

PORTO

08
10

2021

MPS 360°

Secretariado



Centro de Referência
Doenças Hereditárias do Metabolismo



SÃO JOÃO



Organização:
European
Reference
Network
For the diagnosis and management of rare diseases
© Network
Secretariado Metabólico
Doenças Hereditárias

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

M. 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 Referências de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

Teresa Campos, MD

Pediatra, Centro de Referências 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).

Mariana Pintalhão, MD

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

AGENDA

09:20-09:35	Abertura	Elisa Leão Teles, MD (CHUSJ)
09:35 - 10:25	QUALIDADE DE VIDA NAS MPS	Moderação: Esmeralda Rodrigues – Hospital de S. João, CHUSJ, Porto, PT Joana Marçal – Hospitais da Universidade de Coimbra, CHUC, Coimbra, PT
09:35-09:55	PERSPETIVA DO PROFISSIONAL	Rita Fernandes – Escola Superior Saúde Santa Maria/Hospital de S. João – CHUSJ, Porto, PT
09:55-10:15	PERSPETIVA DO DOENTE	Francisco Carreiro – Associação Portuguesa de Doenças do Lisossoma, Lisboa, PT
10:15-10:25	DISCUSSÃO	
10:25-11:15	PATOFISIOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA NAS MPS	Moderação: Esmeralda Martins – Centro Materno Infantil do Norte, CHUP, Porto, PT Raquel Sousa – Hospital de S. João, CHUSJ, Porto, PT
10:25-10:45	NEUROPATOLOGIA E POSSÍVEIS BIOMARCADORES DE NEURODEGENERESCÊNCIA	João Durães – Serviço de Neurologia, CHUC, Centro de Referência para Doenças Hereditárias do Metabolismo, CHUC, Coimbra, PT
10:45 – 11:05	SINAIS E SINTOMAS NEUROLÓGICOS QUE SÃO ESSENCIAIS RECONHECER. COMO PROGRIDEM?	Sofia Quintas – Unidade de Neuropediatria e Centro Referência Epilepsia Refractária, CHULN – Hospital de Santa Maria, Lisboa, PT
11:05 – 11:15	DISCUSSÃO	
11:15 – 11:35	COFFEE BREAK	
11:35 – 12:50	ENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO NAS MPS: COMO AVALIAR E INTERPRETAR?	Moderação: Anabela Oliveira – Hospital de Sta. Maria, CHULN, Lisboa, PT Ana Cristina Ferreira – Hospital D. Estefânia, CHULC, Lisboa, PT
11:35 – 11:55	NEURODESENVOLVIMENTO: AVALIAÇÃO COGNITIVA E COMPORTAMENTAL	Alexandra Oliveira e Joana Almeida – Hospital Pediátrico de Coimbra, CHUC, Coimbra, PT
12:00 – 12:20	AVALIAÇÃO DA NEUROIMAGEM: NOVOS DADOS E VALOR PREDITIVO	Catarina Mendes Pinto – Serviço de Neurorradiologia, CHUP, Porto, PT
12:20 – 12:40	OS MEIOS E INTERVENÇÃO DE NEUROFISIOLOGIA: COMO, QUANDO E PORQUÊ	Fernando Silveira - Unidade de Neurofisiologia, Serviço de Neurologia, CHUSJ, Porto, PT
12:40 – 12:50	DISCUSSÃO	
12:50 – 14:00	ALMOÇO	

AGENDA

14:00 – 15:50	ABORDAGEM DO DOENTE COM MPS: EQUIPA MULTIDISCIPLINAR	Moderação: Elisa Leão Teles – Hospital de S. João, CHUSJ, Porto, PT Josué Pereira – Hospital de S. João, CHUSJ, Porto, PT
14:00 – 14:20	TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS E NOVAS PERSPECTIVAS	José Pedro Vieira – CHULC, Lisboa, PT
14:20 – 14:40	ABORDAGEM NEUROCIRÚRGICA: ORIENTAÇÕES E RISCOS	Guirish Solanki – Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK
14:40 – 15:00	ABORDAGEM ANESTÉSICA NAS MPS	Patrícia Santos - Hospital de S. João - CHUSJ, Porto, PT
15:00 – 15:20	AVALIAÇÃO E ABORDAGEM EM MEDICINA FÍSICA E REABILITAÇÃO	Ana Isabel Silva – Hospital de S. João, CHUSJ, Porto, PT
15:20 – 15:40	SITUAÇÃO ATUAL E NOVAS PERSPECTIVAS NAS TERAPIAS PARA MPS: DESAFIOS PARA O CLÍNICO E PARA O PACIENTE/FAMÍLIA	Roberto Giugliani – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, BR
15:40 – 16:00	DISCUSSÃO	
16:05 – 16:30	COFFEE BREAK	
16:30 – 17:30	WORKSHOP Workshop – Comunicações Livres	Moderação: Luísa Diogo – Hospitais da Universidade de Coimbra, CHUC, Coimbra, PT Maria Teresa Cardoso – Hospital de S. João, CHUSJ, Porto, PT
16:30 - 16:40	RNA como alvo terapêutico: Desenvolvimento de abordagens inovadoras utilizando oligonucleótidos sintéticos	Sandra Alves - Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, INSA, Porto, PT
16:40 - 16:50	Apresentação do Projeto "A Fada dos Dentes 2020", um método para estabelecer linhas celulares neuronais a partir de dentes de leite de doentes com Mucopolissacaridoses	Francisca Coutinho - Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, INSA, Porto, PT
16:50 - 17:00	MPS I: a experiência do STMO (Serviço de Transplantes de Medula Óssea) do IPO-Porto	Rosa Branca - STMO – IPO, Porto, PT
16:50 - 17:00	Caso clínico: Rapaz de 3 anos com hiperfosfatemia transitória, baixa estatura e disostose múltipla	Jorge Sales Marques - Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, VNG, PT
17:20 - 17:30	Macular Changes in a Mucopolysaccharidosis Type I Patient with Earlier Systemic Therapies	Ana Cunha - Serviço de Oftalmologia, CHUSJ, Porto, PT
17:30 - 17:40	Mucopolysaccharidosis in Portugal: biochemical and molecular diagnosis at CGMJM - CHUPorto	Isaura Ribeiro - Unidade de Bioquímica Genética, Centro de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães, Centro de Referência em Doenças Hereditárias do Metabolismo, CHUP, Porto, PT
17:40	CONCLUSÕES E ENCERRAMENTO	

SPEAKERS



Rita Fernandes

Escola Superior Saúde Santa Maria/Hospital de S. João - CHUSJ, Porto, PT



Francisco Carreiro

Associação Portuguesa de Doenças do Lisossoma, Lisboa, PT



João Durães

Serviço de Neurologia, CHUC; Centro de Referência para Doenças Hereditárias do Metabolismo, CHUC, PT



Sofia Quintas

Unidade de Neuropediatria e Centro Referência Epilepsia Refractória, Hospital de Santa Maria, CHULN, Lisboa, PT



Alexandra Oliveira e Joana Almeida

Hospital Pediátrico de Coimbra, CHUC, Coimbra, PT



Catarina Mendes Pinto

Serviço de Neurorradiologia, CHUP, Porto, PT



Fernando Silveira

Unidade de Neurofisiologia, Serviço de Neurologia, CHUSJ, Porto, PT



José Pedro Vieira

Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, PT



Guirish Solanki

Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK



Patricia Santos

Hospital de S. João - CHUSJ, Porto, PT



Ana Isabel Silva

Hospital de S. João, CHUSJ, Porto, PT



Roberto Giuliani

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, BR



Sandra Alves

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, PT



Francisca Coutinho

Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, INSA, Porto, PT



Rosa Branca

STMO - IPO, Porto, PT



Jorge Marques

Serviço de Pediatria, CHVNG, Vila Nova de Gaia, PT



Ana Cunha

Department of Ophthalmology, CHUSJ, Porto, PT

QUALIDADE DE VIDA NAS MPS

Abordagem Qualitativa

Rita Fernandes

Rita Fernandes¹; Lígia Ramos²; Vera Duarte²; Daniela Vieira³

¹ Professora adjunta na Escola Superior Saúde Santa Maria; ² Enfermeira Centro Hospitalar e Universitário São João – Hospital de Dia Pediatria Doenças Hereditárias do Metabolismo; ³ Enfermeira Centro Hospitalar e Universitário São João – Hospital de Dia Adultos Doenças Hereditárias do Metabolismo

A qualidade de vida é um conceito ainda difícil de definir, com a sua multidimensionalidade, dinâmica e subjetividade associada, principalmente em pessoas com mucopolissacaridoses (MPS), que são patologias peculiares e com manifestações clínicas crónicas, progressivas e de envolvimento multissistémico.

Existem diversos estudos quantitativos nesta área, já com questionários adaptados a esta população, mas a vertente qualitativa é ainda pouco explorada.

A avaliação da qualidade de vida é essencial para gerir e antecipar as situações com que as pessoas e familiares com MPS se deparam, a abordagem multidisciplinar torna-se crucial, nomeadamente a complementaridade das abordagens quantitativas e qualitativas.

Os autores apresentam os dados preliminares de um estudo qualitativo em população com MPS, ao qual pretendem dar continuidade, e que desde logo apreendeu diversos aspetos vivenciados e valorizados pelas pessoas com MPS e pelos seus cuidadores. As vivências são únicas apesar de algumas similaridades, entre o grupo das pessoas com MPS e os cuidadores. Além das dimensões referidas evidenciaram-se outras que serão objeto de análise posteriormente.

Assim, foi possível verificar áreas de intervenção mais significativas que podem ser exploradas pelos profissionais de saúde para melhoria dos cuidados centrados no doente/família, apoiando nas dificuldades e nas possibilidades das situações com que se deparam ao longo do percurso da doença.



QUALIDADE DE VIDA NAS MPS

Perspectiva do Doente

Francisco Carreiro

A Qualidade de vida é um conceito muito abrangente e por esse mesmo motivo difícil de avaliar.

Um testemunho real de uma pessoa com MPS, foi a melhor forma que encontrámos de falar das MPSs na perspetiva do doente.

Trouxemos o doente “para fora” do tratamento e do meio hospitalar e, procurámos conhecê-lo um pouco melhor nas suas rotinas, hábitos, adversidades e conquistas.



NEUROPATOLOGIA E POSSÍVEIS BIOMARCADORES DE NEURODEGENERESCÊNCIA

João Durães

O envolvimento neurológico é um dos principais desafios na abordagem das Mucopolissacaridoses (MPS). As particularidades no funcionamento do sistema nervoso central (SNC) e o papel da barreira hematoencefálica (BHE) limitam a eficácia dos tratamentos atualmente existentes para a MPS na sintomatologia neurológica. Novos mecanismos terapêuticos têm sido desenvolvidos para ultrapassar estas limitações, utilizando diferentes alvos (p. ex. recetores a nível do endotélio vascular) ou novas vias de administração (p. ex. intratecal), e apresentaram resultados promissores em estudos de fase 1/2.

No entanto, para um melhor desenvolvimento e adaptação do mecanismo de ação destas novas terapêuticas, é necessário compreender as alterações fisiopatológicas a nível do SNC e da BHE nos doentes com MPS. É conhecido o papel da acumulação de glicosaminoglicanos (GAGs) no SNC, ocorrendo difusamente a nível neuronal e levando a alterações axonais características, bem como a disfunção e morte neuronal. No entanto, tem sido cada vez mais reconhecida a complexidade do envolvimento do sistema nervoso nas MPS.

Consequentemente, o impacto da acumulação de GAGs noutras localizações, como a BHE e as células gliais, e o papel dos mecanismos inflamatórios e de stress oxidativo, são cada vez mais estudados.

A compreensão destes mecanismos fisiopatológicos de neurodegenerescência é também essencial para o desenvolvimento e validação de biomarcadores de disfunção do SNC, utilizados para avaliar a evolução do envolvimento neurológico, bem como a eficácia das terapêuticas dirigidas. Atualmente, os principais biomarcadores de líquido cefalorraquidiano conhecidos avaliam a atividade de doença (GAGs) ou a componente inflamatória. No entanto, o papel de marcadores de neurodegenerescência (p. ex. neurofilamentos de cadeia leve) tem sido avaliado e permitirá uma compreensão mais abrangente do impacto da doença a nível cerebral e também o desenvolvimento de melhores modelos de predição da evolução clínica.



SINAIS E SINTOMAS NEUROLÓGICOS QUE SÃO ESSENCIAIS RECONHECER. COMO PROGRIDEM?

Sofia Quintas

As manifestações neurológicas fazem parte do quadro clínico típico das mucopolissacaridoses I, II, III, IV, VI e VII. Estas podem incluir quadros neurológicos decorrentes do envolvimento do sistema nervoso central ou periférico, incluindo atraso/regressão do desenvolvimento psicomotor (ADPM), perturbações do comportamento e do sono, epilepsia, compressão medular/mielopatia, hidrocefalia e síndrome do canal cárpico.

Os défices sensoriais concomitantes (surdez e défice visual) e as deformidades esqueléticas e articulares podem contribuir para o atraso de desenvolvimento psicomotor e manifestações de mielopatia.

A presença de envolvimento neurológico define muitas vezes as formas mais graves destas MPS. As manifestações neurológicas podem surgir no início, contribuindo para a suspeita diagnóstica (ADPM) ou desenvolverem-se ao longo do curso da doença.

Os sintomas e sinais neurológicos de envolvimento do SNC mais frequentes são atraso de linguagem, dificuldades de aprendizagem; crises epiléticas; cefaleias, prostração; paresia/fraqueza muscular, dificuldades de coordenação motora; alterações sensitivas e de controlo de esfíncteres e apneia ou morte súbita.

A apresentação clínica do S. Canal cárpico é mais subtil nestes doentes; a perda de destreza manual é muitas vezes o primeiro sintoma.

O diagnóstico e tratamento precoces das complicações neurológicas; em especial hidrocefalia, compressão medular e síndrome do canal cárpico, são cruciais para melhorar o prognóstico final.



NEURODESENVOLVIMENTO: AVALIAÇÃO COGNITIVA E COMPORTAMENTAL

Alexandra Oliveira e Joana Almeida

As mucopolissacaridoses (MPS) com envolvimento cerebral predominante, (MPS I, II, III e VII), particularmente nas suas formas de apresentação precoce, cursam com alterações do neurodesenvolvimento, do comportamento e do sono, com impacto significativo na qualidade de vida da criança e sua família.

Na MPS I - Hurler, o neurodesenvolvimento decorre normalmente até ao primeiro ano de vida, surgindo posteriormente uma lentificação da aquisição das competências. É frequente, a presença de atraso global do neurodesenvolvimento por volta dos dois anos de idade. Dos dois anos aos quatro anos, há uma aparente estagnação, com posterior regressão ao longo dos anos seguintes.

Nos quadros mais graves de MPS II (Hunter), existe paragem do neurodesenvolvimento em média aos 4 anos, seguida de regressão progressiva. Nestas crianças, as alterações comportamentais (agitação psicomotora, birras intensas, impulsividade) são frequentes.

Na MPS III, o atraso global de desenvolvimento (em particular, na área da linguagem) é tipicamente o quadro de apresentação nos primeiros dois anos de vida. Nas situações mais graves, verifica-se ausência de novas aquisições pelos três anos, seguida de rápida regressão da linguagem e da cognição.

As alterações graves do comportamento são muito frequentes.

Na MPS VII, o atraso da linguagem/ global de desenvolvimento integra o quadro clínico da doença.



As avaliações do neurodesenvolvimento, funcional e comportamental das crianças com MPS são desafiantes, não apenas pela sua variabilidade, mas também pelas limitações físicas, sensoriais e comportamentais que podem interferir com o desempenho nas provas de avaliação. Estas avaliações devem permitir avaliar diferentes domínios de forma válida, já que a informação decorrente é fundamental para a apreciação da progressão da doença e da eficácia de eventuais tratamentos. Os instrumentos escolhidos devem ter em conta as limitações individuais e simultaneamente permitir a comparação com o que já é conhecido para esta população. É fundamental a transmissão dos resultados à família de modo a direcionar apoios educativos e terapias.

Apresentam-se casos ilustrativos da evolução do neurodesenvolvimento de crianças com MPS seguidas no Centro de Referência de DHM-CHUC.



AVALIAÇÃO DA NEUROIMAGEM: NOVOS DADOS E VALOR PREDITIVO

Catarina Mendes Pinto

Nas diferentes formas de mucopolissacaridoses (MPS), o atingimento cerebral é variável dependendo do local em que o mucopolissacarídeo específico (cuja enzima está deficiente) é armazenado. No caso de o armazenamento ser cerebral, os sintomas neurológicos e respetivos achados na neuroimagem serão mais prováveis. Os achados típicos na Ressonância Magnética (RM) cerebral incluem a presença de espaços perivascularares alargados, lesões de substância branca, hidrocefalia comunicante, atrofia cerebral e sela com configuração em J. Coexistem anomalias vertebrais nomeadamente alterações displásicas da apófise odontoide, estenose endocanalar e alterações morfológicas vertebrais (vértebras em bala). Apesar de estes achados estarem bem estabelecidos, ainda pouco se sabe sobre o potencial papel prognóstico da neuroimagem. Vários estudos têm sido feitos com o objetivo de estabelecer quer padrões patológicos quer padrões preditivos com base em técnicas avançadas de RM.

O recurso a medições automáticas volumétricas permitiu estabelecer associação entre menores volumes cerebrais e do corpo caloso com maior atraso de desenvolvimento e maior défice de atenção. Também a segmentação e medição do volume ventricular e medições do fluxo de LCR na RM permitiram demonstraram associação com os scores clínicos.

O estudo da anisotropia fracional (FA) tem mostrado que níveis mais baixos de FA na substância branca estão associados a piores outcomes clínicos, traduzindo assim perda de integridade da substância branca, achados particularmente relevantes no corpo caloso.

Num mundo onde as terapêuticas dirigidas (nomeadamente genéticas) têm um papel cada vez mais preponderante, é importante que a neuroimagem acompanhe esta evolução de forma que a quantificação das alterações imagiológicas possa ajudar não só a prever outcomes clínicos como a resposta à terapêutica.



ENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO EM MPS - OS MEIOS E INTERVENÇÃO DE NEUROFISIOLOGIA

Fernando Silveira

O envolvimento neurológico nas MPS pode acontecer a vários níveis do sistema nervoso central ou periférico e várias técnicas neurofisiológicas são usadas na sua avaliação.

Nas técnicas neurofisiológicas na área da eletromiografia e estudos de condução nervosa salienta-se o despiste de neuropatia de compressão dos nervos medianos no trajeto do canal cárpico, pela sua prevalência, idade de início e sintomatologia atípicas.

O Síndrome do Túnel Cárpico é uma das patologias musculoesqueléticas mais comuns nas MPS

Na literatura a idade média de diagnóstico do Síndrome do Túnel Cárpico nos doentes com MPS varia entre os 5.3 e 9.5 anos, mas existe elevada incidência antes dos 2 anos nas avaliações com estudos de condução nervosa. No entanto só 1/3 dos casos apresenta clínica sugestiva, sendo muitas vezes o diagnóstico tardio e já com défices neurológicos instalados.

Por seu turno, uma das principais causas de Síndrome do Túnel Cárpico juvenil, são as formas atenuadas de MPS.

A monitorização neurofisiológica intraoperatória compreende uma série de técnicas que permitem a recolha de sinais eletrofisiológicos consecutivamente, durante uma cirurgia em que existe elevado risco de lesão neurológica iatrogénica.

A realização de Potenciais Evocados Motores e Potenciais Evocados Somatossensitivos tem-se tornado no método de escolha na monitorização das cirurgias com elevado risco de lesão medular.



MUCOPOLISSACARDOSES: TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS E NOVAS PERSPECTIVAS

José Pedro Vieira

As Mucopolissacaridoses são doenças de armazenamento lisossomal devidas a défice enzimático, genético, no catabolismo dos Glicosaminoglicans.

Existem diversas intervenções de suporte e de tratamento sintomático para as múltiplas complicações neurológicas das MPS, que melhoram os sintomas e a qualidade de vida dos doentes e das suas famílias. Não impedem contudo o declínio relacionado com a progressão da doença. Mencionamos a intervenção psiquiátrica para os problemas de comportamento e para o tratamento da insónia, o reconhecimento e tratamento de apneia obstrutiva do sono, da apneia central por compressão medular, o diagnóstico de surdez e uso de prótese auditiva, o tratamento cirúrgico de hidrocefalia, identificação precoce e correção cirúrgica de compressão medular, tratamento da epilepsia e o tratamento de neuropatia de «entrapment».

A terapia de substituição enzimática e o transplante de células hematopoiéticas trouxeram uma nova perspectiva para o tratamento, nomeadamente a melhoria clínica ou a estabilização de muitas das manifestações sistémicas e, em menor dimensão, neurológicas destas doenças. Ensaio clínico conduziram á aprovação de terapia de substituição enzimática em MPS I, II, IV, VI e VII. O transplante de células hematopoiéticas é considerado a intervenção adequada para MPS I diagnosticada antes dos 2 anos e meio com QD>70. Centenas de doentes já foram submetidos a esta intervenção. Poderá ser considerada também em doentes MPS II, VI e VII.

Estão em curso ensaios de terapia génica (reposição do gene) em MPS IH, II e III (A e B).



ABORDAGEM NEUROCIRÚRGICA: ORIENTAÇÕES E RISCOS

Guirish A Solanki

As manifestações espinhais da MPS afetam criticamente a mobilidade e os déficits neurológicos progressivos com risco de morte súbita. A complexa articulação C1-C2 está entre os 3 locais mais comumente afetados (com as junções cêrvico-torácica e tóraco-lombar), resultando em subluxação horizontal instável e compressão medular severa com mielopatia. O envolvimento esquelético inclui vértebras em forma de bala ou deformadas, levando ao desenvolvimento de deformidades cifóticas e formação de gibba, particularmente nas regiões tóraco-lombar e cêrvico-torácica. Na MPS IV, há perda óssea significativa, erosão das massas laterais e instabilidade grave, causando lesão e compressão progressiva da medula espinhal por micro-concussão. Na MPS VI, o arco posterior de C1 é curto e atarracado, levando à estenose do canal cervical focal e compressão da medula espinhal. As MPS I e II são mais propensas a apresentações compressivas e deformidades.

Uma vez observada compressão ou lesão medular, se não tratada, a temida compressão cêrvico-medular ou torácica progressiva leva à progressão quadriparética ou paraparética consequente e crianças em cadeira de rodas ou pior. O tratamento requer um plano cirúrgico e multidisciplinar bem pensado para otimizar a criança em centros com a experiência e facilidades técnicas e uma equipa para realizar a cirurgia complexa e exigente, a fim de evitar complicações como paralisia, dependência de ventilador ou morte.

Discutiremos os aspectos cirúrgicos do manejo, incluindo história natural e quando intervir para a modificar, seleção de caso, planejamento pré-operatório. Como selecionamos qual abordagem cirúrgica. A importância da monitorização intraoperatória da profundidade da anestesia, pressão arterial e neuro monitorização intraoperatória. Quando descomprimir versus opções de fixação cervical. O pós-operatório e o apoio fisioterapêutico comunitário. Como evitar complicações cirúrgicas e gerenciá-las com casos ilustrativos e discussão de casos desafiadores.

Concluimos que as crianças com manifestações espinhais de MPS podem ser tratadas adequadamente com intervenções cirúrgicas que podem proporcionar melhora da mobilidade e segurança com prevenção de déficits neurológicos.



ABORDAGEM ANESTÉSICA NAS MPS

Patrícia Santos

As mucopolissacaridoses (MPS), estão associadas a um elevado risco anestésico. Este risco não está apenas relacionado com a abordagem da via aérea superior, mas também com obstrução da via aérea a vários níveis, morbidade respiratória e cardíaca. Nos últimos 20 a 30 anos, a evolução terapêutica nesta área com o recurso a transplante de medula óssea ou terapia de reposição enzimática, diminuíram significativamente o risco associado à anestesia nos diferentes tipos de MPS. No entanto, o impacto da evolução clínica e técnica no âmbito da abordagem da via aérea, no mesmo intervalo temporal reduziu a taxa de intubação falhada e a morbidade. O recurso a novos dispositivos supraglóticos, videolaringoscopia, fibroscopia e outras técnicas avançadas da via aérea constitui atualmente parte da abordagem intraoperatória destes doentes. No entanto, é fundamental uma avaliação pré-operatória multidisciplinar para estratificação do risco e planificação da indução, manutenção anestésica e recobro. O maior desafio na prestação de cuidados anestésicos, é a possibilidade de realização de procedimentos minor em doentes com MPS em centros não diferenciados e em que os anestesiológicos não estejam familiarizados com esta situação.

Esta questão precisa de ser resolvida e poderá passar pela referenciação adequada dos casos e a produção de guidelines para abordagem anestésica destas situações. É importante salientar que o aumento da longevidade, conduziu alguns dos desafios anestésicos para a faixa etária do adulto, aumentando o número de anestesiológicos que podem ser expostos a uma situação clínica incomum.



AValiação E ABORDAGEM EM MEDICINA FÍSICA E DE REABILITAÇÃO

Ana Isabel Silva

As Mucopolissacaridoses (MPSs) constituem um grupo de doenças raras, clinicamente heterogêneo, mas que cursa com um conjunto de sintomas severos e de atingimento multiorgânico. O objetivo do tratamento atual das MPSs é mitigar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida (QV). Assim, o diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para melhores outcomes. O tratamento assenta num tripé que engloba terapêuticas específicas da doença, reabilitação e educação/suporte ao doente/cuidadores. A Medicina Física e de Reabilitação (MFR) sendo uma especialidade médica que tem o seu foco na promoção da função física/cognitiva, da atividade e da participação tem um papel importante no tratamento das manifestações músculo-esqueléticas, respiratórias, dor, fala/linguagem, disfagia. Os produtos de apoio constituem uma ferramenta relevante para a melhoria da qualidade de vida e a promoção da participação destes doentes. A reabilitação deve iniciar-se precocemente, de forma individualizada e centrada no doente/cuidadores. O sucesso da reabilitação depende da interação de toda uma equipa multiprofissional e multidisciplinar.



MPS
360

SITUAÇÃO ATUAL E NOVAS PERSPECTIVAS NAS TERAPIAS PARA MPS: DESAFIOS PARA O CLÍNICO E PARA O PACIENTE/FAMÍLIA

Roberto Giugliani

Pouco mais de um século após o relato na literatura médica dos primeiros casos de mucopolissacaridoses (MPS) por Hunter em 1917, são inegáveis os avanços obtidos na compreensão da fisiopatologia, no diagnóstico e no manejo dessas enfermidades raras. Todas as 11 enzimas deficientes relacionadas com as MPS conhecidas já foram identificadas, bem como os 11 genes que as codificam. Temos uma razoável compreensão sobre a influência do genótipo no fenótipo, e hoje sabemos que o acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs), embora pareça ser o primeiro desencadeante do quadro patológico, não é o único fator envolvido. Componentes inflamatórios, alterações na autofagia e outros distúrbios celulares estão presentes e devem ser considerados quando do manejo e do desenvolvimento de novas terapias. O processo diagnóstico, que tradicionalmente se iniciava pela dosagem de GAGs totais na urina, seguia com a identificação qualitativa dos seus diferentes tipos e se concluía com a medida da atividade enzimática em leucócitos, está sendo bastante modificado. Técnicas de espectrometria de massas em tandem já permitem identificar perfis de GAGs específicos para cada tipo de MPS, o que pode ser confirmado através de análises enzimáticas multiplex e/ou sequenciamento de nova geração dos genes relevantes no sangue em papel filtro, o que acelera o processo e simplifica significativamente a logística para a coleta e transporte das amostras. Em relação ao tratamento, tivemos nos últimos 20 anos progressos importantes, com terapias de reposição enzimática (TRE) desenvolvidas para 5 tipos de MPS (que incluem a maior parte dos pacientes) e há muitas novas terapias em fases avançadas de desenvolvimento, como TRE intratecal e intracerebroventricular, TRE com proteínas de fusão, terapia gênica, edição genômica e terapia com pequenas moléculas. Mesmo com esses avanços atuais e futuros, o diagnóstico precoce continuará sendo necessário para que as intervenções produzam os melhores resultados, o que leva a triagem neonatal a ser discutida e testada. Pelo seu caráter progressivo, envolvimento multissistêmico e comprometimento cognitivo (em vários tipos), estas doenças representam um desafio para a sociedade e especialmente para as famílias e cuidadores envolvidos, em virtude do cuidado multidisciplinar permanentemente necessário para garantir a melhor qualidade de vida possível aos pacientes com MPS.



RNA COMO ALVO TERAPÊUTICO: Desenvolvimento de abordagens inovadoras utilizando oligonucleótidos sintéticos

Francisca Coutinho, Liliana Matos, Juliana Santos, Mariana Gonçalves, Paulo Gaspar, Sandra Alves

Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

As abordagens terapêuticas de RNA estão em grande desenvolvimento e algumas destas terapias já foram aprovadas para uso clínico.

As estratégias mais conhecidas têm por base a utilização de oligonucleótidos antisense (ASOs) e siRNAs (short interfering RNAs) que são pequenos oligonucleótidos sintéticos que se ligam aos RNA alvo por meio de emparelhamento de bases. Estas moléculas podem atuar de diferentes formas, sendo a diminuição da expressão génica devido à degradação dos mRNA alvo e a modulação do processo de splicing, as mais amplamente aplicadas. Diferentes aplicações terapêuticas destes oligonucleótidos sintéticos estão em desenvolvimento, com vários ensaios clínicos em curso ou em fase de recrutamento.

O grupo de investigação em Doenças Lisossomais de Sobrecarga (DLS) integra o Departamento de Genética Humana do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA). Nos últimos anos, temos contribuído para o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico e caracterização de doentes com DLS bem como para o estudo dos mecanismos patofisiológicos destas doenças. Mais recentemente, começámos a desenvolver abordagens terapêuticas de RNA para as algumas destas patologias. Nesta apresentação vão ser apresentados alguns dos resultados já obtidos para as Mucopolissacaridoses e para a Mucopolipidose tipo II bem como algumas linhas de investigação que pretendemos desenvolver futuramente.



MPS
360

WORKSHOP

Apresentação do Projeto

“A FADA DOS DENTES 2020”,

UM MÉTODO PARA ESTABELECEER LINHAS CELULARES NEURONAIIS A PARTIR DE DENTES DE LEITE DE DOENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES

Coutinho MF^{1,2}, Santos JI^{1,2,3}, Carvalho S¹, Gaspar P⁴, Matos L^{1,2}, Encarnação M^{1,2}, Ribeiro R^{1,2}, Duarte AJ^{1,2}, Teles EL⁵, Martins E⁶, Garcia P⁷, Janeiro P⁸, Marques R⁹, Silva A¹⁰, Prata MJ^{3,11}, Alves S^{1,2}

¹Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, INSA, Porto, Portugal; ²Centro de Estudos de Ciência Animal, CECA-ICETA, Universidade do Porto, Porto, Portugal; ³Departamento de Biologia, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, Portugal; ⁴Unidade Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, INSA, Porto, Portugal ⁵Centro Hospitalar S. João, CHUSJ, Porto; ⁶Centro Hospitalar Universitário do Porto, CHUP, Porto; ⁷Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, CHUC, Coimbra; ⁸Hospital de Santa Maria, CHULN, Lisboa; ⁹Associação Sanfilippo Portugal; ¹⁰Associação Portuguesa do Lisossoma; ¹¹3S, Porto, Portugal

Tal como deixa adivinhar o mote desta 2ª reunião MPS 360, o envolvimento neurológico é uma das grandes preocupações quer dos profissionais de saúde quer das famílias MPS, pelo impacto tremendo que pode ter na qualidade de vida dos doentes. E, sendo precisamente as manifestações neurológicas aquelas para as quais não há qualquer tratamento específico, a investigação nesta área é absolutamente essencial.

Importa por isso desenhar e testar abordagens terapêuticas inovadoras para corrigir ou melhorar o fenótipo celular de envolvimento neuronal, mas importa também garantir que temos os modelos mais adequados a testar essas mesmas abordagens, sejam eles modelos celulares ou animais. Neste momento, há já vários modelos MPS disponíveis a nível mundial. No entanto, quer o modelo celular mais utilizado (fibroblastos de doentes), quer o modelo animal mais consensual (ratinho), têm uma série de desvantagens, algumas das quais são ainda mais evidentes para doenças com forte envolvimento neurológico.

Nesta apresentação, vamos resumir um projeto inovador, em que procuramos abordar a necessidade de desenvolver modelos adequados para mimetizar as MPS neuropáticas, de uma forma rápida e económica. Resumidamente, estamos a implementar uma técnica inovadora capaz de gerar linhas celulares neuronais a partir de células estaminais da polpa dentária (*DPSC*, 'dental pulp stem cells'), retiradas de dentes de leite de doentes.

Esses modelos serão uma excelente plataforma para mimetizar estas doenças em laboratório, e avaliar a eficácia de potenciais abordagens terapêuticas direccionadas para as manifestações neurológicas. Nesta apresentação, faremos um ponto de situação deste trabalho e discutiremos os seus próximos passos.

Agradecimentos:

Os trabalhos aqui referidos têm vindo a ser financiados pela Bolsa SPDM de apoio à investigação Dr. Aguinaldo Cabral 2018; 2019DGH1629/SPDM2018I&D) e por uma Incubator Grant da Sanfilippo Children's Foundation (2019DGH1656/SCF2019I&D). Futuramente, o plano de trabalhos aqui descrito, será desenvolvido no âmbito de um projeto FCT, a iniciar em Janeiro de 2022, para o qual recebemos recentemente financiamento: EXPL/BTM-SAL/0659/2021.



MPS
360

WORKSHOP

MPS I: A EXPERIÊNCIA DO STMO

(Serviço de Transplantes de Medula Óssea)
do IPO-Porto

**Rosa Branca Ferreira ⁽¹⁾, Inês Brito ⁽²⁾, Pedro Coelho ⁽¹⁾, Luís Leite ⁽¹⁾, Carlos Pinho Vaz ⁽¹⁾,
António Campos Júnior ⁽¹⁾.**

¹ STMO – IPO, Porto; ² Interna de Hematologia Clínica – CHSJ (em estágio de Transplantes de Medula no STMO – IPO, Porto); ³ STMO – IPO, Porto; ⁴ Interna de Hematologia Clínica – CHSJ (em estágio de Transplantes de Medula no STMO – IPO, Porto)

Entre 2009 e o momento presente, no STMO do IPO-Porto, foram submetidas a transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos, 4 doentes com o diagnóstico de MPS tipo I.

Tratam-se de 2 crianças do género masculino e 2 do feminino, com idades ao transplante entre os 14 e os 33 meses.

O primeiro destes transplantes foi efectuado em 29/06/2009.

Os restantes em 18/10/2013, em 16/01/2019, e, o último, em 04/10/2020.

Todos os transplantes foram feitos a partir de dador não relacionado. A mortalidade relacionada com o transplante foi nula, sendo que, no momento presente, todos os doentes se encontram vivos.

De referir que a complicação observada mais relevante foi a doença do enxerto contra hospedeiro com necessidade de imunossupressão sistémica.



Caso clínico:

RAPAZ DE 3 ANOS COM HIPERFOŞFATASEMIA TRANSITÓRIA, BAIXA ESTATURA E DISOSTOSE MÚLTIPLA

Jorge Sales Marques

Serviço de Pediatria - Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia

Introdução: A hiperfosfatasemia benigna transitória da infância (HBTI) afeta crianças com menos de cinco anos de idade, sem evidência de doença óssea, hepática ou endócrina. A fosfatase alcalina pode atingir níveis séricos 2 a 50x mais que os valores de referência para a idade. O retorno à normalidade ocorre em média após quatro meses. A Mucopolissacaridose tipo IV A (MPS IVA) ou doença de Morquio A, resulta de mutações no gene que codifica a galactosamina-6-sulfatase (GALNS). Clinicamente, podemos encontrar na criança baixa estatura, pectus carinatum, cifoescoliose e genu valgo no primeiro ano de vida. A associação dessas duas doenças não está descrita na literatura.

Caso clínico: Trata-se de um rapaz de 3 anos de idade, orientado para a consulta de Doenças metabólicas, por apresentar níveis elevados de fosfatase alcalina (FA), - 794 U / L (n: <281), com metabolismo cálcio / fósforo e paratormona dentro da normalidade. O cálcio e o fósforo na urina também estavam normais. A FA normalizou após 3 meses (186 U / L). Essa evolução foi compatível com HBTI. Ao exame físico apresentava macrocefalia, baixa estatura, pectus carinatum com eversão costal do tórax e genu valgo. O Rx do esqueleto e a ressonância magnética do cérebro mostraram sinais de doença de armazenamento. O estudo molecular confirmou o diagnóstico de MPS IVA, com gene GALNS positivo; c.115 116delGA; pAsp39ArgfsX6; EX1 / CDS1, chr16: 88923170..88923171; homocigoto, provavelmente patogénico. Os pais são portadores e a irmã normal. Iniciou tratamento com elosulfase, enzima de substituição, na dose de 2 mg/kg EV, 1x/ semana.

Discussão: As alterações clínicas, analíticas e radiológicas são compatíveis com o diagnóstico de Doença de Morquio A. A criança foi enviada a consulta de doenças metabólicas não por suspeita de doença de sobrecarga, mas por apresentar valor elevado de FA no sangue no seguimento do estudo pelo médico de família por apresentar baixa estatura, pectus escavatum e velocidade de crescimento de 1 cm/ano. A hiperfosfatasemia transitória é diagnosticada na maioria dos casos de uma forma acidental.

No caso presente, esta associação entre a doença Morquio e HBTI parece ser apenas ocasional. Não parece haver qualquer relação direta entre as duas doenças.



MACULAR CHANGES IN A MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I PATIENT WITH EARLIER SYSTEMIC THERAPIES

Ana Cunha

Augusto Magalhães¹, Ana Maria Cunha¹, Rodrigo Vilares-Morgado¹, Elisa Leão-Teles², Esmeralda Rodrigues², Manuel Falcão^{1,3}, Ângela Carneiro^{1,3}, Jorge Breda¹, Fernando Falcão-Reis^{1,3}

¹Department of Ophthalmology, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal; ² Pediatric Department, Reference Centre of Inherited Metabolic Diseases, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal; ³ Department of Surgery and Physiology, Faculty of Medicine of University of Porto, Porto, Portugal

Purpose. To describe retinal findings in a patient with mucopolysaccharidosis type I (MPS I) that underwent an early treatment with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and enzyme replacement therapy (ERT).

Case Report. We describe a case of a 12-year-old female with a biochemical and genetic diagnosis of MPS I. She underwent HSCT and ERT on the first year of life. The visual acuity was 5/10 in both eyes and she had bilateral grade 2 corneal haze. Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) revealed thickening of the external limiting membrane (ELM) at the fovea. In the parafoveal and perifoveal regions, SD-OCT displayed a loss of the interdigitation, ellipsoid, and myoid zones and of the ELM accompanied by progressive thinning of the outer nuclear layer. Fundus infrared imaging revealed a hyperreflective ring centred on the fovea and hyporefective areas in temporal parafoveal regions in both eyes. En face OCT imaging revealed two hyperreflective rings on the outer retinal level.

Conclusion. This patient developed macular changes with foveal deposition of hyperreflective material and parafoveal thinning, despite early systemic treatment. Systemic therapies can provide an increase in life expectancy and stabilize visual acuity and corneal clouding, although their effect on retinal degeneration is unknown.



MUCOPOLYSSACHARIDOSIS IN PORTUGAL: BIOCHEMICAL AND MOLECULAR DIAGNOSIS at CGMJM - CHUPorto

Isaura Ribeiro ^{1,2,3}, Carla Caseiro ¹, Francisco Laranjeira ¹, Eugénia Pinto ¹, Sónia Rocha ¹, Helena Ribeiro ¹, Elisabete Silva ¹, Célia Ferreira ¹, Sara Pacheco ¹, Cátia Magro ¹, Dulce Quelhas ^{1,2,3}, Lúcia Lacerda ^{1,2,3}

¹ Unidade de Bioquímica Genética, Centro de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar e Universitário do Porto (CHUPORTO), Centro de Referência em Doenças Hereditárias do Metabolismo. ² UMB -Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine, ICBAS, University of Porto - Clinical and Experimental Human Genomics group. ³ ITR - Laboratory for Integrative and Translational Research in Population Health

Background: Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of lysosomal storage diseases (LSD) caused by deficiency of any enzyme required for the stepwise breakdown of glycosaminoglycans (GAG). These deficiencies originate GAG accumulation in the lysosome in several organs, leading to cellular dysfunction and clinical abnormalities. MPS phenotype covers a broad spectrum ranging from mild to severe forms, including skeletal deformities, joint stiffness, facial coarse features, cardiac complications, hearing loss and vision impairment. Most patients display severe central nervous system involvement. MPS have an autosomal recessive transmission mode, with the exception of MPS II (X-linked). MPS have been classified according to the enzyme defect and systemic manifestations and include eleven types and subtypes: Hurler, Scheie, Hurler-Scheie, Hunter, Sanfilippo A, B, C and D, Morquio A and B, Maroteaux-Lamy, Sly and Hyaluronidase deficiency.

Samples and methods: This work presents almost 40 years casuistic of the Biochemical Genetics Laboratory/Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, CHUPorto, a Portuguese reference laboratory providing diagnosis of LSD, from national hospitals from all the country. In this study, a retrospective analysis of MPS patients will be presented, regarding biochemical and molecular characteristics. Urinary GAG quantification followed by electrophoresis was usually the first step for biochemical diagnosis of excreting forms. Enzyme activity assays (dried blood spot, plasma or peripheral blood leukocytes) are gold standards to establish the specific MPS diagnosis. Molecular analysis including gDNA and cDNA sequencing of affected genes are crucial for a final diagnosis.

Results: MPS account for 19% of the total LSD diagnosed in our laboratory. Taking the MPS eleven subtypes together, a total of 170 patients were diagnosed since 1984: 41 with MPS I (33 Hurler, 4 Hurler-Scheie and 4 Scheie), 37 with MPS II (Hunter), 39 with MPS III (7 Sanfilippo A, 25 Sanfilippo B and 7 Sanfilippo C), 20 with MPS IV (18 Morquio A and 2 Morquio B), 24 with MPS VI (Maroteaux-Lamy) and 9 with MPS VII (Sly). Patients with MPS III D and hyaluronidase deficiency have not yet been referred.

Conclusion: This work presents the MPS spectrum of Portuguese patients referred to our laboratory, from public and private national hospitals. From around 15 000 LSD clinical suspected patients, MPS account for 19% of the total LSD diagnosed and MPS I, MPS II and MPS III are the most frequent one. The overall birth prevalence of MPS in Portugal is 4/100 000 live births.

Mild forms of the disease may remain underdiagnosed due to collection of non-representative urine samples (caused by the intermittent day period of urinary GAG excretion). Moreover, a strong clinical suspicion, not confirmed by GAG excretion, should proceed by enzyme activity determination to exclude non excreting forms of at least types IVA and VII MPS. Increasing awareness of these two conditions among clinicians is extremely important given that an earlier diagnosis is crucial for better clinical outcomes in MPS with available therapies. Genotype is essential for genetic counselling to affected families, and allows, in some types, genotype-phenotype correlation.



Patrocinadores Científicos:



Patrocinadores:

B:OMARIN

SANOFI GENZYME 



ultragenyx
pharmaceutical