

PORTO

28

09

CASA DA
MÚSICA

2019

MPS
360

Secretariado:



SÃO JOÃO



Centro de Referência
Doenças Hereditárias do Metabolismo

Organização:

MPS 360

Patrocinadores Científicos



SECÇÃO DE DOENÇAS
HEREDITÁRIAS DO
METABOLISMO



SÃO JOÃO



Centro de Referência
Doenças Hereditárias do Metabolismo

Organização:

Comissão Científica

Elisa Leão Teles, MD

Pediatra, Coordenadora Científica e da equipa Multidisciplinar do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

Esmeralda Rodrigues, MD

Pediatra, Coordenadora do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

Teresa Cardoso, MD

Internista, Coordenadora do Grupo de Adulto do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

Comissão Organizadora

Elisa Leão Teles, MD

Pediatra, Coordenadora Científica e da equipa Multidisciplinar do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

Paulo Castro Chaves, MD, PhD

Internista, Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

Teresa Campos, MD

Pediatra, Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

Helena Santos, MD

Pediatra, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (Centro afiliado do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo).

AGENDA

PORTO **28·09** CASA DA MÚSICA **2019**

09:20-09:35	Abertura	Elisa Leão Teles, MD (CHUSJ)
09:35-10:40	Mucopolissacaridoses: Perspetiva global	Moderador: Teresa Cardoso, MD (CHUSJ)
09:35-09:55	• Da Mutação ao Doente	Sandra Alves, PhD (INSA)
09:55-10:15	• Aspetos Clínicos	Esmeralda Rodrigues, MD (CHUSJ)
10:15-10:35	• Diagnóstico e Biomarcadores	Paulo Gaspar, PhD (INSA)
10:35-10:45	Comentários	
10:45-11:00	Pausa para Café	
11:00-12:00	O Papel das Associações de Doentes	Marta Jacinto, Presidente da Aliança das Associações de Doenças Raras (Aliança)
11:00-11:25	• Uma Realidade Actual	Jordi Cruz, Fundador e Diretor da Associação Sanfilippo Espanha (MPS España)
11:25-11:45	• A Realidade Portuguesa	António Silva, Presidente Associação Portuguesa de Doenças do Lisosoma (APL)
11:45-12:00	Discussão	
12:00-13:00	Investigação Clínica em MPS	Moderador: Ana Azevedo, MD, PhD (FMUP)
12:00-12:25	• Perspetiva do Investigador	Emil Kakkis, MD, PhD (Investigador/Fundador EveryLife Foundation)
12:25-12:45	• O Doente na Investigação Clínica	Inês Alves, Vice-Presidente EUPATI Portugal (EUPATI Portugal/ERN BOND)
12:45-13:00	Discussão	
13:00-14:00	Almoço	
14:00-16:30	MPS Monitorização Do Clínico ao Doente: Novas Perspetivas.	Coordenadora: Elisa Leão Teles, MD Equipa do Centro de Referência de DHM Centro Hospitalar Universitário de São João (Porto).
	• Ortopedia • Pneumologia • Cardiologia • ORL • Oftalmologia • Transição e Cuidados	Joana Freitas, MD Catarina Ferraz, MD / David Araújo, MD Elisabete Martins, MD, PhD / Maria João Baptista, MD, PhD Carla Moura, MD, PhD Augusto Magalhães, MD Paulo Chaves, MD, PhD
	Discussão	
16:30-17:15	MPS: Treatment Evolution, Future Perspectives and Optimal Care	Paul Harmatz, MD (OCH)
17:15-17:30	Conclusões e Encerramento	Elisa Leão Teles, MD (CHUSJ)

FACULTY



Paul Harmatz, MD
University of California San Francisco and UCSF Benioff Children's Hospital Oakland
Oakland, Estados Unidos da América



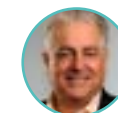
Augusto Magalhães, MD
Centro Hospitalar Universitário de S. João
Porto, Portugal



Catarina Ferraz, MD
Centro Hospitalar Universitário de S. João
Porto, Portugal



Elisa Leão Teles, MD
Centro Hospitalar Universitário de S. João
Porto, Portugal



Emil Kakkis, MD, PhD
Fundador EveryLife Foundation
Novato, Estados Unidos da América



Inês Alves
EUPATI Portugal/ERN BOND
Évora, Portugal



Jordi Cruz,
MPS Foundation
Barcelona, Spain



Paulo Chaves, MD, PhD
Centro Hospitalar Universitário de S. João
Porto, Portugal



Sandra Alves, PhD
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
Porto, Portugal



António Silva
Associação Portuguesa de Doenças do Lisosoma
Lisboa, Portugal



Carla Moura, MD, PhD
Centro Hospitalar Universitário de S. João
Porto, Portugal



David Araújo, MD
Centro Hospitalar Universitário de S. João
Porto, Portugal



Elisabete Martins, MD, PhD
Centro Hospitalar Universitário de S. João
Porto, Portugal



Esmeralda Rodrigues, MD
Centro Hospitalar Universitário de S. João
Porto, Portugal



Joana Freitas, MD
Centro Hospitalar Universitário de S. João
Porto, Portugal



Mº João Baptista, MD, PhD
Centro Hospitalar Universitário de S. João
Porto, Portugal



Paulo Gaspar, PhD
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge
Porto, Portugal

As Mucopolissacaridoses (MPS) constituem um sub-grupo emblemático de Doenças Lisossomais de Sobrecarga (DLSS) e dos primeiros a ter sido descritos. As MPSs são causadas por deficiência em enzimas que catalisam a degradação de glicosaminoglicanos e a sua gravidade parece depender de vários fatores, sendo de referir o tipo de substrato que se acumula, os níveis de acumulação e os tecidos ou células em que ela se verifica. A um nível mais molecular/genético, podemos ainda dizer que, em muitos casos, o tipo de mutação que causa da deficiência em cada indivíduo, pode também influenciar o grau de severidade da doença. O aumento do conhecimento acerca da base molecular destas patologias assim como das vias metabólicas bioquímicas e celulares afetadas após a alteração primária (que resultam em disfunção celular e doença) serão também fundamentais para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para os doentes com MPSs.

REVISÃO SOBRE AS MPS

Da Mutação ao Doente
Sandra Alves, PhD

MPS
360

REVISÃO SOBRE AS MPS

Aspectos Clínicos

Esmeralda Rodrigues, MD

As Mucopolissacaridoses (MPS) são doenças genéticas, devidas a deficiência de enzimas responsáveis pela degradação lisossomal de glicosaminoglicanos. São doenças progressivas, com envolvimento multissistémico e que causam grande incapacidade, dependência e baixa autoestima. São reconhecidos sete quadros de MPS causadas pela deficiência de 11 diferentes enzimas e consequente acumulação de glicosaminoglicanos específicos. Apesar das particularidades de cada MPS, no geral a sintomatologia evocadora para o diagnóstico é comum. A gravidade do quadro é determinada pelo grau de deficiência da enzima envolvida, sendo que quando grave, as manifestações são mais precoces. As formas atenuadas, com deficiências mais ligeiras, são muitas vezes subdiagnosticadas. Neste continuum de gravidade, o reconhecimento precoce dos doentes é fundamental para a instituição atempada de um tratamento enzimático (transplante de medula óssea ou terapia enzimática de substituição aprovada na Europa em 5 destas doenças), sintomático ou preventivo. Atualmente a terapia enzimática de substituição está aprovada na Europa em cinco destas doenças. A presença de dismorfia, baixa estatura, displasia esquelética, rigidez articular, túnel cárpico no jovem, valvulopatia, hérnias (particularmente se recorrente), obstrução nasal e roncopia, hipoacusia e opacidade corneana, com ou sem atraso intelectual, são entre outros, sinais de alerta para o diagnóstico. Inicialmente as queixas podem ser subtis, e é o envolvimento de diferentes órgãos e o carácter progressivo dos sintomas que devem alertar para o diagnóstico. A intervenção terapêutica precoce, embora não curativa, altera favoravelmente o curso destes doentes com impacto na qualidade de vida.

MUCOPOLISSACARIDOSES

Diagnóstico, Biomarcadores e Projecto FIND

Paulo Gaspar, PhD

As Mucopolissacaridoses (MPSs) são doenças multissistêmicas que pertencem ao grupo das Doenças Lisossomais de Sobrecarga. Estas apresentam diferentes graus de severidade e progressão. Por vezes, nos estádios iniciais, assim como nas formas tardias, a sua identificação é difícil, adiando o seu diagnóstico. Torna-se então importante o uso de métodos sensíveis e de biomarcadores específicos que permitam, por um lado, a identificação precoce deste grupo de patologias assim como avaliar a eficácia terapêutica. As MPSs resultam de deficiências em enzimas lisossomais, que são responsáveis pela degradação de glicosaminoglicanos (GAGs), que se acumulam de acordo com a deficiência enzimática em questão. Embora a patofisiologia não esteja completamente compreendida, o tipo de GAG que se acumula, tem um papel crucial nos sintomas apresentados e na progressão da doença. O projecto FIND, resultante de parceria da Secção de Doenças Hereditárias do Metabolismo da Sociedade Portuguesa de Pediatria e do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge tem por objectivo: i) alertar o clínico para sinais e sintomas de risco ii) disponibilizar uma ferramenta de diagnóstico que conduza à identificação de casos de MPS na população pediátrica sintomática iii) encaminhamento destes doentes para um tratamento específico, o mais precocemente possível. O diagnóstico das diferentes MPS, é efectuado através da determinação enzimática em gota de sangue seco, com identificação da enzima deficiente, responsável pela patologia. A deficiência enzimática é posteriormente confirmada pelo estudo molecular e pela quantificação/identificação dos GAGs acumulados. O Projecto FIND, devido à forma fácil e económica de obtenção de amostra em sangue seco, associada à baixa quantidade necessária para a análise, coloca à disposição dos clínicos, um ótimo meio para a identificação e caracterização de casos sintomáticos de MPS ou patologias relacionadas, em idade pediátrica.

The importance of the associative movement to help families and professionals is key. Our example like Spanish MPS Society has been since in the beginnings in 2003 like Sanfilippo Association, and in 2005 representing MPS and Related diseases and in 2016 all Lysosomal disorders in Spain.

In 2018 was our anniversary (15) working for the families in a big associative movement. We have supported research and collaborate with different grants in the Research programs and collaborate to help patients and families in the quality of life like Psychology program, Physiotherapy program and others.

The Congresses and meetings that we made, or attend give value to our Association and it is very important in this society in which we live.

Our goal already accomplished is the organization of the Fabry International Network and Fabry Expert Meeting in Barcelona last May 2019 and the organization of the next International Symposio in Barcelona in August 2020.

O PAPEL DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENTES

Uma Realidade Atual

Jordi Cruz

MPS
360

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E EM MPS

Perspetiva do Investigador

Emil Kakkis, MD, PhD

O PAPEL DAS ASSOCIAÇÕES DE DOENTES

A Realidade Portuguesa
António Silva

MPS
360

The clinical investigation of treatments for MPS began with the initiation of the first formal clinical study for laronidase enzyme therapy in December of 1997. Since that time, a number of enzyme replacements for MPS VI, II, IVa, and VII have been approved using a number of different strategies and endpoints. One of the key learnings from these early studies is the difficulty studying complex and heterogeneous rare diseases that affect multiple tissues and organ systems in diseases so rare to require inclusion of a wide age range and severity. Managing this heterogeneity in trial design and treatment evaluation has been difficult but has gotten more sophisticated in trial design, endpoint measurements and statistical evaluations. More recent intrathecal ERT and gene therapy work in MPS diseases have opened the door to treatment of the MPS III diseases and other MPS with brain disease but now the more complex variability of neurologic manifestations and variable irreversibility will again complicate the successful conduct of studies, even if the therapies work well. The use of biomarkers of disease will become more important and critical to advancing treatment of ultra-rare MPS diseases, including the development of newer improved therapies and developing treatments for neurologic and bone manifestations with complex irreversible disease and long clinical time frames. Our ability to get more sophisticated and insightful in assessing MPS disease accurately both biochemically and clinically will become essential to achieving approval of accessible effective therapies for all MPS diseases.

O desenvolvimento de uma abordagem da medicina centrada no doente está gradualmente a permitir que mais doentes sejam envolvidos nas suas próprias decisões médicas. No entanto, esta mudança não está a acontecer ao mesmo ritmo na investigação clínica, em que a investigação continua, em geral, a ser realizada nos doentes, mas não com os doentes. A EUPATI tem tido, desde 2015, um papel central na capacitação de doentes e representantes de doentes para uma participação activa nos processos de investigação científica e clínica. Há um crescente número de patient experts, nas mais diversas áreas e uma maior consciencialização entre profissionais de saúde e indústria no valor e elevado impacto positivo da co-criação com os doentes. Há também cada vez mais entidades que dão crédito e valorização à investigação quando esta tem a participação de doentes. O enorme valor gerado pelo envolvimento dos doentes e patient experts na investigação deve-se à sua capacidade de agente agregador e facilitador entre diversas disciplinas aliado ao conhecimento sobre os processos no desenvolvimento científico e clínico e ao intrínseco know-how da vida real com a doença. Sendo que, o doente envolvido tem a potencialidade de criar dinâmicas aceleradoras da investigação e todos os campos de ação diretamente ligados, com melhoria e aumento da qualidade, foco e eficácia dos processos.

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM MPS

O Doente na
Investigação Clínica

Inês Alves

MPS
360

As MPSs constituem um grupo clinicamente heterogéneo, com manifestações diversas causadas pela lesão progressiva de diferentes células, tecidos e órgãos, evoluindo com elevada morbilidade e mortalidade.

O envolvimento multissistémico requer abordagem individualizada, efectuada por equipa multidisciplinar alargada, devidamente coordenada, que nas diferentes fases da vida do doente, desde o diagnóstico e fases precoces de vida até às mais tardias, possa avaliar evolução de parâmetros, adequando plano de intervenção de forma personalizada.

As orientações internacionais, assumidas também a nível nacional, para a avaliação do doente com MPS, quer no registo da história natural, quer na evolução sob terapêutica dirigida do ponto de vista fisiopatológico e sintomático, recomendam um mínimo de procedimentos compreendendo avaliações clínicas e laboratoriais que possam permitir ao longo do tempo a avaliação objectiva da evolução do doente específico, incluindo também a avaliação sequencial do próprio doente relativamente a qualidade de vida e outros.

Manifestações clínicas comuns a todas as MPSs incluem as alterações esqueléticas e articulares, as alterações da visão e audição e o envolvimento cardiorrespiratório, entre outros. O objectivo global desta mesa, para além da apresentação sucinta e reflexão do plano estabelecido de monitorização nas áreas referidas e do processo de transição de cuidados para a idade adulta foca-se na crescente necessidade do envolvimento do doente/família/cuidadores na avaliação desta evolução, para além do estabelecido, com ferramentas comuns que possam fornecer no país uma avaliação global da população com MPS.

PLANO DE MONITORIZAÇÃO EM MPS


Metas e avaliação.
Do Clínico ao Doente:
Novas perspetivas

Coordenadora: Elisa Leão Teles, MD

MPS: TREATMENT EVOLUTION, FUTURE PERSPECTIVES AND OPTIMAL CARE

Paul Harnatz, MD

The mucopolysaccharidoses are a group of 11 rare genetic disorders in the lysosomal storage disease (LSD) family, each caused by the absence or reduced function of lysosomal enzymes needed to break down glycosaminoglycans (GAGs). In the absence of lysosomal enzyme function, GAGs collect and result in progressive cellular damage and organ system dysfunction. Until recently, care has depended primarily on supportive care and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) to provide specific therapy to address the enzyme deficiency. Since 2003, intravenous enzyme replacement therapy (ERT) has been approved for MPS I, II, IVA, VI, and VII to provide the specific enzyme. In order to meet the critical need for improved treatment of brain disease and find more effective somatic therapies, many new therapies are in clinical trials. We will review some of the many ongoing or planned clinical trials with a focus on gene therapy trials.

The logo for MPS 360 is centered within a white circle. The text 'MPS' is in a teal color, and '360' is in a purple color. A small purple dot is positioned to the right of the '0'. The background of the slide features a large, intricate pattern of light blue dots arranged in a circular, sunburst-like grid.

MPS
360

Patrocinadores Científicos:



**European
Reference
Network**
for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Hereditary Metabolic
Disorders (MeaHERN)



SOCIEDADE PORTUGUESA
DE DOENÇAS METABÓLICAS



SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE PEDIATRIA

SECÇÃO DE DOENÇAS
HEREDITÁRIAS DO
METABOLISMO