

SRNOM - PORTO

11/10
2024

MPS E DOENÇAS AFINS

MPS
360

Secretariado



www.its-comunicacao.pt
www.mps360.pt

Organização



Centro de Referência
Doenças Hereditárias do Metabolismo



SÃO JOÃO



European
Reference
Network
for rare or low prevalence
complex diseases

© Network
Hereditary Metabolic
Disorders (Metu&H)

COMISSÃO CIENTÍFICA / COMISSÃO ORGANIZADORA



COMISSÃO CIENTÍFICA

Elisa Leão Teles, MD

Pediatra, Coordenadora Científica e da equipa Multidisciplinar do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, da Unidade Local de Saúde de S. João.

Esmeralda Rodrigues, MD

Pediatra, Coordenadora do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, da Unidade Local de Saúde de S. João.

Teresa Cardoso, MD

Internista, Coordenadora do Grupo de Adulto do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, da Unidade Local de Saúde de S. João.

COMISSÃO ORGANIZADORA

Elisa Leão Teles, MD

Pediatra, Coordenadora Científica e da equipa Multidisciplinar do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, da Unidade Local de Saúde de S. João.

Paulo Castro Chaves, MD, PhD

Internista, Centro de Referências de Doenças Hereditárias do Metabolismo, da Unidade Local de Saúde de S. João.

Teresa Campos, MD

Pediatra, Centro de Referências de Doenças Hereditárias do Metabolismo, da Unidade Local de Saúde de S. João.

Helena Santos, MD

Pediatra, Unidade Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho; Local de Saúde Gaia e Espinho (Centro Afiliado do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo).

Mariana Pintalhão, MD

Internista, Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, da Unidade Local de Saúde de S. João.

PROGRAMA

MPS
360

09h00 Abertura | Elisa Leão Teles, H. São João, ULS S. João, Porto

09h15 **OLIGOSSACARIDOSES E MUCOLIPIDOSES: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E NOVAS PERSPECTIVAS**

Moderadores: Anabela Oliveira, HSM, ULS Sta. Maria, Lisboa
Esmeralda Martins, CMIN, ULS St. António, Porto

09h15 Oligossacaridoses: olhando para a alfa-manosidose - Carmo Macário, ULS de Coimbra, Coimbra

09h35 Mucopolídeos: Do presente e do futuro: prioridades de investigação - Esmeralda Rodrigues, H São João, ULS S. João, Porto

09h55 Discussão

10h15 Pausa para café

10h45 **MUCOPOLISSACARIDOSES: REVISITANDO A INFLAMAÇÃO E NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÉUTICAS**

Moderadores: Teresa Cardoso, HSJ, ULS S. João, Porto
Sandra Alves, INSA, Porto

10h45 O papel da inflamação nas MPSs e afins - Francisca Coutinho, INSA, Porto

11h05 Proteínas de fusão: ensaios clínicos em curso - Mireia del Toro, Vall D'Hebron Hospital, Barcelona

11h25 Discussão

11h45 **MPS: ANÁLISE CRÍTICA DA ABORDAGEM NA PRÁTICA CLÍNICA**

Moderadores: Luísa Diogo, H. Pediátrico de Coimbra, ULS de Coimbra, Coimbra
Paulo Gonçalves, RD Portugal

11h45 MPS III: orientações clínicas consensuais - Ana Cristina Ferreira, H D. Estefânia, ULS S. José, Lisboa

12h05 Protocolos de monitorização em MPSs: reavaliação da experiência do clínico e do doente ou pessoa - Anabela Bandeira, CMIN, ULS St. António, Porto

12h25 Desafios na integração e necessidades não satisfeitas da pessoa com MPS /doenças afins - Patrício Aguiar, HSM, ULS Sta. Maria, Lisboa

12h45 Discussão

13h15 Conclusões Finais

13h25 Almoço

MODERADORES

MPS
360



Anabela Oliveira

Diretora Interina do Serviço de Medicina; Coordenadora do polo de adultos do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, Unidade Local de Saúde de Sta. Maria



Elisa Leão Teles

Coordenadora Científica e da Equipa Multidisciplinar do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, da Unidade Local de Saúde de S. João



Esmeralda Martins

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo. Unidade Local de Saúde de Sto. António



Luísa Diogo

Coordenadora do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo. Centro Hospitalar Universitário de Coimbra



Maria Teresa Cardoso

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



Paulo Gonçalves

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



Sandra Alves

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

PALESTRANTES

MPS
360



Ana Cristina Ferreira

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo.
Hospital D. Estefânia, Unidade Local de Saúde de S. José



Anabela Bandeira

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo.
Unidade Local de Saúde de Sto. António



Esmeralda Rodrigues

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo.
Unidade Local de Saúde de S. João



Francisca Coutinho

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



Maria do Carmo Macário

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo.
Unidade Local de Saúde de Coimbra



Mireia-del-Toro

Hospital Vall d'Hebron Barcelona, Spain



Patrício Aguiar

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo.
Unidade Local de Saúde de Sta. Maria, Faculdade de Medicina
de Lisboa

Oligossacaridoses

Olhando para alfa-manosidose

Carmo Macário

A alfa manosidose é uma doença de acumulação lisossômica, autossômica recessiva, ultra-rara, do grupo das oligossacaridoses. As oligossacaridoses têm em comum acumular glicoproteína intralisossomal, por deficiente degradação, causado por defice enzimático numa das enzimas lisossômicas. Neste grupo temos α and β manosidose, fucosidose, sialidose tipo I e II, Doença de Schindler e aspartilglicosaminuria.

A Alfa-manosidose tem muitas semelhanças com as Mucopolissacaridoses: são multissistêmicas, progressivas, com amplo espectro fenotípico, pelo que podem ser clinicamente indistintas.

O diagnóstico da Alfa-manosidose pode ser, à semelhança das outras lisossomais, bioquímico (acumulação de oligossacaridos na urina ou sangue), enzimático (defice de atividade da alfa-manosidase) e confirmado geneticamente por mutação homozigótica ou dupla heterozigótica no gene MAN2B1. No tratamento, para além dos cuidados médicos sintomáticos, poderão ser considerados o transplante de células hematopoiéticas (em idades precoces) ou a terapêutica de substituição enzimática com Velmanase alfa. O diagnóstico precoce é importante para a otimização da eficácia terapêutica.

Mucopolidroses: Do presente e do futuro: prioridades de investigação

Esmeralda Rodrigues

As Mucopolidroses II e III são doenças hereditárias do metabolismo devidas a disfunção lisossomal. São doenças muito raras, com atingimento grave multissistémico devidas a deficiência do complexo N-acetilglucosamina fosfotransferase, que compromete a correta marcação da enzimas lisossomais com manose 6 fosfato. Os resíduos de manose 6 fosfato são marcadores que direcionam as enzimas para os lisossomas permitindo sua internalização. Na sua ausência / deficiência, as hidrólases lisossomais encontram-se aumentadas no plasma e fluidos, mas diminuídas no lisossoma, havendo conseqüente acumulação de substratos parcialmente ou não degradados.

MLII (I cell disease) é a forma mais grave da doença, apresentado sintomas e sinais similares aos encontrados nas mucopolissacaridoses e também gangliosidoses.

Os doentes com MLII apresentam-se precocemente com dismorfia, anomalias graves do crescimento/baixa estatura, alteração esqueléticas, envolvimento cardíaco, hiperplasia gengival, organomegalias e perturbação global do desenvolvimento; todos os sintomas sofrem agravamento gradual com o tempo.

A ML III (polidistrofia Pseudo- Hurler) é uma forma mais ligeira da doença, com características clínicas mais atenuadas e maior sobrevida.

Atualmente não existe tratamento específico, sendo o tratamento de suporte fundamental para uma melhor qualidade de vida.

No entanto e à semelhança de outras doenças hereditárias do metabolismo, aguardamos a perspectiva de tratamentos futuros que alterem o curso destas patologias.



O papel da inflamação nas Mucopolissacaridoses e afins

Maria Francisca Coutinho^{1,2,3*}, Luciana Moreira^{1,2,3*} e Sandra Alves^{1,2,3*}

1 Research and Development Unit, Department of Human Genetics, INSA, Porto, Portugal; 2 Center for the Study of Animal Science, CECA-ICETA, University of Porto, Porto, Portugal; 3 Associate Laboratory for Animal and Veterinary Sciences (AL4AnimalS)

Ao longo das últimas edições da MPS 360, fomos desafiados a refletir sobre alguns dos maiores desafios enfrentados quer pelas famílias MPS quer pelos profissionais de saúde que as acompanham. Em quatro edições consecutivas, discutimos aspetos tão dispares quanto o envolvimento neurológico, a qualidade de vida, a evidência do mundo real, e as novas perspetivas terapêuticas de cariz mais personalizado. Este ano, no entanto, o mote da reunião deixa-nos adivinhar uma certa mudança de paradigma. Não vamos apenas debruçar-nos sobre as MPS e os seus aspetos particulares; vamos alargar o nosso foco de interesse às chamadas ‘doenças afins’ – aquelas que partilham não só a sintomatologia mas também uma certa patofisiologia com as MPS. E há grandes vantagens nesta abordagem mais abrangente da doença, não apenas porque nos permite compreender melhor as suas causas e as cascatas de acontecimentos que levam ao aparecimento dos sintomas que tão bem conhecemos, mas também porque potencia a utilização desse conhecimento para fins terapêuticos.

De facto, se é verdade que estamos numa era em que a medicina personalizada, ou de precisão, está a ganhar cada vez mais adeptos, e a alcançar cada vez mais sucessos em termos clínicos, sabemos também que essas abordagens são extremamente dispendiosas, e difíceis de testar. É por isso natural que, paralelamente aos esforços que vêm sendo feitos por muitos (inclusivamente por nós) para desenvolver os chamados tratamentos ‘mutation-specific’, haja também uma forte aposta no reposicionamento de drogas que sejam capazes de tratar várias doenças ao mesmo tempo, por atuarem ao nível de mecanismos patofisiológicos comuns. Um dos exemplos mais paradigmáticos dessa abordagem nas MPS, é o uso de anti-inflamatórios para combater a doença multissistémica.

Nesta apresentação, vamos revisitar uma série de estudos sobre o papel da inflamação nas MPS, e perceber o que tem vindo a ser feito para compreender a importância desse mecanismo, aparentemente tão comum, na génese destas patologias. Vamos também perceber se é ou não viável atuar sobre o processo inflamatório de modo a promover uma melhoria da doença. Para isso, vamos recorrer à bibliografia publicada, e sistematizar o que diversos autores foram observando, quer em modelos animais, quer nos próprios doentes. E, para vos mostrar que a inflamação não é um exclusivo das MPS, vamos também focar o exemplo das Mucopolisossacaridoses (ML), muito em particular o da ML II.

Por fim, vamos mostrar-vos alguns dos modelos de MPS e ML com que temos vindo a trabalhar no grupo de estudo das Doenças Lisossomais de Sobrecarga do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, e dar-vos uma pequena ideia de como poderemos, de futuro, avaliar o processo inflamatório, quer *in vitro* quer *in vivo*.

Agradecimentos:

Os planos de trabalho atualmente em curso no grupo de investigação e Desenvolvimento em Doenças Lisossomais de Sobrecarga em MPS e ML têm vindo a ser desenvolvidos no âmbito dos projetos EXPL/BTM-SAL/0659/2021 (Pi: Coutinho MF); ASOscureMPSIII (DOI 10.54499/2022.04667.PTDC); Bolsa SPDM de apoio à investigação Dr. Aguiñaldo Cabral 2019 (2020DGH1834; Pi: Alves S); e ModellingMLII (DOI 10.54499/2022.03836.PTDC; Pi: Moreira L).



Fusion Proteins

Mireia del Toro

One of the main problems in the current treatments available for MPS is their lack of penetration in some tissues such as bone or central nervous system. This inability to cross the blood brain barrier rules out the possibility to improve or prevent neurological involvement.

Modifying enzymes to make them reach the central nervous system is a promising approach for neuropathic MPS. One of the most developed modification is the combination of enzymes to antibodies or particles to allow them to trespass the blood brain barrier through some natural receptors such as insulin or transferrin receptors. We will review the different options and ongoing trials on enzyme modification and fusion proteins.





MPS III

Orientações Clínicas Consensuais


Ana Cristina Ferreira

A síndrome de Sanfilippo constitui um grupo de doenças lisossomais de sobrecarga caracterizada por declínio neurológico progressivo e envolvimento multissistêmico.

Orientações clínicas consensuais para o seguimento de doentes com este tipo de doenças raras e complexas são essenciais para garantir um rápido diagnóstico e o início dos cuidados apropriados e atempados.

Em 2017 foi estabelecida uma colaboração entre duas associações de doentes (Cure Sanfilippo nos EUA e Sanfilippo Children's Foundation na Austrália) que iniciou o processo da revisão da literatura e análise das evidências, cujas conclusões foram posteriormente revistas por um grupo internacional de especialistas clínicos com extensa experiência no seguimento de doentes com síndrome de Sanfilippo.

Desta revisão foram emanadas 178 declarações de consenso sobre a abordagem dos problemas clínicos mais relevantes no seguimento destes doentes assim como a recomendação de um cronograma de monitorização.



Protocolos de monitorização em MPS: reavaliação da experiência do clínico e do doente ou pessoa

Anabela Bandeira

Nos últimos anos, vários estudos centrados no doente com mucopolissacaridoses (MPS) tentaram quantificar a carga desta doença. As variadas manifestações clínicas das MPS, desde o atingimento esquelético, articular, pulmonar e cardíaco até problemas psicológicos, de fadiga e de controle da dor, tornam este grupo de doenças único e desafiador, tanto do ponto de vista dos médicos quanto dos doentes. O impacto do tratamento enzimático de substituição sobre as famílias com um doente com MPS, na qualidade de vida dos mesmos; interferência nas atividades de vida diária, disponibilidade de tempo e realização dos mais variados exames complementares de diagnóstico é uma área de preocupação.

O uso de ferramentas PRO (Patient reported outcome) para medir a qualidade de vida permitiram uma avaliação mais precisa sobre como se vive com uma doença progressiva e debilitante. O desenvolvimento de ferramentas de avaliação válidas e confiáveis e a implementação de avaliações de rotina podem levar à identificação precoce de áreas de dificuldade e à intervenção subsequente, minimizando o impacto negativo dos problemas relacionados com a própria doença e pelos respectivos tratamentos.

Tratar a doença médica primária não é suficiente no tratamento de doentes com doenças crônicas. Considerar a biologia, a psicologia e as circunstâncias sociais de toda o doente e da sua família conduz a melhores resultados para os doentes e para os profissionais e a uma melhor compreensão dos desafios únicos que todos enfrentam.

Desafios na integração e necessidades não satisfeitas da pessoa com MPS / doenças afins

Patrício Aguiar

As mucopolissacaridoses são patologias multissistêmicas que exigem o seguimento por uma equipa multidisciplinar especializada, onde o Pediatra especializado em Doenças Hereditárias do Metabolismo e/ou o Internista assumem um papel de coordenação e organização dos cuidados, com o intuito de manter um seguimento adequado dos doentes e dos complexos problemas que se colocam nestas patologias. E é exatamente um dos desafios que se impõe, pela raridade destas doenças, a manutenção de equipas multidisciplinares dedicadas e motivadas.

Mas esta é apenas um das necessidades não satisfeitas das pessoas com mucopolissacaridoses, na medida em que permanecem diversas manifestações que não são resolvidas com os tratamentos disponíveis, bem como dificuldades na manutenção do bem-estar pessoal e familiar e na integração social.



Patrocinadores Científicos:



Patrocinadores:

B:OMARIN



sanofi



ultragenyx
pharmaceutical

Secretariado



www.its-comunicacao.pt
www.mps560.pt

Organização:



Centro de Referência
Doenças Hereditárias do Metabolismo



SÃO JOÃO



European
Reference
Network
for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Hereditary Metabolic
Disorders (MetHERN)