

EVOLUÇÃO DE UM ANO DE USO DE GALSULFASE EM UM CASO DE MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO VI

Evolution Of One Year Of Use Galsulfase In A Case Of Mucopolysaccharidosis Type VI

Renata de Almeida Lemos, * Vânia Mesquita Gadelha Prazeres**

RESUMO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças lisossômicas causadas pela deficiência de uma das enzimas envolvidas no catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs), macromoléculas presentes no meio extracelular e na membrana celular. O diagnóstico provável de oito tipos de MPS é baseado em achados clínicos, sendo o diagnóstico definitivo dos subtipos estabelecido pela dosagem de enzima deficitária específica e correlação desta com o fenótipo. O tratamento é feito com a terapia de reposição da enzima (TRE) deficitária. O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de um paciente diagnosticado com MPS tipo VI e sua evolução após um ano em uso de TRE. Observou-se uma melhora significativa da clínica obstrutiva respiratória e do desenvolvimento pômbero-estatural da criança (de acordo com as curvas de crescimento). Os sintomas oftalmológicos, cardíacos e articulares não mostraram evolução significativa. Esses dados são compatíveis com o já descrito em literatura. Conclui-se que a TRE é fundamental para a manutenção da qualidade de vida de pacientes com diagnóstico de MPS tipo VI.

Descritores: Mucopolissacaridose; terapia de reposição enzimática; curvas de crescimento.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of lysosomal diseases caused by deficiency of an enzyme involved in the catabolism of glycosaminoglycans (GAG's), macromolecules present in the extracellular and cell membrane. The probable diagnosis of seven types of MPS is based on clinical findings, and definitive diagnosis of subtypes established by measuring specific enzyme deficient and correlation with this phenotype. Treatment is done through deficit enzyme replacement therapy (ERT). The objective of this study was to report the case of a patient diagnosed with MPS type VI and its evolution after a year of use of ERT. There was significant improvement in obstructive respiratory clinic and height and weight development of the child (according to the growth curves). The ophthalmologic, cardiac, and joint symptoms showed no significant change. These data are compatible with those already described in the literature. We conclude that ERT is critical to maintaining the quality of life of patients with MPS type VI.

Key words: Mucopolysaccharidoses; enzyme replacement therapy, growth curves.

* Médica residente em Pediatria - HUGV-Ufam

** Médica pediatra e geneticista. Professora de Pediatria - Ufam

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças lisossômicas causadas pela deficiência de uma das enzimas envolvidas no catabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs), macromoléculas presentes no meio extracelular e na membrana celular, e cuja incidência global está estimada em 1,3-4,5:100.000 nascimentos.¹ A criança é normal ao nascimento, mas paralelamente ao acúmulo de glicosaminoglicanos, a sintomatologia evolui progressivamente.²

As mucopolissacaridoses são pelo menos oito diferentes síndromes com muitas características em comum, de herança autossômica recessiva, excetuando-se a do tipo II (Síndrome de Hunter) que é ligada ao X.³ O diagnóstico provável dos tipos de MPS é baseado em achados clínicos, sendo o diagnóstico definitivo dos subtipos estabelecido pela dosagem de enzima deficitária específica e correlação desta com o fenótipo.⁴

Na década de 80 foi proposto o tratamento das MPS com transplante de medula óssea/transplante de células tronco hematopoiéticas (TMO/TCTH) e na década de 90 começou o desenvolvimento da Terapia de Reposição Enzimática (TRE), que se tornou uma realidade aprovada para uso clínico nas MPS I, II e VI na primeira década do século 21.⁵ A comercialização e uso da galsulfase (utilizada no tratamento da MPS tipo VI) foi aprovada nos Estados Unidos em 2005,⁶ na Comunidade Europeia em janeiro 2006,⁷ e em fevereiro de 2009 no Brasil, quando recebeu o registro da Anvisa.⁸

Este trabalho relata o caso de um paciente diagnosticado com MPS tipo VI que se encontra em TRE há um ano e a evolução de seus sintomas.

RELATO DO CASO

Paciente de oito anos, sexo masculino, natural e procedente de Manaus-AM, foi encaminhado para investigação diagnóstica de doença genética

por queixa de opacificação da córnea bilateral que se iniciou com um ano de idade. Nascido de parto vaginal, a termo e sem intercorrências. Sem relato de doenças preexistentes. Primeiro filho de pais jovens e não consanguíneos.

Queixava-se de obstrução respiratória com roncospiratórios noturnos. Não apresentava atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Ao exame físico inicial, criança em uso de lentes corretivas, opacificação de córnea bilateral, fâcies discretamente grosseira e com discreta rigidez articular. Sem alterações no aparelho cardiorrespiratório. Ausência de hepatoesplenomegalia. Segundo classificação da OMS 2006, o menor apresentava baixa estatura e baixo peso para a idade. Fenótipo fortemente sugestivo de mucopolissacaridose (Figura 1).



Figura 1: Fâcies do paciente, discretamente grosseira, sugestiva de mucopolissacaridose. Opacificação de córnea bilateral.

Solicitados exames de triagem orientada para mucopolissacaridoses no sangue (em papel de filtro) e urina. Na ocasião, excluído MPS tipo I e feito diagnóstico de MPS VI com arilsulfatase em níveis muito baixos (5,8 nmoles/h/mg proteína) e aumento acentuado de GAGs na urina. Realizada pesquisa da mutação para MPS VI em células de mucosa oral e encontrado a mutação C.1143_1G>C/?

Encaminhado ao cardiologista (avaliação de rotina em casos de MPS) e no primeiro

ecocardiograma não foi observada alteração. Novo ecocardiograma realizado após dois anos apresentava discreto espessamento de válvulas mitral e aórtica.

No exame oftalmológico foi visto opacidade difusa de córneas com rarefação na região central, o que sugeria depósitos de mucopolissacarídes. Ausência de catarata.

Após longo processo judicial foi iniciada terapia de reposição enzimática (TRE) com galsulfase (enzima específica), estando o paciente com dez anos de idade. Esse tratamento foi interrompido por duas vezes, por um mês cada vez, pela falta da enzima. Desde o início da TRE, paciente não apresentou evento adverso ocorrido no momento da infusão. Após quatro meses de TRE, o menor apresentou uma queixa de dificuldade para micção, o que poderia estar relacionado à compressão medular, sendo então um provável evento adverso. No entanto, essa hipótese não foi confirmada pelo exame de Ressonância Magnética da coluna (apresentou resultado normal).

Ao exame oftalmológico, as alterações oculares não evoluíram desde o início da terapia,

apesar de sensação de melhora segundo relato do paciente.

A criança apresentou, após dois meses de tratamento, uma melhora acentuada na queixa obstrutiva respiratória, referindo interrupção dos roncos noturnos, embora não tenha realizado, até o momento, estudo do sono para confirmar tal relato.

Realizado ecocardiograma de controle após quatro meses de TRE e o quadro de discreto espessamento de válvulas mitral e aórtica persistiu sem evolução.

A melhora mais evidente foi o progresso no desenvolvimento pômbero-estatural constatado nos primeiros quatro meses de TRE e mantido no primeiro ano. O paciente apresentou rápido ganho de peso e estatura desde o início da terapia (Gráficos 1 e 2), sendo que a dose de galsulfase prescrita e liberada pelo Ministério da Saúde não acompanhou o aumento na velocidade de crescimento do paciente.

Pela lentidão do processo judicial para liberar a enzima, a dose calculada para o início da TRE já estava defasada no momento

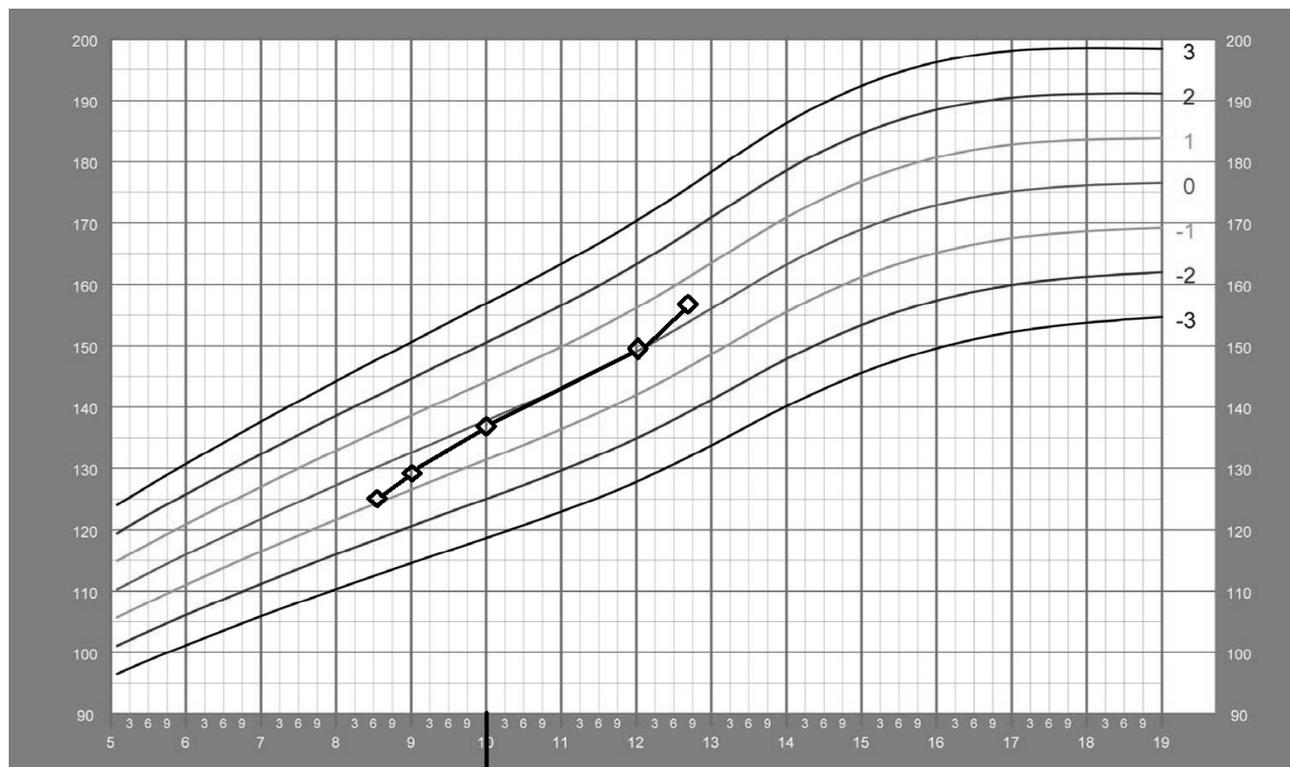


Gráfico 1: Curva de estatura/idade (OMS/meninos 5-19 anos), mostrando evolução da estatura do paciente.

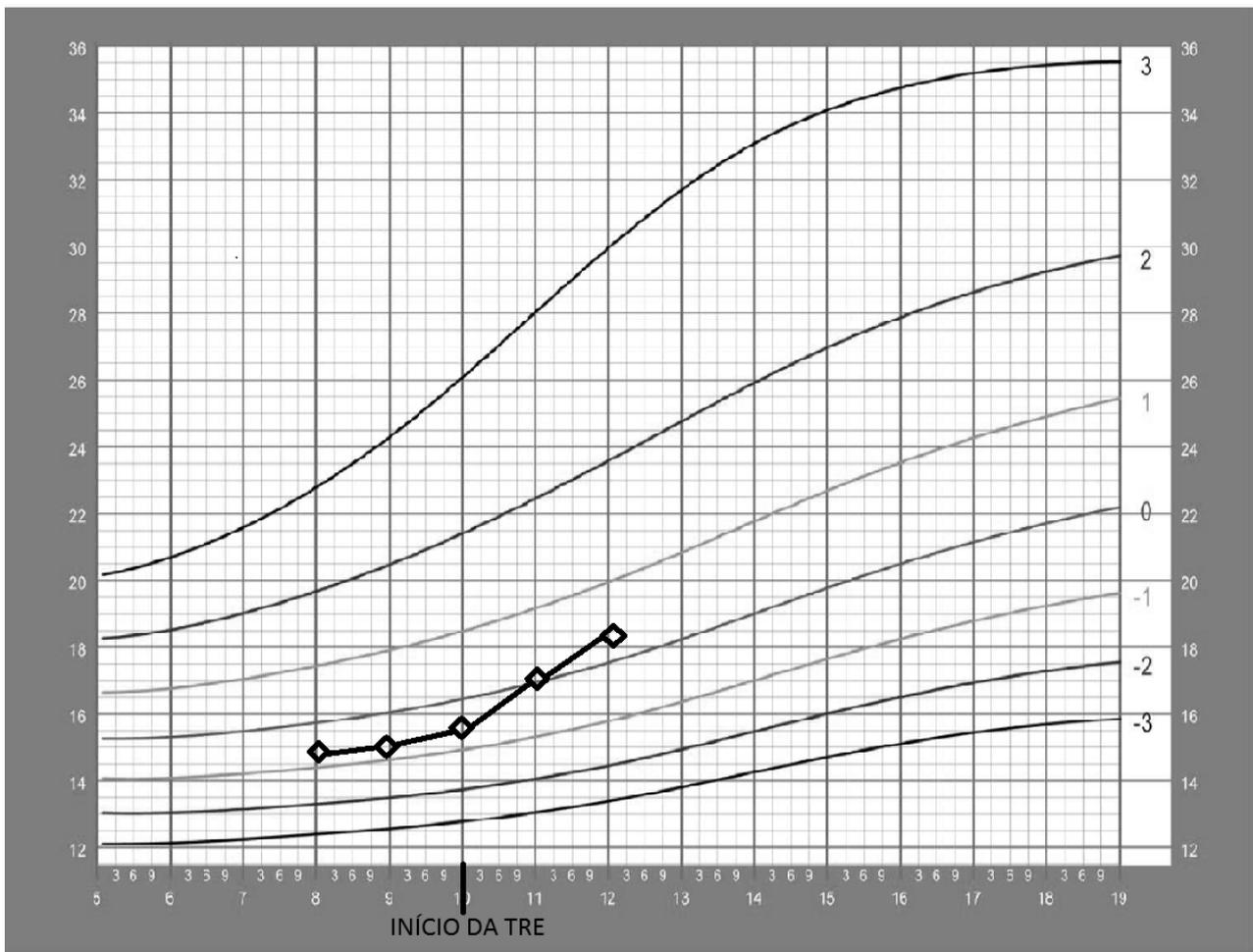


Gráfico 2: Curva de IMC (OMS/IMC meninos 5-19 anos), mostrando evolução pântero-estatural do paciente.

da primeira infusão. Mesmo assim, o paciente apresentou ganho de peso em progressão exponencial e o aumento da dose não foi liberado na mesma velocidade, o que manteve sempre a dose defasada em relação ao peso (subdose).

Em um controle feito com seis meses de tratamento não contínuos, houve melhora laboratorial, pois os GAGs urinários encontravam-se em valores normais.

DISCUSSÃO

A terapia de reposição enzimática (TRE) é um tratamento que consiste na administração periódica, por via venosa, da enzima específica deficiente no organismo. A realização do primeiro tratamento eficaz com TRE em pacientes com a doença de Gaucher⁹ levou à busca de tratamento

semelhante para outras doenças de depósito lisossômico. A primeira TRE para tratamento de uma mucopolissacaridose foi para MPS I, sendo subsequentemente aprovadas as TRE para MPS VI e para MPS II.¹⁰

A TRE para o tratamento de MPS VI é realizada pela administração intravenosa semanal de galsulfase (Naglazyme®), uma forma recombinante da enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatase, sintetizada por meio de engenharia genética a partir de células de ovário de hamster chinês e que bloqueia o acúmulo de GAGs. A galsulfase não pode ser administrada por via oral, pois as enzimas presentes no suco gástrico podem digerir a substância antes que seja iniciado seu efeito.¹¹

O transplante de células-tronco hematopoiéticas já foi descrito em alguns relatos de caso de MPS VI, apesar dos riscos envolvidos no procedimento e também da dificuldade de encontrar doadores compatíveis.¹²

Atualmente, a terapia gênica está sendo pesquisada para a MPS VI e outras formas de MPS. A terapia gênica, assim como a TRE, trata da deficiência enzimática subjacente. Em todos os casos, o objetivo é introduzir o gene da enzima deficitária em um subconjunto de células do corpo do paciente; essas células secretariam então a enzima em seu meio e esta seria absorvida por outras células que apresentam deficiência enzimática. Mas, até o momento, essa terapia é uma esperança distante, pelo seu estágio ainda inicial, sendo que as pesquisas em andamento estão sendo feitas em modelos animais ou in vitro e ainda não foram realizados estudos com seres humanos.¹³

O custo da TRE no Brasil ainda é alto (custo anual por paciente para medicamentos aprovados no país de origem é de US\$ 260 mil) e o Sistema Único de Saúde (SUS) não possui política de assistência farmacêutica específica para doenças raras, e a própria construção dessa política esbarra em questões bioéticas que envolvem temas como equidade e recursos escassos. Mesmo assim, a demanda por TRE é cada vez maior, sendo às vezes balizada por ordens judiciais que entram em conflito com a Política Nacional de Medicamentos e com a medicina baseada em evidências (MBE). Há de se considerar, também, o lobby da indústria farmacêutica para a entrada de novos fármacos no país.¹⁴ Todos esses comemorativos colaboram para um atraso no início e na manutenção da TRE como o ocorrido com o paciente em questão.

Com relação à melhora e evolução dos pacientes, estudos mostraram que entre os diagnosticados com MPS I, II e VI, submetidos ou não à TRE, foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação ao modo oral de respiração, o qual foi mais frequente no grupo não exposto à TER.¹⁵ Tem-se obtido ainda melhora significativa no

padrão da marcha dos pacientes com MPS VI que realizaram reposição enzimática com galsulfase.¹⁶

Em 2009, foi relatado o primeiro caso de reversão de papiledema e melhora da acuidade visual em paciente de 11 anos com MPS VI que recebeu a terapia de reposição enzimática com a galsulfase. Esse resultado sugere que a terapia de reposição enzimática precoce pode prevenir ou reduzir o edema e a atrofia do nervo óptico e, conseqüentemente, a cegueira nos pacientes com MPS VI, na ausência de PIC elevada.¹⁷

Existem casos graves de MPS VI, em que o uso da TRE é imperativo. O caso do paciente em questão é de MPS VI leve a moderado e justifica-se o uso de TRE para manutenção e melhoria da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- 1 - Cardoso-Santos A, Fagundes S, Burin M, Giugliani R, Schwartz I. Mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy): avaliação da mobilidade articular e das forças de garra e de pinça. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84(2): 130-135.
- 2 - Borges M, Tavares F, Silva P, Oliveira Z, Ballarin M, Gomes R et al. Mucopolissacaridose Tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy): Avaliação Endócrina de Três Casos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47 (1): 87-94.
- 3 - Vougioukas VI, Berlis A, Kopp MV, Korinthenberg R, Spreer J, van Velthoven V. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux-Lamy syndrome. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2001; 35: 35-8.
- 4 - Canêdo M, Almeida L, Silva R, Almeida R, Alessandri E. Pseudoglaucoma em mucopolissacaridose tipo VI: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2006; 69(6): 933-5.
- 5 - Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira T, Artigalás O. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I, II e VI: recomendações

de um grupo de especialistas brasileiros. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(3): 257-77.

6 - Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M et al. Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med.* 2001; 344(3): 182-8.

7 - Giugliani R, Muñoz-Rojas MV, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Góes JE et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme®) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metabol.* 2009; 96(1): 13-9.

8 - Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the internet]. [citado 3 mar 2009]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/>

9 - Biomarin [homepage on the internet]. [cited 2009 mar 3]. Biomarin Pharmaceutical Inc. Available from: <http://www.bmrn.com/products/aldurazyme.php>

10 - Biomarin [homepage on the internet] [cited 2009 mar 9]. Biomarin Pharmaceutical Inc. Available from: <http://www.bmrn.com/products/naglazyme.php>

11 - Kim KH, Decker C, Burton BK. Successful management of difficult infusion associated reactions in a young patient with mucopolysaccharidosis type VI receiving recombinant human arylsulfatase B (galsulfase [Naglazyme]). *Pediatrics.* 2008; 12(3): 714-7.

12 - Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr.* 2004; 144: 574-80.

13 - Ho TT, Maguire AM, Aguirre GD. Phenotypic rescue after adeno-associated virus-mediated delivery of 4-sulfatase to the retinal pigment epithelium of feline mucopolysaccharidosis VI. *J Gene Med.* 2002; 4: 613-621.

14. Souza M, Krug B, Picon P, Schwartz I. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Cad Ciência & Saúde Col.* 2010; 15(3): 3443-3454.

15 - Turra G, Schwartz I. Avaliação da motricidade orofacial em pacientes com mucopolissacaridose: um estudo transversal. *J Pediatr.* 2009; 85(3): 254-260.

16 - Mizuno CA, Figueiredo JB, Teza ITV, Taira LG, Silva TA, Paixão DL et al. Aspectos clínicos da mucopolissacaridose tipo VI. Clinical aspects of mucopolysaccharidosis type VI. *Rev Bras Clin Med.* 2010; 8(4): 356-61.

17 - Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33(1): 51-60.