



Doenças Raras com enfoque em Depósito Lisossômico

Rare Diseases with a Focus on Lysosomal Storage

Liane de Rosso Giuliani¹, Mariana Tessi de Souza.¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – HUMAP.

<http://www.seer.ufms.br/index.php/pecibes/index>

Resumo

Dentro do universo das Doenças Raras existe um subgrupo de Erros Inatos do Metabolismo, ao qual pertencem as Doenças de Depósito Lisossômico (DDLs). Dentre as DDLs, existe um grupo de mais de 50 doenças decorrentes da ineficácia na produção de enzimas, levando ao depósito de resíduos metabólicos nos tecidos, causando prejuízos sistêmicos. Nesse interim, a Mucopolissacaridose (MPS) é uma doença cuja deficiência de enzimas implica no acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) nas células, causando manifestações clínicas variadas conforme o tipo de MPS em questão, como macrocefalia, baixa estatura, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hepatoesplenomegalia, deformidades esqueléticas, cardíacas, respiratórias, visuais, auditivas, etc. Além disso, outra DDL abordada neste trabalho é a Doença de Pompe, causada pelo acúmulo de glicogênio intracelular nos músculos, cursando com perda de força, hipotonia e até mesmo insuficiência cardíaca e respiratória. Este artigo abordará as características gerais das DDLs, com destaque para as Mucopolissacaridoses e Doença de Pompe a partir de dados da análise casuística dos pacientes atendidos no Ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP-UFMS) de 2006 a 2022 e sua distribuição no estado de Mato Grosso do Sul. A partir dos resultados e da evolução do quadro clínico dos pacientes submetidos à Terapia de Reposição Enzimática (TRE), discute-se a eficácia do tratamento conforme as variáveis de idade e tempo de diagnóstico.

*Autor correspondente:
Liane de Rosso Giuliani,
Hospital Universitário Maria
Aparecida Pedrossian –
HUMAP.
E-mail do autor:
liane.giuliani@gmail.com

Palavras-chave:
Doenças Raras.
Doenças de Depósito
Lisossômico.
Terapia de Reposição
Enzimática.
Mucopolissacaridose.
Doença de Pompe.

*Key-words: Rare
disease. Lysosomal
storage diseases.
Enzyme replacement
therapy.
Mucopolysaccharido-
sis.
Pompe disease.*

Abstract

Within the universe of Rare Diseases, there is a subgroup of Inborn Errors of Metabolism, to which the Lysosomal Storage Disorders (LSDs) belong. Among the LSDs, there is a group of more than 50 diseases that result from inefficient enzyme production, leading to the deposition of metabolic wastes in the tissues, causing systemic disorder. In this sense, Mucopolysaccharidosis (MPS) is a disease whose enzyme deficiency implies the accumulation of glycosaminoglycans (GAGs) in the cells, causing several clinical manifestations depending on the type of MPS in question, such as macrocephaly, short stature, delayed neuropsychomotor development, hepatoesplenomegaly, skeletal, cardiac, respiratory, visual and auditory deformities, etc. In addition, another LSD addressed in this paper is Pompe Disease, caused by the accumulation of intracellular glycogen in the muscles, leading to loss of strength, hypotonia and even heart and respiratory failure.

This article will address the general characteristics of the LSDs, with emphasis on Mucopolysaccharidosis and Pompe disease from the analysis of patients seen at the Medical Genetics Outpatient Clinic of the Maria Aparecida Pedrossian University Hospital (HUMAP-UFMS) from 2006 to 2022 and its distribution in the state of Mato Grosso do Sul. From the results and the evolution in the clinical of patients undergoing Enzyme Replacement Therapy (ERT), we discuss the effectiveness of treatment according to the variables of age and time of diagnosis.

1. Introdução

1.1 Doenças Raras De acordo com a OMS, denominam-se Doenças Raras, aquelas que afetam até 65 pessoas em 100 mil. Sabe-se que existem cerca de 7 mil doenças raras descritas, das quais 80% decorrem de fatores genéticos, acometendo aproximadamente 13 milhões de brasileiros (BVSMS)¹. Segundo o Ministério da Saúde, para chegar ao diagnóstico, um paciente chega a consultar até 10 médicos diferentes e, devido à dificuldade de acesso e de diagnóstico, a maioria é diagnosticada após os 5 anos de idade¹. Uma forma de modificar esta realidade no Sistema Único de Saúde (SUS) é pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), também conhecido como Teste do Pezinho, cujo objetivo é diagnosticar precocemente algumas doenças, inclusive raras². Esse programa é dividido em 5 etapas, escalonadas de acordo com a seguinte progressão:

Etapa 1: doenças relacionadas ao excesso de fenilalanina, toxoplasmose congênita e outras hiperfenilalaninemias;

Etapa 2: galactosemias, aminoacidopatias, distúrbios do ciclo da ureia, distúrbios da beta oxidação dos ácidos graxos;

Etapa 3: doenças de depósito lisossômico; **Etapa 4:** imunodeficiências primárias; **Etapa 5:** atrofia muscular espinhal.

De acordo com a Lei nº 14.154 de 26 de maio de 2021, o Ministério da Saúde determina a vigência da Etapa 3, estabelecendo a investigação de doenças lisossômicas a todos os recém-nascidos.³

1.2 Doenças de Depósito Lisossômico

As Doenças de Depósito Lisossômico (DDLs) são

um grupo de mais de 50 doenças que fazem parte da categoria de Erros Inatos do Metabolismo, envolvendo mutações que alteram a forma com que as enzimas lisossômicas são produzidas, sua frequência global é cerca de 1:5000 nascidos vivos⁴. Os lisossomos armazenam cerca de 40 enzimas⁵, as quais são responsáveis por englobar substratos intracelulares inúteis para a célula e digerir-los.

Caso sejam mutadas, estas proteínas tornam-se incapazes de desempenhar sua função, fazendo com que se acumule resíduo metabólico dentro das células (Imagem 1), causando, muitas vezes, prejuízos multisistêmicos. Este artigo trará enfoque para as Mucopolissacaridoses e Doença de Pompe, as principais DDLs atendidas no Ambulatório de Genética Médica do HUMAP-UFMS.

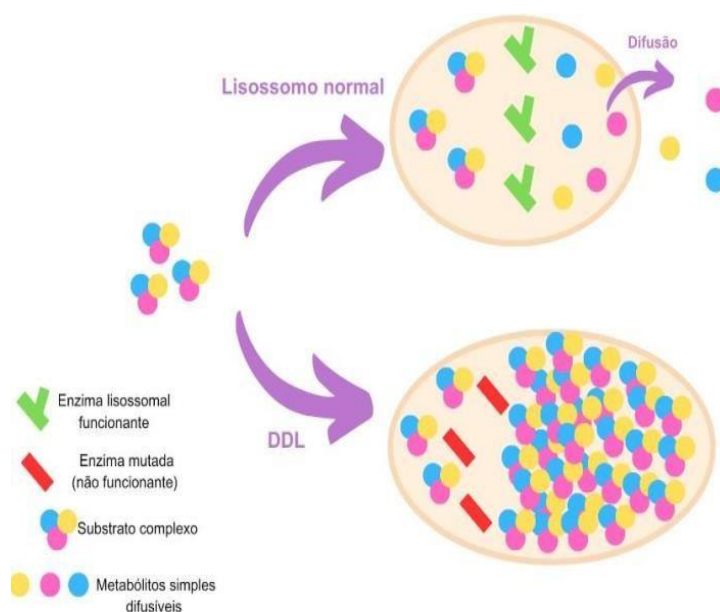


Imagem 1. Mecanismo de Depósito Lisossômico

1.3 Mucopolissacaridose:

A Mucopolissacaridose é decorrente de uma falha na digestão intracelular de glicosaminoglicanos (GAGs)⁶, antigamente chamamos mucopolissacarídeos, os quais servem como componentes da matriz extracelular, capazes de reter grande quantidade de água pela presença de grupos iônicos, desempenhando funções de lubrificação, redução de atrito e resistência elástica aos tecidos⁷. Como os pacientes de MPS não possuem enzimas para quebrar e reabsorver essa macromolécula, uma parte fica depositada nos lisossomos, causando aumento do tamanho da célula e acúmulo de

diversos órgãos, quanto outra parte é excretada pela urina. Existem 7 tipos de Mucopolissacaridose: tipo I (Síndrome de Hurler/Scheie), tipo II (Doença de Hunter), tipo III, tipo IV, tipo VI, tipo VII e tipo IX, em que cada uma se caracteriza pela deficiência de um tipo de enzimas conforme a tabela 1:

DDL	Enzimas envolvidas
MPS I	α -L-iduronidase
MPS II (Doença de Hunter)	Iduronato sulfatase
MPS III	Heparano sulfatase, α -N-acetilglicosaminidase, acetyl-Co α -glicosaminidase acetiltransferase e N-acetilglicosamina-6-sulfatase
MPS IV	galactose-6-sulfatase ou β -galactosidase
MPS VI	N-acetilgalactosamina-4-sulfatase
MPS VII	β -glicoronidase
MPS IX	Hialuronidase

Tabela 1. Enzimas envolvidas na fisiopatologia de cada tipo de Mucopolissacaridose.⁷

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da mucopolissacaridose estão diretamente relacionadas ao tipo de glicosaminoglicano acumulado em determinado tecido⁸, acúmulo esse, causado pela deficiência de sua respectiva enzima como visto acima. Por exemplo, o heparan sulfato se acumula no sistema nervoso central, dessa forma, pacientes com MPS I, II e III podem apresentar comprometimento cognitivo, enquanto o queratan sulfato se acumula em córneas e cartilagens, levando a manifestarem opacidade de córneas e múltiplas manifestações esqueléticas (DANGEL, 1998). Essa variedade de GAGs acumulados em tecidos diferentes é responsável por um amplo espectro clínico, de caráter multissistêmico e progressivo (GIULIANI et al, 2017).

Alguns achados comuns são:

Características gerais: características faciais grosseiras, cabelo grosso, hirsutismo, protrusão ocular, abaulamento frontal, macrocefalia, baixa estatura, base nasal alargada, resistência física diminuída;

Olhos, ouvidos, nariz e garganta: opacidade de córnea, alterações de retina, baixa acuidade visual,

otite média recorrente, déficit auditivo, sinusite recorrente. Devido à opacidade corneana, muitos pacientes (especialmente MPS II e VI) se beneficiam do transplante de córnea (imagem 2).



Imagem 2. Comparação da córnea original (olho direito) e após transplante (olho esquerdo) em paciente portador de MPS VI

Boca e dentes: macroglossia, aumento do volume dos lábios, dentes pequenos e espaçados, hipertrofia de gengiva, atraso na erupção dos dentes, cáries e cistos dentários.

Vias aéreas: doença obstrutiva de vias aéreas, amígdalas e adenóides hipertrofiadas, estreitamento de traqueia, respiração ruidosa, roncos, excesso de produção de muco, função pulmonar diminuída, apneia do sono, infecções pulmonares recorrentes e bronquite.

Ossos e articulações: rigidez e contraturas musculares, disostose múltipla, hiperostose craniana e sela túrcica em J, estreitamento vertebral anterior (comumente chamada “giba”), displasia de quadril, joelhos valgus, baqueteamento digital (secundário às causas respiratórias), mãos em garra, dedos em gatilho, deformidades torácicas e perda da motricidade fina.

Cérebro e nervos: compressão da medula espinhal, hidrocefalia, síndrome do túnel do carpo, atraso/ perda de marcos de desenvolvimento neuropsicomotor e afasia.

Sistema cardiovascular: doença valvar, cardiomiopatia, arritmias, insuficiência cardíaca, doença coronariana e hipertensão sistêmica e pulmonar.

Abdome: hepatoesplenomegalia, hérnias inguinais e/ou umbilicais.

MPS I - Síndrome de Scheie/Hurler

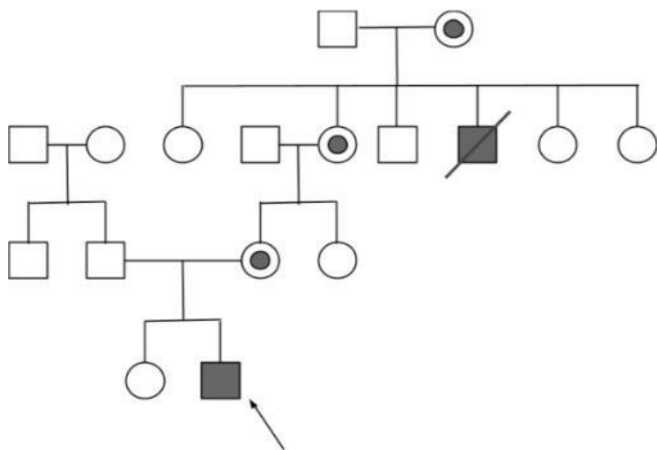
A Mucopolissacaridose tipo I tem um espectro fenotípico passando por formas brandas (Doença de Scheie), com

estatura normal e desenvolvimento neuropsicomotor preservado, intermediárias (Síndrome de Hurler/Scheie) até a forma mais grave da doença (Síndrome de Hurler), com anomalias esqueléticas, baixa estatura, perda auditiva, macroglossia, opacidade da córnea e problemas cardíacos e respiratórios associados⁹.

MPS II - Síndrome de Hunter

Trata-se de uma herança de caráter recessivo ligado ao X, afetando principalmente homens, os quais herdam a característica da mãe portadora em heterozigose, como exemplificado no Heredograma 1.

Esses pacientes costumam ter fâcies típicas de MPS: macrocefalia, características faciais grosseiras, baixa estatura e são comuns as manifestações cardíacas, respiratórias esqueléticas e neurológicas anteriormente citadas, manifestando gravidade no quadro. Nesses pacientes, a Terapia de Reposição Enzimática (TRE) costuma ter resultados favoráveis.



Heredograma 1. Paciente do Humap-UFMS com MPS II, filho de mãe normal heterozigota, neto de vó também heterozigota cujo irmão mais novo foi a óbito por manifestação grave de MPS II.

MPS III - Síndrome de Sanfillipo

As alterações físicas são menos perceptíveis se comparada à MPS II, porém possuem grande acometimento neurológico como retardo mental, alterações de fala, comportamento agressivo, autismo, etc.

MPS IV - Síndrome de Morquio

Ao contrário da MPS III, a Síndrome de Morquio não acomete sistema nervoso central, dessa forma, os pacientes apresentam função cognitiva preservada. Além disso, não são perceptíveis as fâcies típicas como na MPS II (características faciais grosseiras, macrocefalia, prostrusão ocular) e os principais sintomas estão relacionados à baixa estatura, escoliose com risco de compressão medular.



Imagem 3.

Imagem 4.

As imagens 3 e 4 são exemplos de paciente portador de MPS com características faciais brandas, sem macrocefalia, com a dentição normal, sem macroglossia e sem hipertrofia de gengiva.

MPS VI - Síndrome de Maroteux-Lamy

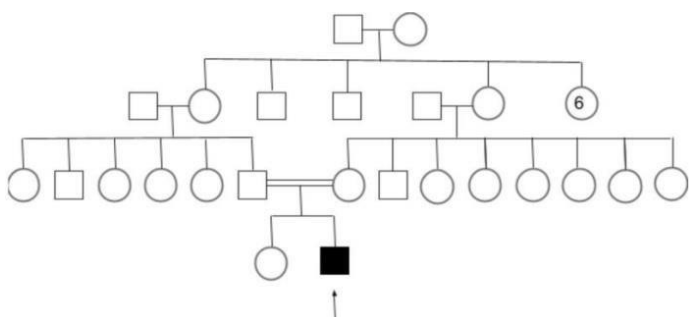
Assim como a MPS II, os pacientes costumam ter fâcies típicas e as mais variadas manifestações sistêmicas explicitadas anteriormente, sobretudo em casos mais graves: desde características grosseiras, opacidade de córnea, problemas cardíacos, respiratórios e esqueléticos. Entretanto, a MPS tipo VI não costuma afetar o sistema nervoso central, preservando a parte cognitiva.

Além disso, os pacientes costumam ser saudáveis ao nascimento e os sintomas aparecem progressiva e tardiamente, tornando difícil diagnóstico precoce.



Imagem 5. Pacientes portadores de MPS VI. Entre as características físicas destaca-se: macrocefalia, protrusão ocular, base nasal alargada, opacidade de córnea, baqueteamento digital, baixa estatura, mãos em garra e cognitivo preservado.

O padrão de herança é autossômico recessivo e pacientes portadores não raro possuem consanguinidade familiar, como explicitado no Heredograma 2.



MPS VII - Síndrome de Sly¹⁰

É a forma mais rara dentre as mucopolissacaridoses, afetando menos de 1:1.000.000 de pessoas^{10,11}. Causada por uma mutação do gene GUSB¹¹, sua forma mais grave (fetal-neonatal) pode provocar morte prematura. Já as formas mais brandas incluem anormalidades esqueléticas, retardo mental, problemas cardíacos e baixa estatura. Não são costumeiramente encontradas mãos em garra nem dedos em gatilho, entretanto a mobilidade articular também encontra-se reduzida.



Imagem 6.

1.4. Doença de Pompe

A Doença de Pompe é causada pela deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA), levando ao acúmulo lisossomal de glicogênio. Com incidência de aproximadamente 1/40.000 pessoas⁴, a doença tem padrão de herança autossômico recessivo e fenótipos clínicos variáveis, classificado de duas formas:

Pompe de início precoce:

Ocorre nos primeiros 12 meses de vida, apresentando hipotonia muscular em “Boneco de Pano” (padrão “Floppy Baby”), fraqueza muscular progressiva, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, insuficiência respiratória e cardíaca, apresentando alta mortalidade.¹²

Pompe de início tardio:

Apresenta formas clínicas mais brandas, contudo progressivas. Por essa razão, há um atraso no diagnóstico, o qual, quanto mais precoce, melhor o desfecho clínico. Os pacientes evoluem com perda de força muscular e, nos casos mais graves, apresentam insuficiência respiratória e hipoxigenação.¹²

O tratamento se dá pela Terapia de Reposição Enzimática, a qual só está disponível pelo Sistema Único de Saúde para tratamento da forma precoce (CONITEC)¹³, ainda que as tardias sejam mais frequentes pela dificuldade de diagnóstico.

2. Material e Métodos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com parecer nº 5.565.545 no qual foi realizado um estudo analítico retrospectivo de coorte, no qual avaliou-se os dados de aproximadamente 1150 pacientes do Ambulatório de Genética Médica do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP-UFMS) entre 2006 e 2022, dos quais foram incluídos na pesquisa os pacientes com doenças de depósito lisossômico (DDLs): MPS (Mucopolissacaridose), Doença de Pompe e GM2 (Gangliosidose).

Uma vez autorizados por TCLE, esta pesquisa coletou e analisou variáveis referentes à:

- naturalidade;
- data de nascimento;
- ano em que iniciaram o acompanhamento no HUMAP;
- ano de início do tratamento;
- idade do diagnóstico;
- evolução do tratamento;
- heredograma e padrão de herança genética
- consanguinidade na família;
- dosagem de glicosaminoglicanos na urina no início do diagnóstico (para pacientes com MPS)
- características clínicas gerais: fácies para MPS
 - características clínicas que relacionam o paciente do ambulatório de genética a outras especialidades do HUMAP-UFMS: complicações cardíacas, respiratórias, neurológicas, hepáticas e ortopédicas.

Os dados foram planilhados e comparados quantitativamente para se estabelecer a análise casuística do fluxo de pacientes com DDLs em Mato Grosso do Sul.

1. Resultados

1.1. Epidemiologia

Foram atendidos cerca de 1150 casos de Doenças Genéticas no Ambulatório de Genética do HUMAP-UFMS entre 2006 e 2022, em que 26 deles foram diagnosticados com Doenças de Depósito Lisossômico,

cujas prevalências se mostram no gráfico 1.

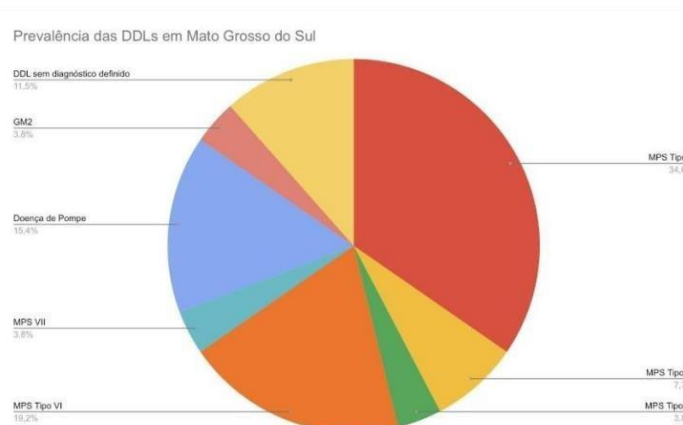


Gráfico 1. Prevalência das DDLs em Mato Grosso do Sul.

A DDL mais prevalente no Serviço foi a Mucopolissacaridose (MPS), totalizando 69,32% dos casos. Dentro desta doença, foram avaliados 9 casos de MPS tipo II (34,6%), 2 casos de MPS tipo III (7,7%), 1 de MPS tipo IV (3,8%), 5 de MPS VI (19,2%) e 1 caso de MPS VII (3,8%), esta última sendo a mais rara dentre todos os subtipos⁷, afetando aproximadamente um em um milhão de nascidos vivos no mundo^{10,11}. Não foram atendidos pacientes portadores de MPS I e MPS IX. A segunda DDL mais prevalente foi a Doença de Pompe, com três pacientes atendidos e dois deles pertencentes à mesma família, manifestando a forma tardia da doença. Por fim, um paciente foi diagnosticado com gangliosidose (GM2) e três ainda não tiveram o diagnóstico do subtipo de DDL finalizado.

Com relação a características de herança genética, do total de pacientes com DDLs, 88,46% eram do sexo masculino (Gráfico 2), em que as únicas 3 pacientes atendidas do sexo feminino eram confirmadas

(2) ou suspeita (1) de Doença de Pompe. Todos os pacientes de MPS eram do sexo masculino. Além disso, 18,18% dos casos tinham algum tipo de consanguinidade familiar, conforme o gráfico 3:

Distribuição por sexo

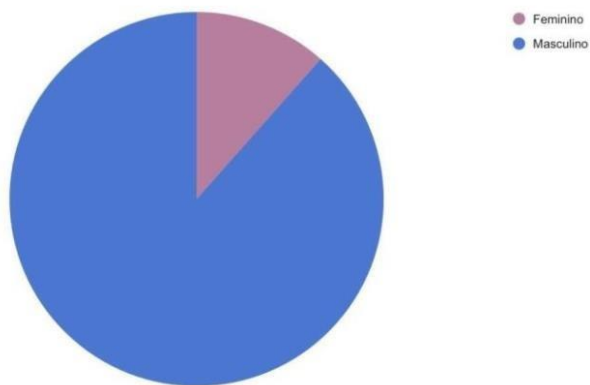


Gráfico 2: Distribuição por sexo



Imagem 7. Distribuição dos pacientes em Mato Grosso do Sul.

A partir da imagem 7, podemos perceber que, dos pacientes encaminhados para Campo Grande provenientes de outras regiões, todos eles têm em comum o diagnóstico de Mucopolissacaridose, principalmente dos tipos II e VI. Em relação aos subtipos de MPS existentes, os resultados do interior se assemelham aos da capital, cuja prevalência também é maior de MPS II e MPS VI. Entretanto, quando se analisa a Doença de Pompe, percebe-se que os três únicos pacientes diagnosticados são da capital e manifestaram-na de forma tardia. Sabendo-se que esta doença tem no mundo uma prevalência de aproximadamente 1:40000 pessoas⁴, em um estado com 2.839.188 habitantes¹⁴, é nítido o subdiagnóstico especialmente nas cidades do interior. Uma causa provável dessa maior prevalência da MPS em relação à doença de Pompe é que a primeira ocorre em 1:20.000, além de ser mais dismórfica. Já a Doença de Pompe não é tão facilmente percebida, já que pode ser confundida com outras doenças que também cursam com fraqueza muscular e atraso no desenvolvimento.

Dessa forma, com a vigência da Etapa III do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), a qual estabelece a investigação de doenças lisossomais no teste do pezinho para todos os recém-nascidos, espera-se que aumente a

Consanguinidade

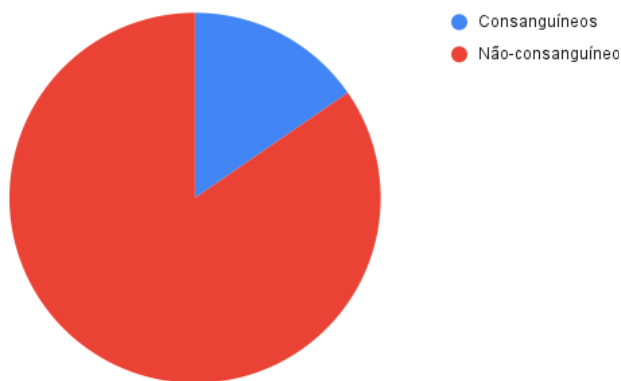
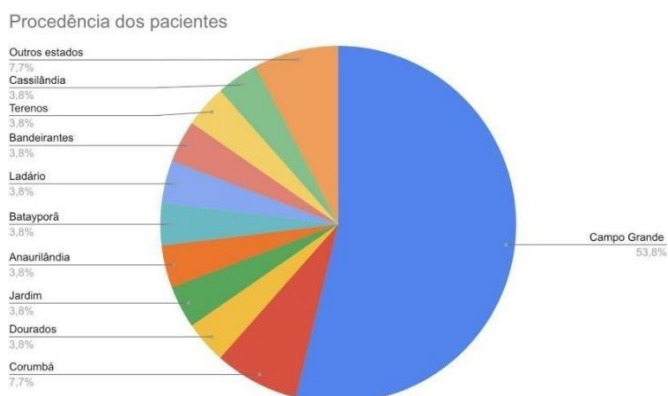


Gráfico 3: Consanguinidade

Sob a ótica territorial, 53,84% são provenientes de Campo Grande e os outros 46,15% procedentes de outras cidades de três estados: Mato Grosso do Sul, Rondônia e Alagoas, conforme mostra o gráfico 4 e a imagem 7.

Gráfico 4. Procedência dos pacientes



incidências das doenças de depósito de forma geral, já que sua prevalência na literatura varia em torno de 1:5.000 a 1:8.000 nascidos vivos.⁴

3.2 Evolução do Tratamento

3.2.1. Mucopolissacaridose

A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) consiste na reposição exógena da enzima deficiente e atualmente é indicada para pacientes sintomáticos de MPS I, II e VI.^{8,15} Esse tratamento em pacientes tipos II e VI foi aprovado nos Estados Unidos em 2006¹⁵ e utilizado pela primeira vez no HUMAP em 2007, antes mesmo da popularização do medicamento no Brasil. Dessa forma, as amostras de urina dos pacientes eram enviadas a Porto Alegre periodicamente para estabelecer a evolução das dosagens de GAGs. A queda do nível de glicosaminoglicanos excretados indicaria, por sua vez, que a enzima exógena estaria sendo capaz de digerir os GAGs acumulados, evidenciando sucesso do tratamento. Ao final dessa pesquisa, comparou-se a curva de decaimento de GAGs urinários dos pacientes em TRE (em azul) e a curva normal esperada para pessoas sem MPS de acordo com a idade em que fizeram o exame (em vermelho). Dos 18 casos de MPS atendidos no HUMAP de 2006 a 2022, 9 tiveram acesso à TRE e os resultados obtidos estão nos gráficos a seguir:

MPS tipo II

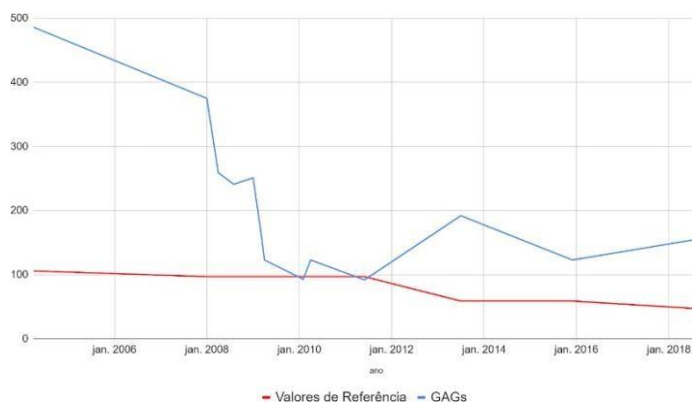


Gráfico 5. Evolução do Tratamento com a TRE em MPS II

Comparando os pacientes dos gráficos 5 e 6, ambos iniciaram o tratamento aos seis anos de idade. O gráfico 5 mostra que a concentração urinária de GAGs até

2012 apresentou franca queda, atingindo valores normais em 2010 e 2011, quando iniciou uma instabilidade nos parâmetros devido à dificuldade no acesso regular à medicação. Isso denota que a eficácia do tratamento é dependente da continuidade da TRE, principalmente se comparado ao paciente do gráfico 6, que manteve a periodicidade do tratamento e apresentou estabilidade na curva de decaimento, mantendo-se muito próximo da concentração de glicosaminoglicanos de uma pessoa sem a doença. Portanto, vê-se que ambos os pacientes iniciaram o tratamento com concentrações significativamente altas e com a TRE conseguiram atingir níveis normais.

TRE em paciente com MPS II

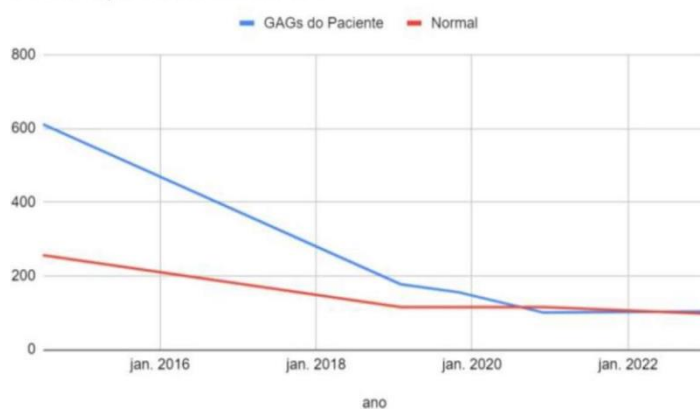


Gráfico 6. TRE em paciente com MPS II

Os gráficos 7, 8 e 9 mostram as curvas de decaimento de outros três pacientes com MPS II em tratamento:

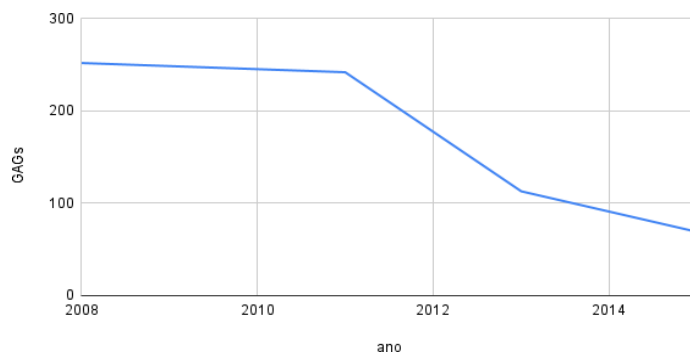


Gráfico 7. Evolução TRE com início do tratamento aos 27 anos

MPS tipo VI

Os gráficos a seguir representam a curva de evolução da Terapia de Reposição Enzimática em pacientes com MPS VI.

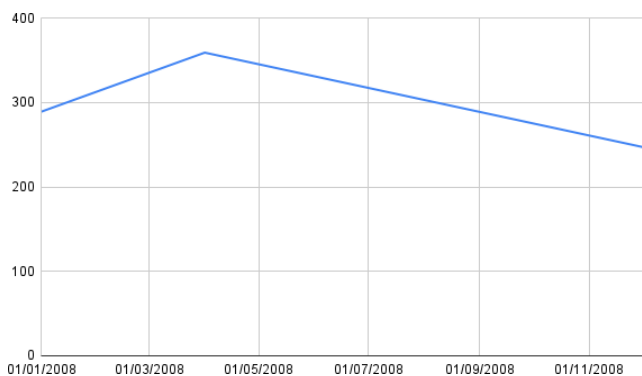


Gráfico 8. Evolução da TRE com início do tratamento aos 9 anos.

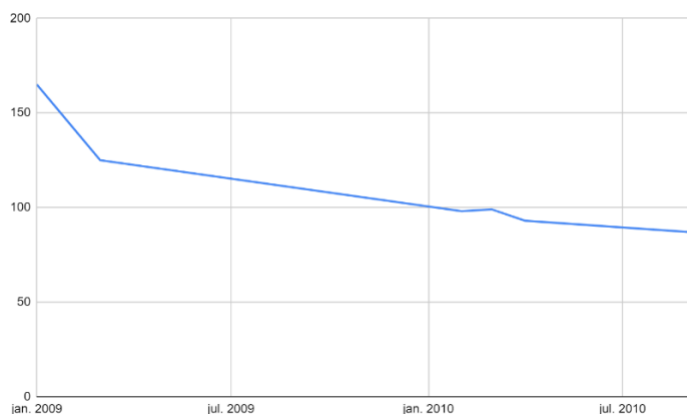


Gráfico 9. Evolução da TRE com início do tratamento aos 6 anos.

O paciente referente ao gráfico 7 iniciou o tratamento aos 27 anos e apresentou queda de 50% da concentração nos primeiros 3 anos. Já o indivíduo do gráfico 8 iniciou TRE aos 9 anos e teve uma queda de 27% na dosagem de GAGs já a partir do terceiro mês de tratamento. Além disso, o paciente relativo ao gráfico 9 iniciou o tratamento aos 6 anos e teve uma queda de 49% no primeiro ano de tratamento. Com isso, percebe-se que todos os pacientes tiveram quedas nas quantidades de glicosaminoglicanos, evidenciando que a TRE foi efetiva, entretanto os resultados foram mais rápidos e satisfatórios com o início precoce do tratamento.

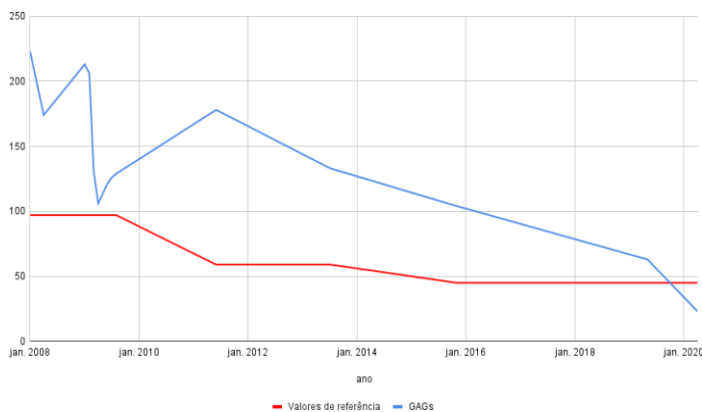


Gráfico 10. Evolução do tratamento iniciado aos 11 anos.

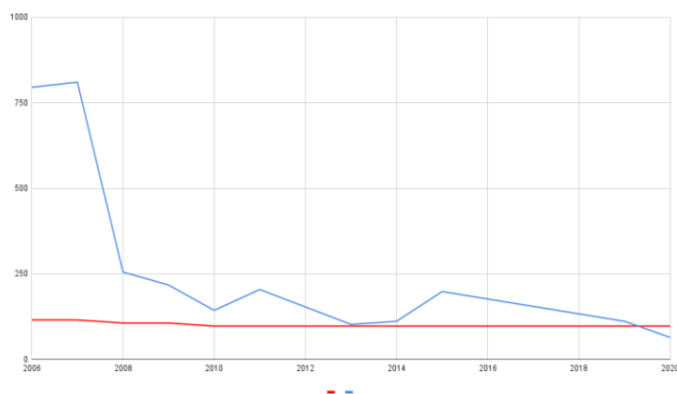


Gráfico 11. Evolução do tratamento iniciado aos 6 anos.

O paciente referente ao gráfico 10 iniciou o tratamento aos 11 anos de idade e obteve uma redução total de 89,68% na concentração de glicosaminoglicanos na urina, atingindo níveis 9,7 vezes menores em 2020, com uma quantidade considerada normal para pessoas sem MPS.

No gráfico 11, o paciente iniciou a TRE aos 6 anos de idade e obteve uma redução de 68,52% entre 2007 e 2008 e manteve-se em estabilidade por cerca de dez anos, com decaimento total de 92,1% até 2020. Quando comparado ao gráfico anterior, o paciente de 11 anos teve uma curva mais lenta até chegar ao valor de referência.

Dessa forma, a TRE para MPS VI gerou uma redução ainda maior que na MPS II e também sofreu influência da

idade, evidenciando que os resultados foram mais rápidos como tratamento precoce.

Em relação à evolução clínica com a terapia de reposição enzimática, a literatura mostra que a medicação é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica, não tendo, por essa razão, expressiva eficácia no quadro neurológico⁸. Os maiores benefícios observados foram: redução da hepatoesplenomegalia, melhora da função cardíaca, pulmonar, do estado geral e da qualidade de vida. Não foram observadas alterações nas características faciais grosseiras. Nos casos de diagnóstico precoce e início de tratamento antes de 5 anos - ideal antes de 1 ano - o perímetro cefálico se manteve na curva e o crescimento foi progressivo, melhorando a estatura final.

2. Discussão

A partir desses dados, conclui-se que o Ambulatório de Genética Médica HUMAP-UFMS teve em 2006 postura de vanguarda no tratamento de Mucopolissacaridoses no Brasil, assumindo um caráter de centro de referência.

No cenário epidemiológico de 2006 a 2022, observou-se uma maior prevalência de Mucopolissacaridoses entre as DDLs, mas evidentemente ainda há um subdiagnóstico, uma vez que numa população de cerca de 2.800.000 deveríamos ter cerca de 140 casos de MPS. A perspectiva é que com a vigência da Etapa III do Teste de Triagem neonatal, inúmeros pacientes sejam beneficiados pelo diagnóstico e encaminhamento precoce para tratamento, o que possibilitará resultados mais rápidos e efetivos na TRE. Pois observa-se em relação ao tratamento para MPS, submetidos à Terapia de Reposição Enzimática tiveram queda na concentração de glicosaminoglicanos. Entretanto, os resultados são diretamente proporcionais à continuidade das infusões e inversamente proporcionais à idade. Com isso, os pacientes que iniciaram precocemente o tratamento e não tiveram interrupções no acesso à medicação mostraram resultados mais favoráveis, reforçando assim a importância desta triagem no teste do pezinho e de já termos o centro de terapia de reposição enzimática no estado de

Mato Grosso do Sul.

Agradecimentos

Agradeço à equipe Multidisciplinar do HUMAP que colabora com o atendimento de excelência e desde 2006 exerce papel essencial que possibilitou a coleta e análise dos dados deste trabalho.

Declaração

Declaramos não existir conflitos de interesse neste artigo.

5. Referências

1. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/28-02-dia-mundial-das-doencas-raras/>. Acesso em 16 de out de 2022.
2. Ministério da Saúde. Triagem Neonatal (Teste do Pezinho). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educucomunicacao-em-doencas-raras/triagem-neonatal-teste-do-pezinho/triagem-neonatal-teste-do-pezinho>. Acesso em 28 de mar de 2023.
3. Diário Oficial da União. LEI Nº 14.154, DE 26 DE MAIO DE 2021. 99 Ed. Seção 1. pág. 1. Publicado em: 27/05/2021.
4. Rajkumar V, Dumpa V. Lysosomal Storage Disease. [Updated 2021 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563270/>. Acesso em 27 de jan de 2023.
5. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. Br J Haematol. 2005 Feb; 128(4):413-31.
6. Neves, L. M. Análise de Glicosaminoglicanos Urinários em Pacientes Portadores de Mucopolissacaridoses com fins Diagnósticos. 15º Congresso Nacional de Iniciação Científica. Semsap. 2015.
7. Pecogaro, R. Doenças de Armazenamento Lisossômico. Atlas Interativo de Biologia Celular. Disponível em: <https://atin.icb.usp.br/inicio/ccli/dal/>. Acesso em 25 de fev de 2023.
8. Federhen. A. Mucopolissacaridoses: um estudo abrangente sobre a epidemiologia da doença no Brasil. Porto Alegre, 2017.
9. Mucopolissacaridoses. Muitos Somos Raros Website. Disponível em: <https://muitosomossraros.com.br/>. Acesso em: 20 de fev de 2023.
10. Mucopolysaccharidosis type 7. Orpha.net rare diseases search website. Disponível em: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/>. Acesso em 18 de out de 2018.
11. Understanding MPS VII. MPS VII In Focus Website. Disponível em: <https://www.mpsviiinfocus.com/>. Acesso em 24 de mar de 2023.
12. Doença de Pompe. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia Website. Publicado em: 07 de jun de 2019.
13. Alfa-Alglicosidase Para Doença de Pompe. Consulta Pública nº 33. CONITEC. 2019

14. IBGE. Mato Grosso do Sul. Censo 2021. Disponível em:< <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ms.html>>. Acesso em: 4 de mar de 2023.
15. Giugliani, R; Martins, A. M. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. Revista da Associação Médica Brasileira. 56 ed. 2010.
16. Horovitz D. D. G. Et Al. Long-term impact of early initiation of enzyme replacement therapy in 34 MPS VI patients: A resurvey study. Mol Genet Metab. 2021 May;133(1):94-99. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.02.006. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33678523.
17. Doença de Pompe. Casa Hunter website . Disponível em: <<https://casahunter.org.br/doencas-raras/doenca-pompe.php>>. Acesso em 24 de jan de 2023.



Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional