apresentou o tema “Outcomes a longo prazo no programa de vigilância clínica”. Começou por referir que este programa tinha como objetivos acompanhar a progressão natural da MPS VI, fornecer informações sobre os cuidados e acompanhamento dos doentes com MPS VI e fornecer um recurso para os médicos e doentes que necessitem de utilizar estes dados, permitindo “obter uma imagem clara dos doentes com MPS VI”.

Nos doentes sujeitos a ERT, verificou-se um crescimento contínuo nos mais jovens, redução do número de GAG na urina, melhoria do perfil de segurança e preocupações imunológicas limitadas. Por último, o palestrante apresentou as perspetivas da terapêutica genética, referindo vários estudos em animais, alertando que “ainda há um longo caminho a percorrer nesta área”.

Técnicas de diagnóstico de doença cardíaca em MPS

A Dr.ª Paula Martins, cardiologista pediátrica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, apresentou o tema “Técnicas de diagnóstico de doença cardíaca em MPS”. Começou por referir que o envolvimento cardíaco nas mucopolissacaridoses (MPS) é resultado da infiltração progressiva de glicosaminoglicanos (GAG) nas diferentes estruturas do coração,



Prof. Doutor Roberto Giugliani

Prof. Doutor Roberto Giugliani: “Quando calculamos o risco cardíaco temos de fazer uma avaliação inicial, observar o doente após a terapia de substituição enzimática (ERT), assim como no caso de transplante das células estaminais hematopoiéticas, e avaliar o risco cardíaco de passar por uma anestesia ou cirurgia.”

nomeadamente as válvulas cardíacas, o miocárdio, os grandes vasos, as artérias coronárias e o sistema de condução.

A doença cardíaca pode estar presente em todas as síndromes MPS, sendo a “patologia valvular a manifestação mais frequente (60-90%)”. A palestrante referiu que, “embora as manifestações clínicas nem sempre sejam evidentes, os problemas de coração são importantes contribuidores de mortalidade precoce, muitas vezes como resultado de falência cardíaca, arritmias fatais ou oclusão coronária”.

A Dr.^a Paula Martins afirmou que todos os indivíduos com MPS deviam ser submetidos a uma avaliação cardíaca aquando do diagnóstico, antes de uma intervenção cirúrgica, e em períodos regulares (a cada 1 a 2 anos para MPS I e VI, ou 1 a 3 anos para MPS II). Esta vigilância e monitorização regular tem como objetivo proporcionar um diagnóstico precoce e um tratamento adequado.

A avaliação cardíaca engloba o exame físico, a ecocardiografia e o ECG de 12 derivações. Porém, outros exames complementares de diagnóstico podem ser contemplados, dependendo das condicionantes específicas do doente. O ECG permite obter informação acerca da atividade elétrica do coração, nomeadamente a frequência cardíaca, o intervalo PR, a duração do complexo QRS e identificar uma eventual evidência de isquemia ou hipertrofia ventricular. “No caso de o ECG ter dados insuficientes, recorre-se ao Holter, que permite uma monitorização durante um período de 24 horas”, disse.

Para a análise da morfologia e função do coração, recorre-se ao ecocardiograma, que é um exame fácil de realizar, seguro, rápido e que dá informação em tempo real. No entanto, este exame imagiológico tem uma capacidade diminuta de avaliação das artérias coronárias e, por vezes, a imagem é subótima devido a condicionantes físicos frequentemente presentes nestes doentes, como seja, pulmões hiperventilados ou uma configuração anormal da caixa torácica.

Tratamento da doença cardíaca nas MPS: tratamento médico/cirúrgico

No estudo publicado pela Prof.^a Doutora Elizabeth Braunlin, também oradora na reunião (*J Inherit Metab Dis*, 2011), as ecocardiografias dos doentes com MPS (2-14 anos de idade; MPS I-II-III-IV-VI-VII) indicaram que as lesões valvulares esquerdas, a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a hipertensão pulmonar são as anomalias mais frequentemente identificadas por este meio complementar de diagnóstico.



Dr.^a Paula Martins

A cardiologista pediátrica e professora na Universidade do Minnesota, em Minneapolis, EUA, apresentou o tema “Tratamento da doença cardíaca nas MPS: tratamento médico/cirúrgico”. Começou por referir que os problemas cardíacos que requerem tratamento incluem as válvulas, o miocárdio e as artérias coronárias e torna-se essencial delinear “quando e como intervir”. Relativamente à abordagem da disfunção valvular cardíaca, a especialista começou por mostrar imagens de células da válvula mitral antes e após transplante de medula óssea (TMO), verificando-se que este procedimento não permite a cura, de acordo com um estudo publicado no *Am J Cardiol*, em 2006.

A oradora referiu ainda que, “embora os problemas da válvula mitral e aórtica, especialmente a regurgitação mitral e aórtica, sejam comuns em todos os tipos de MPS, não foi definida uma abordagem padrão no seu tratamento”. E acrescentou: “Relativamente à intervenção cirúrgica, a substituição valvular apresenta um maior risco e consequências a longo prazo.” Em relação ao miocárdio, afirmou que este “é geralmente afetado em todos os tipos de MPS: hipertrofia ventricular e dilatação ventricular com fraca função sistólica”. No caso das artérias coronárias, estas podem estar reduzidas em qualquer uma das MPS e o diagnóstico é difícil.

A Prof.^a Doutora Elizabeth Braunlin sublinhou que “a ERT e o TMO promovem, muitas vezes, uma melhoria tanto na doença do miocárdio como no estreitamento das artérias coronárias”. Alertou, no entanto, que “o sucesso do tratamento depende da gravidade da doença, aquando do início da terapêutica”. Assim, a melhoria dos resultados cardíacos pode dever-se a uma intervenção precoce, a uma melhor compreensão dos fatores responsáveis pelo

“fenótipo cardíaco” e ao desenvolvimento de abordagens padronizadas de diagnóstico e tratamento.

Prof.^a Doutora Elizabeth Braunlin: a melhoria dos resultados cardíacos pode dever-se a uma intervenção precoce, a uma melhor compreensão dos fatores responsáveis pelo “fenótipo cardíaco” e ao desenvolvimento de abordagens padronizadas de diagnóstico e tratamento.

Tratamento da doença cardíaca nas MPS: observação após ERT

O Prof. Doutor Christoph Kampmann, cardiologista no Centro Villa Metabolica, da Universidade de Mainz, na Alemanha, apresentou o tema “Tratamento da doença cardíaca nas MPS: observação após terapia de substituição enzimática (ERT)”, começando por dizer que “os doentes com MPS enfrentam um problema substancial de doença cardíaca” e que “a doença cardíaca é progressiva com a idade”. Lembrou também que a doença cardíaca pode ser uma limitação na vida e por isso necessita de um acompanhamento prolongado. Após o início da ERT, é possível observar melhorias ao nível das alterações cardíacas, o que, na sua opinião, é notável, nomeadamente em indivíduos jovens. No estudo que citou, no início da terapêutica, a maioria dos indivíduos apresentava geometria cardíaca anormal, quer devido ao aumento do diâmetro da parede cardíaca, quer devido a dilatação cardíaca.

Relativamente ao armazenamento de sulfato de heparano (tipo de GAG), segundo o cardio-



Prof.^a Doutora Elizabeth Braunlin

>>>

logista, esta é uma causa adicional de aumento da espessura das paredes, em particular no septo, ao mesmo tempo que o armazenamento de sulfato de dermatano (outro tipo de GAG) conduz a insuficiência da válvula e consequente hipertrofia excêntrica. O palestrante referiu que os efeitos da ERT sobre a regurgitação valvular cardíaca parecem ser limitados. E sublinhou que, de uma forma geral, as válvulas cardíacas são apenas ligeiramente acessíveis através de ERT, o que pode ser explicado com a ultraestrutura das válvulas cardíacas.

Os miofibroblastos que constituem as válvulas são fornecidos de oxigénio principalmente através de difusão desde a superfície da válvula e, como tal, não são alvos fáceis para enzimas terapêuticas que acedem à célula através de endocitose devido à sua dimensão. Enquanto vários estudos concordam que a terapia de substituição enzimática tem um efeito limitado sobre as válvulas cardíacas, um estudo coorte italiano descreveu uma melhoria da doença valvular na MPS VI.

O Prof. Doutor Christoph Kampmann concluiu que a terapia de substituição enzimática parece ter pouco ou nenhum efeito sobre a regurgitação, contudo, é eficaz ao nível das dimensões cardíacas. Notou, contudo, que é ainda necessário esclarecer alguns aspetos relacionados com a ERT, prevenir



Prof. Doutor Christoph Kampmann

O Prof. Doutor Christoph Kampmann concluiu que a terapia de substituição enzimática parece ter pouco ou nenhum efeito sobre a regurgitação, contudo, é eficaz ao nível das dimensões cardíacas.

as alterações valvulares nas MPS e ver qual a melhor altura para a cirurgia da válvula. Alertou ainda para as arritmias e para o facto de evitar os antagonistas de cálcio. Para finalizar, deixou ainda a questão: “Como modificar a inflamação intracelular ativada?”

História natural da doença cardíaca na MPS

O Dr. Pierluigi Russo, cardiologista do Hospital San Gerardo, em Monza, Itália, apresentou o tema “História natural da doença cardíaca na MPS”, começando por referir que “um atraso no diagnóstico pode alterar a história natural da doença”, sendo essencial a avaliação de todos os sinais e sintomas. A lesão valvular pode ser potencialmente reversível ou limitada durante a fase inicial de acumulação, antes da progressão para o retrocesso e distorção dos folhetos ocorrer. Ao longo do tempo, a lesão na válvula pode evoluir para disfunção ventricular e falência cardíaca.

Na decisão de avançar para uma intervenção cirúrgica nestes doentes, para além da gravidade da doença da válvula, devem ser considerados outros fatores, como a idade e o tipo de MPS, o prognóstico atual e os riscos específicos para cada doente, bem como as expectativas da família. Nos doentes muito jovens, a política é adiar o mais possível o tempo de intervenção, para evitar a necessidade de uma segunda reposição da prótese mais tarde. A reposição da válvula nos doentes selecionados tem sido favorável e alterou claramente a qualidade de vida destes doentes.

O Dr. Puerluigi Russo referiu que “a história natural da doença cardíaca na MPS está relacionada com a gravidade global do fenótipo e o nosso único caso de MPS I e os nossos quatro casos de MPS II de valvulopatia grave não foram submetidos à reposição da válvula por este motivo”. Nestes casos, a evolução é geralmente progressiva e desfavorável. A gravidade da valvulopatia nem sempre está associada a um fenótipo sistémico grave (doentes com MPS I submetidos a reposição da válvula aórtica e mitral têm uma forma global, atenuada). Nas MPS em que se considera a terapêutica de reposição



Dr. Pierluigi Russo

Dr. Puerluigi Russo: “A história natural de doença cardíaca nos doentes com MPS modificou-se nos últimos anos. A possibilidade de ERT e TMO contribuíram fortemente para a melhoria da evolução da lesão no miocárdio.”

enzimática, o envolvimento cardíaco é certamente influenciado pela precocidade do início da terapêutica.

“Nos nossos doentes, a média de idade foi de 23 anos para MPS I e MPS II e de 4 anos para a MPS VI. Nos casos selecionados submetidos a reposição valvular (4 casos nos nossos doentes), o resultado após cirurgia cardíaca foi bom. Nos casos de doentes menos afetados a nível cardíaco, com ou sem ERT, muitos não apresentam sintomas e mantêm-se estáveis nos últimos anos. Verificou-se que a pseudohipertrofia ventricular não parece ser uma causa independente de disfunção ventricular. Outros envoltimentos cardíacos mais raros podem ser identificados durante o acompanhamento regular dos nossos doentes.

Concluindo, o Dr. Puerluigi Russo sublinhou que “a história natural de doença cardíaca nos doentes com MPS modificou-se nos últimos anos”, chamando a atenção para o contributo da ERT e do TMO. “A possibilidade de ERT e TMO contribuíram fortemente para a melhoria da evolução da lesão no miocárdio”, referiu. O desenvolvimento de centros de doença metabólica e a intensa colaboração entre cardiologistas, pediatras e outros especialistas das MPS otimizaram a abordagem para doentes com MPS e a indicação de reposição valvular aumentou.



Frisou ainda que “a avaliação de um grande número de doentes nos centros de referência permitiu a alguns cardiologistas ganhar experiência nesta área. Nestes centros, os doentes com MPS passaram de doentes-raros a doentes comuns em cardiologia”.

Programa de vigilância clínica/Dados de ensaios clínicos

O Dr. Paul Harmatz, pediatra no Oakland Children's Hospital & Research Center, na Califórnia, EUA, apresentou o tema “Programa

O Dr. Paul Harmatz concluiu que a terapêutica, durante cinco anos, demonstrou melhorias sustentadas na resistência do doente, apresentando um perfil de segurança aceitável.

de vigilância clínica/Dados de ensaios clínicos”, apresentando as conclusões do acompanhamento a longo prazo dos resultados de segurança e resistências durante a terapia de substituição enzimática em doentes com MPS VI, provenientes de três ensaios clínicos. O objetivo deste estudo era avaliar os benefícios clínicos e a segurança de longo prazo da terapêutica recombinante humana arilsulfatase B (rhASB) na MPS VI (MPS VI: síndrome Maroteaux-Lamy), uma doença de sobrecarga lisossomal (LSD).

Foram seguidos 56 doentes, provenientes de três ensaios clínicos, através de um estudo aberto, durante um período de 97 a 260 semanas. A todos foi administrada semanalmente rhASB, numa dosagem de 1 mg/Kg. A eficácia foi calculada através da distância percorrida num teste de caminhada durante 12 ou 6 minutos, subida de degraus durante 3 minutos e medição dos GAG urinários. A segurança foi avaliada através da compliance, reações adversas e adesão à terapêutica.

Relativamente aos resultados, o Dr. Paul Harmatz disse que se manteve uma redução significativa dos GAG na urina. No teste dos 12 minutos, os indivíduos na fase II apresentaram melhorias de 255 ± 191 m (média \pm desvio padrão), na semana 144, aqueles da fase III

demonstraram melhorias desde o início de 183 ± 26 m (média \pm desvio padrão) no grupo rhASB/rhASB, na semana 96, e desde o início (semana 24) de 117 ± 25 m no grupo placebo/rhASB. Na fase 1/2, o teste de caminhada de 6 minutos e a subida de escadas de 3 minutos nas fases 2 e 3 também demonstraram melhorias durante as avaliações no final do estudo. A compliance global foi de 98%. 14% das reações adversas estavam relacionadas com a terapêutica e apenas 2% delas foram classificadas como graves. O especialista concluiu que a terapêutica, durante cinco anos, demonstrou melhorias sustentadas na resistência do doente, apresentando um perfil de segurança aceitável.



Dr. Paul Harmatz

Relativamente à anomalia cardíaca valvular e à hipertrofia ventricular características em doentes com MPS tipo VI, o orador apresentou ainda os resultados do estudo efetuado durante este período através de recurso a ultrassons cardíacos. O ensaio foi conduzido em 54 indivíduos antes de iniciarem terapêutica e decorreu durante 96 semanas. No início, estes doentes apresentavam obstrução da válvula aórtica e mitral, significativamente mais pronunciada em indivíduos com mais de 12 anos, apresentavam ainda regurgitação e hipertrofia ventricular esquerda maior do que o normal, em indivíduos com idade superior ou inferior a 12 anos.

>>>

O Dr. Paul Harmatz referiu que, após 96 semanas de terapêutica, a hipertrofia septal ventricular regrediu nos indivíduos com menos de 12 anos. Nos que tinham idade superior, a hipertrofia não sofreu alteração e a regurgitação aórtica aumentou estatisticamente, mas não fisiologicamente. O gradiente de obstrução da válvula mitral e aórtica permaneceu inalterado. O especialista referiu que estes resultados sugerem que a terapêutica é eficaz na redução da hipertrofia septal intraventricular e previne a progressão de anormalidade cardíaca valvular, quando administrada antes dos 12 anos.



Dr. Nuno Marques

O pediatra terminou a sua intervenção com a apresentação dos resultados de um estudo realizado com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia da terapêutica em duas doses de naglazyme em crianças com idade inferior a um ano com MPS VI, através de monitorização da aparência física, raio-x do sistema esquelético e crescimento. Deixou claro que a função ventricular sistólica permaneceu estável durante os dois anos de terapêutica, que o aumento da dimensão ventricular esquerda sistólica e diastólica foi consistente com o crescimento somático e que não se observaram alterações significativas na presença ou ausência de regurgitação valvular ou estenoses.

Casos clínicos

O Dr. Nuno Marques, cardiologista do Hospital de Faro, e a Dr.^a Sofia Granja, cardiologista do Hospital de São João, no Porto, apresentaram dois casos clínicos. O médico descreveu o caso de um doente com síndrome de Hunter (MPS tipo II), cujo diagnóstico foi muito tardio, apenas aos 33 anos. O doente foi encaminhado para a consulta de Cardiologia por apresentar uma valvulopatia, com antecedentes pessoais de uma hérnia inguinal submetida a cirurgia aos 4 anos, tendo sido sujeito a amigdalectomia aos 5 anos e apresentando uma hérnia umbilical desde os 21.

As manifestações respiratórias aparecem de forma mais pronunciada aos 23 anos, com uma admissão hospitalar em insuficiência respiratória secundária a pneumonia. Cerca de 10 anos mais tarde apresentou novo episódio de insuficiência respiratória, desta vez mais grave, com necessidade de realizar ventilação não invasiva. Neste último internamento, foi diagnosticada a apneia obstrutiva do sono. O cardiologista

referiu que, na altura da avaliação, na consulta inicial, o doente apresentava dispneia classe II da NYHA, ligeiro edema periférico e mobilidade articular reduzida. Ao exame objetivo apresentava o fácies característico de MPS, sendo também de baixa estatura, com membros curtos e destacando-se a hérnia umbilical.

O Dr. Nuno Marques afirmou que este doente apresentava ainda macroglossia, hipoacusia e diminuição da acuidade visual, sendo que muitas destas características são “red flags” de MPS. Quanto aos exames auxiliares de diagnóstico que já tinham sido realizados, a avaliação analítica não apresentava alterações relevantes, o eletrocardiograma mostrava sinais de possível sobrecarga ventricular direita e o ecocardiograma revelava que as cavidades cardíacas esquerdas não estavam dilatadas nem hipertrofiadas, a função sistólica ventricular esquerda era normal, as cavidades direitas encontravam-se ligeiramente dilatadas e as válvulas cardíacas com o espessamento e fibrose típicas da MPS, com insuficiência ligeira de todas as válvulas (mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar) e estenose ligeira moderada da válvula mitral.

Seguiu-se o estabelecimento do diagnóstico: “Fez-se o *GAG test* urinário, que foi positivo, foi realizada de seguida a determinação da atividade enzimática no *dried blood spot test*, com ausência da atividade da IDS e atividade normal de outra sulfatase, o que estabelece o diagnóstico de MPS tipo II.” Este estudo foi posteriormente complementado com a identificação da mutação no gene da IDS e com a determinação dos *GAG* urinários com a respetiva eletroforese.

De acordo com as *Guidelines* europeias para a MPS tipo II, foi realizada a avaliação multidisciplinar necessária. A neurologia concluiu existir um ligeiro comprometimento cognitivo, diminuição ligeira na força muscular e síndrome de túnel do carpo bilateral. A neuropsicologia concluiu que a capacidade cognitiva era normal, à exceção de testes dependentes da educação cultural. Relativamente à ressonância magnética cerebral, verificou-se ligeira dilatação ventricular e atrofia cortical; por sua vez,

a ressonância magnética da coluna revelou uma acentuada estenose do canal cervical e torácico, bem como uma vértebra dorsal em cunha associada a espondilolistese. O EEG era normal e o eletromiograma confirmou a presença da síndrome de túnel cárpico grave bilateral.

A pneumologia demonstrou na espirometria a presença de alterações ventilatórias restritivas graves. A gastroenterologia confirmou a hepatomegalia e a esplenomegalia. A dermatologia demonstrou a existência de perda de elasticidade da pele associada a lesões hipocrômicas. A medicina física e de reabilitação realizou os testes necessários da mobilidade articular, o teste da marcha dos 6 minutos e o teste dos degraus em 3 minutos, com demonstração de um comprometimento moderado. A oftalmologia confirmou a existência da retinopatia pigmentosa e a ORL a presença da macroglossia e da surdez neurosensorial. Relativamente à terapêutica, foi iniciada a idursulfase 0,5 mg/Kg semanalmente, como indicado nesta patologia.

O Dr. Nuno Marques concluiu a sua apresentação referindo que a MPS II é uma DSL rara e que o seu diagnóstico depende da identificação das manifestações clínicas, da atividade enzimática da IDS e da confirmação molecular. Acrescentou ainda que a avaliação multidisciplinar é essencial nestas situações, que está recomendada a terapêutica com idursulfase e que o prognóstico é variável, dependendo da gravidade do fenótipo.

A Dr.^a Sofia Granja apresentou para discussão o caso de uma criança portadora de MPS tipo VI, cujo diagnóstico foi estabelecido na sequência do estudo de valvulopatia mitral, com repercussão hemodinâmica, detetada aos quatro meses de idade. Este caso representou uma forma pouco frequente de MPS, em que as manifestações cardíacas, precoces e severas prevaleceram inicialmente sobre os restantes sinais e sintomas associados à MPS VI. Procurou-se ainda eviden-



Dr.^a Sofia Granja

ciar a necessidade do cardiologista pediátrico, perante uma valvulopatia em idade pediátrica, equacionar e investigar a sua integração num quadro nosológico mais abrangente, como as doenças de sobrecarga lisossomal. A médica referiu que a abordagem adequada destes doentes é um desafio, sendo necessário atuar através de equipas multidisciplinares.