

PORTO

07  
10

2022

# MPS 360

## MPS E EVIDÊNCIA DO MUNDO REAL

Organização:

Secretariado



Centro de Referência  
Doenças Hereditárias do Metabolismo



SÃO JOÃO



European  
Reference  
Network  
for rare or low prevalence  
complex diseases

© Network  
Hereditary Metabolic  
Disorders (MetHERN)

## **Comissão Científica CRe DHM:**

### **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

### **Esmeralda Rodrigues, MD**

Pediatra, Coordenadora do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar Universitário de São João

### **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.

## **Comissão Organizadora CRe DHM:**

### **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

### **Paulo Castro Chaves, MD, PhD**

Internista, Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário São João. Departamento de Cirurgia e Fisiologia.

### **Teresa Campos, MD**

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

### **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**

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

# AGENDA

MPS  
360\*

08h30	Abertura do secretariado	
09h15 – 09h30	Sessão de abertura	Elisa Leão Teles, CHUSJ

## SESSÃO 1 – DO DIAGNÓSTICO E DO TRATAMENTO

09h30 – 09h50	O desafio do diagnóstico	Esmeralda Rodrigues, CHUSJ
09h50 – 10h10	Tratamento: resultados a longo prazo	Ana Cristina Ferreira, CHULC
10h10 – 10h25	O trilho cirúrgico: preparar o futuro	Esmeralda Martins, CHUP
10h25 – 10h45	<b>PAINEL DISCUSSÃO:</b> Anabela Oliveira, Carmo Macário, Paulo Gaspar	
10h45 – 11h05	Pausa para café	

## SESSÃO 2 – ACOMPANHAMENTO AO LONGO DO TEMPO

11h05 – 11h25	Processo de transição	Paulo Chaves, CHUSJ
11h25 – 11h45	Nova realidade: o envelhecimento	Patrício Aguiar, CHULN
11h45 – 12h05	Investigação clínica – do passado e do presente	Lúisa Diogo, CHUC
12h05 – 12h25	Novas perspetivas	Cristóbal Colón Mejeras, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
12h25 – 12h50	<b>PAINEL DISCUSSÃO:</b> Teresa Cardoso, Arlindo Guimas, Sandra Alves	

## SESSÃO 3 – AVALIAR PARA INTEGRAR E PERSONALIZAR

12h50 – 13h00	O doente e a doença	António Silva, APL
13h00 – 13h20	Qualidade de vida e integração na vida real: oportunidades e desafios	Joana Feijó, Health Cluster Portugal
13h20 – 13h50	<b>PAINEL DISCUSSÃO:</b> Ana Azevedo, Paulo Gonçalves, Elisa Leão Teles	
13h50 – 14h00	Comentário final e encerramento	
14h00	Almoço	

## MODERADORES

MPS  
360\*



### **Anabela Oliveira**

Medicina Interna - Diretora Interina do Serviço de Medicina; Coordenadora do polo de adultos do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte; Lisboa; Presidente da CCTDLS, Portugal



### **Maria do Carmo Macário**

Neurologia - Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra Coimbra, Portugal



### **Paulo Gaspar**

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal



### **Maria Teresa Cardoso**

Medicina Interna - Coordenadora do Grupo de Adulto do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, Porto, Portugal



### **Arlindo Guimas**

Medicina Interna - Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal



### **Sandra Alves**

Unidade de Investigação e Desenvolvimento - Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Porto, Portugal



### **Ana Azevedo**

Centro de Epidemiologia Hospitalar, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal; Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses e Educação Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal; EPIUnit - Unidade de Investigação em Epidemiologia, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto, Portugal; ITR- Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional, Porto, Portugal



### **Paulo Gonçalves**

Vice-presidente da SPEM - Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla e Presidente da RD-Portugal, União das Associações das Doenças Raras de Portugal



### **Elisa Leão Teles**

Pediatria - Coordenadora Científica e da Equipa Multidisciplinar do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, Porto, Portugal

## PALESTRANTES

MPS  
360\*



### Ana Cristina Ferreira

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo – Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal



### Cristóbal Colon

Unidade de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Metabólicas Congénitas, Serviço de Neonatologia, Hospital Clínico Universitário de Santiago de Compostela, Espanha



### Esmeralda Martins

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal



### Esmeralda Rodrigues

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar Universitário de São João, Portugal



### Joana Feijó

Diretora de Desenvolvimento de Negócio, Health Cluster Portugal, Portugal



### Luísa Diogo

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal



### Patrício Aguiar

Centro Hospitalar Lisboa Norte; Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal



### Paulo Chaves

Centro de referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar e Universitário São João. Departamento de Cirurgia e Fisiologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal



### António Silva

Presidente da APL - Associação Portuguesa de Doenças do Lisossoma, Portugal

# MPS E EVIDÊNCIA DO MUNDO REAL

## TRATAMENTO:

### RESULTADOS A LONGO PRAZO

**Ana Cristina Ferreira**

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo.  
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

As Mucopolissacaridoses (MPSs) são um grupo de doenças hereditárias, multissistêmicas de armazenamento lisossomal (LSDs) devido a defeitos na degradação de glicosaminoglicanos (GAGs), com uma incidência geral de 1:20.000 nados vivos.

O transplante de células pluripotenciais hematopoéticas (HSCT) foi o primeiro tratamento, aplicado com sucesso para a forma mais grave de MPS tipo I, e com resultados mais controversos em doentes com MPS II, III, IV e VI. A terapêutica enzimática de substituição (TES), obtido por meio tecnologia de DNA recombinante, é outro tratamento disponível para MPSs de tipo I, II, IVA, VI e VII.

Os ensaios clínicos são realizados durante em tempo limitado e incluem apenas doentes com características que permitem realizar tarefas com resultados quantificáveis. A experiência do mundo real pode ser muito diferente. Por outro lado, os dados pós-comercialização, a mais longo prazo, são por vezes controversos, possivelmente relacionados com variáveis relacionados com a gravidade da doença, órgãos envolvidos de forma diferente, idade de início do tratamento e desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco.

Partindo de um caso real, serão abordadas as evidências atuais sobre os resultados a longo prazo das terapêuticas disponíveis para as MPSs, obtidos em ensaios clínicos de fase III e em estudos observacionais pós-aprovação.



# NOVAS PERSPETIVAS

## Cristóbal Colon

Unidade de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Metabólicas Congénitas, Serviço de Neonatologia, Hospital Clínico Universitário de Santiago de Compostela, Espanha

Apresentamos a experiência do nosso centro na investigação e tratamento da doença de Morquio A desde dois pontos de vista: fisiológico, e desde a preparação de uma fórmula, sob patente, que permita uma melhor e maior distribuição da enzima de substituição enzimática como tratamento desta patologia.

Tradicionalmente, o papel biológico das proteínas foi abordado através do estudo de “uma proteína de cada vez”. Atualmente, têm sido desenvolvidos métodos de alto rendimento para estudar um número maior de moléculas, incluindo ácidos nucleicos, proteínas, metabolitos e outros, ao mesmo tempo no que conhecemos como proteômica, metabolômica, etc.

Para estudar em detalhe as modificações proteicas que são produzidas nos doentes con Morquio A, definimos 4 grupos de pacientes: Pacientes MPS IVA sem tratamento, pacientes MPS IVA com tratamento (amostra antes da infusão e amostra 24h depois da infusão), e controles saudáveis. Conseguimos identificar 86 proteínas desreguladas em amostras de leucócitos, através de uma análise quantitativa usando SWATH, e a partir de uma biblioteca de 690 proteínas de potenciais biomarcadores expressados em leucócitos em todos os grupos analisados.

Por outro lado, e em segundo lugar, conseguimos também, sob patente, uma fórmula através de nanopartículas que ainda está em fase de experimentação em ratinhos knockout, e cujos resultados preliminares apontam para uma excelente distribuição nos órgãos-alvo e diminuição da presença de anticorpos.

# O TRILHO CIRÚRGICO – PREPARAR O FUTURO

## Esmeralda Martins

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar  
Universitário do Porto, Portugal

Mesmo no actual contexto de possibilidades diagnósticas e terapêuticas disponíveis, o tratamento sintomático direccionado continua a ser um pilar fundamental nas mucopolissacaridoses.

O atingimento sistémico neste grupo de patologias, sobretudo nos pacientes com a apresentação típica e mais precoce da doença, leva à necessidade de intervenções cirúrgicas frequentes e repetidas numa idade muito jovem antecedendo muitas vezes o diagnóstico da doença de base.

As cirurgias mais comuns na primeira infância são a miringotomia, adenoidectomia e/ou amigdalectomia e a correção de hérnias inguinal e/ou umbilical. No entanto, a necessidade de novas intervenções coloca-se ao longo do crescimento nomeadamente: cirurgia ao síndrome do túnel cárpico, cirurgia para descompressão medular, colocação de shunt ventrículo peritoneal, cirurgias ortopédicas e substituição de válvula cardíaca entre outras.

Pelas particularidades anatómicas e fisiológicas destes doentes o risco anestésico e cirúrgico inerente é muito acrescido.

A necessidade de equipas experientes para avaliar os riscos, decidir sobre o *timing* correcto de intervenção, prever e antecipar as complicações, monitorizar o acto cirúrgico e fazer a vigilância adequada no pós operatório é fundamental para evitar sequelas irreversíveis e contribuir para melhoria da qualidade de vida neste grupo de patologias.





# MPS:

## O DESAFIO DO DIAGNÓSTICO

### Esmeralda Rodrigues

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar  
Universitário de São João, Portugal

As Mucopolissacaridoses são um grupo de doenças hereditárias do metabolismo devidas à deficiência de enzimas lisossomais levando à acumulação de glicosaminoglicanos, que não sendo degradados, condicionam atingimento de vários órgãos e sistemas.

São doenças crónicas e progressivas, associadas a uma elevada morbilidade e impacto na qualidade de vida, mais marcante nos casos de maior severidade ou diagnosticadas mais tardiamente. O diagnóstico precoce é fundamental para instituição de tratamento atempado e aconselhamento genético.

No entanto, o reconhecimento precoce destas patologias é ainda difícil, mantendo-se muitas vezes, a odisseia do doente e família até ao diagnóstico final. O novo conhecimento médico e novas ferramentas facilitam o diagnóstico das mucopolissacaridoses, mas há ainda um grande percurso a percorrer.

É necessário a permanente sensibilização e informação destas patologias, que embora raras, têm intervenção que melhoram a qualidade de vida e prognóstico.

# QUALIDADE DE VIDA E INTEGRAÇÃO NA VIDA REAL: OPORTUNIDADES E DESAFIOS

**Joana Feijó**

Diretora de Desenvolvimento de Negócio, Health Cluster Portugal, Portugal

Nos últimos anos, os custos crescentes em saúde, o envelhecimento da população, assim como a crise pandémica vieram evidenciar a centralidade da Saúde e o papel cada vez mais determinante desta no suporte às populações e no desenvolvimento social e económico de uma sociedade.

Em termos nacionais, tem vindo a ser identificada a necessidade de um plano de ação que reconheça, em definitivo, a importância estratégica de um ecossistema da Saúde que fomente uma prestação de cuidados de qualidade a um custo equilibrado.

Dos vários exercícios de análise e diagnóstico realizados pelo HCP e da audição dos principais atores envolvidos no ecossistema, foram estabelecidas áreas de aposta estratégica, fundamentais na saúde, sendo algumas delas as seguintes: Smart Health e Dispositivos médicos; Medicamentos inovadores; Ensaios clínicos e Valorização do conhecimento.

Todas estas áreas têm um papel fundamental nos diferentes vértices da prestação dos cuidados de saúde e na melhoria da saúde das populações.

O desenvolvimento emergente da área de *Smart Health* a qual compreende as ferramentas e serviços que utilizam as tecnologias de informação e comunicação na prevenção, diagnóstico, tratamento, monitorização e gestão dos cuidados de saúde e dos estilos de vida terá um grande impacto na vida de doentes com limitações e com necessidades contínuas de monitorização.

A investigação e desenvolvimento que passa a ser possível pela agregação de dados clínicos em data lakes de saúde acelera drasticamente a descoberta de medicamentos inovadores tão importantes no tratamento de doenças como o cancro, doenças auto-imunes e doenças raras.

A implementação de ensaios clínicos 2.0, digitais e remotos permite ganhar velocidade na introdução no mercado de terapias e medicamentos emergentes. Por fim, uma área de bastante impacto, a do Value Based Healthcare, a qual analisa o valor real trazido para o doente pelo cuidado de saúde prestado, permitirá criar um ecossistema de Saúde mais eficiente e eficaz quer em termos de qualidade, quer de resultados para o doente, quer em termos de impacto financeiro.

Estas são as áreas a debater no sentido de poderem vir a melhorar, em muito, a abordagem a doenças raras como as Mucopolissacaridoses (MPSs), assim como a facilitar a inclusão destes doentes numa vida mais ativa.



# INVESTIGAÇÃO CLÍNICA - DO PASSADO E DO PRESENTE

**Luisa Diogo**

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar  
Universitário de Coimbra, Portugal

Desde as primeiras descrições clínicas de doentes com mucopolissacaridose (Hunter 1917; Hurler 1920; Sanfilippo e Mariteaux e Lamy em 1963), um longo caminho de investigação, descoberta, avanços e recuos tem caracterizado a investigação clínica destas doenças.

Ainda na década de 1960, a sua identificação como deficiências do catabolismo dos mucopolissacáridos, com excreção aumentada de glicosaminoglicanos (GAG) urinários, permitiu reuni-las sob a designação comum de Mucopolissacaridoses (MPS) e estabelecer a análise de GAG urinários como ferramenta diagnóstica.

A descrição de outras MPS (Sly 1973; défice de hialuronidase 1996) e a descoberta gradual dos défices enzimáticos lisosómicos causais e das alterações genéticas subjacentes na segunda metade do século XX permitiu reconhecer muitos doentes na sua diversidade genética, enzimática e fenotípica.

O conhecimento progressivo dos mecanismos fisiopatológicos tem aberto a porta à investigação do tratamento etiológico, desde o transplante de células estaminais, inicialmente para as formas mais graves de MPSI (1982), até ao advento da terapia de substituição enzimática (TSE), licenciada a partir do início do século XXI (2003) e atualmente disponível para a maior parte das MPS. Apesar de reduzir eficazmente a excreção de GAG e o volume do fígado e do baço, a resposta a nível de diversos órgãos é limitada ou mesmo inexistente devido à penetração limitada em diversos tecidos, com destaque para a barreira hemato-encefálica e/ou à imunogenicidade da proteína enzimática.

O insucesso relativo da TSE no tratamento das MPS, designadamente das manifestações cerebrais, tem levado à investigação de outras formas de fazer a enzima chegar aos tecidos.

A necessidade de conhecer bem a história natural das diversas MPS e a sua fisiopatologia e de identificar bons biomarcadores que permitam monitorizar a evolução da doença, a par da busca por outras formas de tratamento tem movido a realização de inúmeros estudos/ensaios clínicos. Uma consulta recente de MPS no site ClinicalTrials.gov gerou 202 resultados, com 31 estudos em fase de recrutamento, o que atesta a imensa atividade de investigação relativa a estas doenças. O sucesso da investigação fisiopatológica e terapêutica nas MPS consolidará os argumentos a favor do rastreio neonatal universal para as formas tratáveis, permitindo um início precoce da terapêutica e a melhoria da qualidade de vida dos doentes.



# NOVA REALIDADE: O ENVELHECIMENTO

**Patrício Aguiar**

Centro Hospitalar Lisboa Norte; Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

A evolução da arte médica tem permitido a sobrevivência até à idade adulta de doentes com patologias previamente só observadas pelos Pediatras, colocando aos médicos de adultos novos desafios em termos de conhecimento, relação médico-doente e relação institucional inter-pares.

Além das questões e problemáticas associadas à transição destes doentes da protecção, dedicação e especialização dos cuidados Pediátricos para a independência e complexidade dos cuidados dos adultos, novos desafios, aliados ao próprio envelhecimento dos doentes, se impõem.

Não apenas observamos uma nova história natural dos doentes com mucopolissacaridoses... a história das manifestações só observáveis pelo aumento da longevidade... as segundas e terceiras cirurgias por motivos semelhantes (a título de exemplo a substituição da substituição valvular)... as novas causas de morte, entre outras; mas também, o aparecimento das comorbilidades associadas à própria idade, que assumem aspectos particularmente complexos, pois enxertam-se no difícil fenótipo destas doenças.

Pelo descrito, também novos dilemas éticos e necessidade de qualificação dos cuidados de fim de vida desafiam as equipas multidisciplinares que prestam o suporte a estes doentes e tornam-se um tema fulcral de debate.

# ACOMPANHAMENTO AO LONGO DO TEMPO - PROCESSO DE TRANSIÇÃO

**Paulo Chaves**

Centro de Referência em Doenças Hereditárias do Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário São João. Departamento de Cirurgia e Fisiologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

É reconhecido que, nos últimos 40-50 anos, os avanços nos cuidados pediátricos aumentaram o número de crianças portadoras de doenças crónicas, incluindo doenças hereditárias do metabolismo (DHM), socialmente capazes e integradas com sucesso. Desta forma, o processo de transição em cuidados de saúde tornou-se inevitavelmente uma necessidade clínica reconhecida para os jovens portadores de doenças crónicas à medida que estes se aproximam da idade adulta e que, por isso, deixam de ter condições de seguimento nas Unidades Pediátricas onde até essa data eram habitualmente acompanhados.

O processo de transição, pela sua própria natureza, é complexo e com necessidades específicas de planeamento e acompanhamento necessitando de uma interligação próxima entre os vários elementos da equipa assistencial. Por isso, os problemas associados à transição têm recebido uma atenção cada vez maior. Adolescentes e jovens adultos com doenças crónicas e necessidades especiais de saúde enfrentam desafios específicos durante os anos de transição na medida em que a sua doença crónica os diferencia dos seus pares. Eles precisam não apenas de gerir a “transição normal”, mas também de enfrentar dificuldades adicionais relacionadas com os seus problemas médicos.

O processo de transição pode ser definido como um movimento intencional e planeado de adolescentes e jovens adultos com condições físicas e médicas crónicas de sistemas de saúde centrados na criança para sistemas de saúde orientados para adultos. O objetivo principal será o de maximizar o funcionamento e o potencial ao longo da vida através da prestação de cuidados de saúde de alta qualidade apropriados ao desenvolvimento e que continuem ininterruptos à medida que o indivíduo passa da adolescência para a idade adulta. Nesta apresentação, depois da contextualização, definição do problema e identificação dos princípios gerais inerentes, pretende-se chamar a atenção para as barreiras no processo de transição identificadas por jovens adultos e pais, identificar as fases do processo e a forma de fazer o seu acompanhamento e monitorização.

A transição tem sido estudada em muitas doenças crónicas, mas devido à sua natureza rara, estudos em adolescentes e adultos jovens com DHM são escassos, embora existam recomendações internacionais publicadas e que permitem orientar as melhores práticas nesta fase tão sensível.



# O DOENTE E A DOENÇA

## António Silva

Presidente da APL - Associação Portuguesa de Doenças do Lisossoma, Portugal

Sabemos que a forma de aceitar e encarar a doença tem repercussões no dia a dia do doente, na sua vida familiar, académica, profissional e social.

O acompanhamento pelos profissionais de saúde é da maior importância para a estabilidade e bem-estar do doente, mas, a sua personalidade, a família e amigos que o rodeiam, o meio social onde nasceu e onde vive, influenciam por completo a forma de enfrentar a doença e os obstáculos que surgem.

Vamos partilhar o testemunho real de um jovem, que fez um percurso académico, que tem uma vida profissional ativa e, que nos deixa a mensagem de que não é a doença que o define.



Patrocinadores Científicos:



SECÇÃO DE DOENÇAS  
HEREDITÁRIAS DO  
METABOLISMO



Patrocinadores:

B:OMARIN

sanofi



ultragenyx  
pharmaceutical

Organização:

Secretariado



Centro de Referência  
Doenças Hereditárias do Metabolismo



SÃO JOÃO



European  
Reference  
Network

for rare or low prevalence  
complex diseases

© Network  
Hereditary Metabolic  
Disorders (MetabERN)