



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET – FARMÁCIA)
CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: BIOQUÍMICA

Bolsista: Luís Eduardo Oliveira da Silva – Graduando do 3º período

Orientador: Prof. Dr. Cícero Francisco Bezerra Felipe

Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses (MPS) fazem parte de um grupo de doenças genéticas, raras e heterogêneas, causadas pela ausência ou deficiência de enzimas responsáveis pelo metabolismo dos glicosaminoglicanos (GAGs), também chamados de mucopolissacarídeos, constituindo erros inatos de metabolismo (Figura 1). Dessa forma, ocorre o depósito destes compostos parcialmente degradados nos lisossomos (BOUZIDI, et al., 2007; FARIA, 2017).

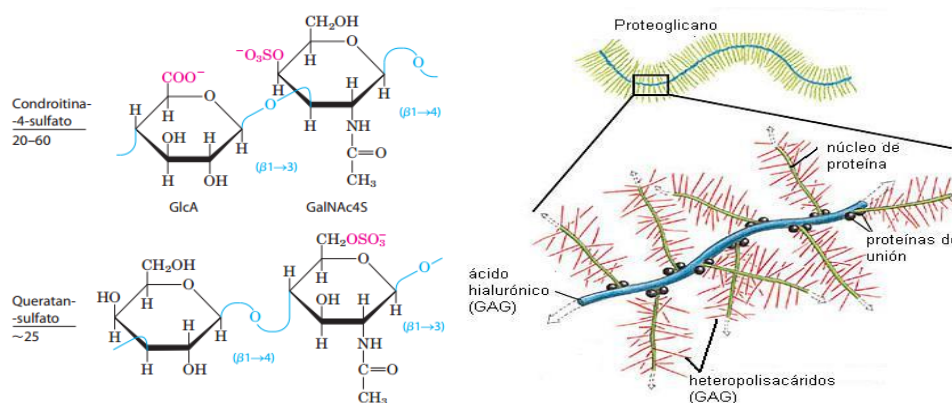
Figura 1 – Classificação dos erros inatos de metabolismo

GRUPOS	CARACTERÍSTICAS	DOENÇAS
Grupo 1 - Defeito de síntese ou catabolismo de moléculas complexas	Sinais e sintomas permanentes e progressivos	Doenças lisossomais e peroxissomais
Grupo 2 - Defeito no metabolismo intermediário	Intoxicação aguda e crônica	Aminoácidos, ácidos orgânicos, ciclo da uréia e intolerância aos açúcares
Grupo 3 - Defeito na produção/utilização de energia	Metabolismo intermediário de fígado, músculo e cérebro	Doenças de depósito de glicogênio, Hiperlaticemias congênitas, Doenças mitocondriais e defeito de β -oxidação de ácidos graxos

Fonte: pt.slideshare.net/GabiBarretos/erros-inatos-do-metabolismo-eim-conc-med-unir

Os GAGs são polímeros lineares não ramificados, compostos por duas unidades de dissacarídeos, sendo uma obrigatoriamente um açúcar aminado e outra um ácido urônico, na maioria das vezes. Eles fazem parte do grupo de elementos fluidos que compõem a matriz extracelular, tanto isolados, quanto associados a proteínas, formando os proteoglicanos, como demonstrado na figura 2 (PARENTI, WRAITH, 2014).

Figura 2 – Estrutura dos GAGs e proteoglicanos



Fonte: <http://www.farmacialoglorieta.com/blog/tag/proteoglicanos/>

Para que ocorra o catabolismo completo dos GAGs, diversas enzimas atuam em sequência, logo, existem variadas doenças conhecidas por bloquear esse processo, levando ao acúmulo de seus substratos em células de muitos órgãos, tais como fígado, baço, ossos, cartilagens e sistema nervoso central. Assim, através da enzima afetada pode ser determinado o tipo, intensidade e local de armazenamento dos glicosaminoglicanos (WRAITH, 2013).

Atualmente são conhecidos sete tipos de MPS (Figura 3), categorizadas de acordo com a deficiência da enzima e do glicosaminoglicano excretado na urina. Todas possuem herança autossômica recessiva, exceto a MPS II, que tem herança ligada ao X. Em geral, os indivíduos afetados aparentam normalidade ao nascimento, manifestando os fenótipos clínicos apenas alguns meses ou anos depois (RUIJTER, 2008; HORTENCIO, et al., 2015).

Figura 3 – Classificação das mucopolissacaridoses

MPS type	Disease name	Enzymatic defect	Urinary metabolites
MPS I	Hurler, Scheie, Hurler-Scheie	α -L-Iduronidase	Dermatan sulfate, heparan sulfate
MPS II	Hunter	Iduronate sulfatase	Dermatan sulfate, heparan sulfate
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparan sulfate N-sulfatase (sulfamidase)	Heparan sulfate
MPS IIIB	Sanfilippo B	α -N-Acetylglucosaminidase	Heparan sulfate
MPS IIIC	Sanfilippo C	Acetyltransferase	Heparan sulfate
MPS IIID	Sanfilippo D	N-Acetylglucosamine 6-sulfatase	Heparan sulfate
MPS IVA	Morquio A	Galactosamine 6-sulfatase	Keratan sulfate, chondroitin 6-sulfate
MPS IVB	Morquio B	β -Galactosidase	Keratan sulfate
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-Acetylglucosamine 4-sulfatase (arylsulfatase B)	Dermatan sulfate
MPS VII	Sly	β -Glucuronidase	Dermatan sulfate, heparan sulfate, chondroitin 4-sulfate, chondroitin 6-sulfate
MPS IX	-	Hyaluronidase	Hyaluronic acid

Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572008000200007

Mundialmente estima-se que haja 1 caso de mucopolissacaridose a cada 25 mil nascimentos, porém esse valor possivelmente é subestimado. No Brasil os dados são de 1 caso a cada 22–50 mil nascimentos. É importante salientar que o estado da Paraíba é recordista nos casos de MPS IVA (Síndrome de Mórquio A), resultado de casamentos consanguíneos entre famílias portuguesas com gene mutado que ocuparam principalmente a região da Borborema durante o período colonial (GOMES, 2014; CRUZ, 2016).

As principais manifestações clínicas decorrentes do acúmulo de GAGs são baixa estatura, comprometimento do desenvolvimento ósseo, alterações da faciais, hepatoesplenomegalia, deficiência intelectual, distúrbios comportamentais, problemas visuais e cardíacos, a depender do tipo específico. Além disso, é bastante frequente o aparecimento de infecções no ouvido, distúrbios do sono, problemas nutricionais ocasionados pela compressão do estômago, depressão e ansiedade (FARIA, 2017).

O diagnóstico das MPS é fundamentado inicialmente em suspeita clínica e validado por dosagem de GAGs na urina e eletroforese do plasma, ensaios enzimáticos e aconselhamento genético, porém na maioria das vezes esse diagnóstico é retardado, devido ao tempo percorrido até o início das manifestações clínicas. Em família que há caso confirmados o aconselhamento genético é uma ótima ferramenta para avaliar o risco de novos casos. O teste do pezinho oferecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é mais uma ferramenta eficaz de diagnóstico (GUFFON, et al., 2015; SAUDUBRAY, 2016).

O tratamento específico disponível, independentemente do tipo de MPS é paliativo e sintomático, realizado com auxílio de uma equipe multiprofissional. Embora haja melhora clínica, não há interrupção ou reversão dos aspectos progressivos da doença. Existe a opção de transplante de células hematopoéticas utilizado na MPS IH e terapia de reposição enzimática nos casos de MPS IH/S, II, IVA, VI, e em andamento para MPS VII e IIIB (VALSTAR, 2010; WRAITH, 2013; PARENTI; WRAITH, 2014; HENDRIKSZ, 2014).

Diante dos fatos mencionados, as mucopolissacaridoses podem ser definidas como doenças genéticas raras, nas quais ocorrem acúmulo de glicosaminoglicanos parcialmente degradados nos lisossomos. Estas doenças são de impacto na saúde pública, visto que, diminuem a expectativa e qualidade de vida, pois a partir de seu surgimento passam a ser progressivas e multissistêmicas. Suas manifestações clínicas são das mais variáveis, sendo o diagnóstico realizado a partir de análise de amostras biológicas, sendo disponibilizado pelo SUS, já o tratamento é paliativo e crônico, ainda não existindo cura.

REFERÊNCIAS:

BOUZIDI, H, et al. La mucopolysaccharidosis IVA (syndrome de Morquio A): Aspects clinique, biologique et thérapeutique. **Annales Biologie Clinique**, Paris, v.65, n.5, p. 11, 2007.

CRUZ, J.V.A. **Síndrome de Mórquio: uma revisão bibliográfica**. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2016.

FARIA, A.C.V.P.F. **Estado nutricional de doentes com mucopolissacaridose**. Tese(Doutorado) – Universidade de Porto. Porto, 2017.

GOMES, D.F. **Segurança, eficácia e impacto orçamentário da terapia de reposição enzimática por laronidase para pacientes portadores de mucopolissacaridose tipo I na perspectiva do SUS**. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade de Brasília. Brasília, 2014.

GUFFON, N, et al. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. **Orphanet journal of rare diseases**. Londres, v.10, n.1, p.43, 2015.

HENDRIKSZ, C.J, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. **Journal of inherited metabolic disease**. [Sn], v.37, n.6, p.979-690, 2014.

HORTENCIO, T.D, et al. Factors impacting the growth and nutritional status of cystic fibrosis patients younger than 10 years of age who did not undergo neonatal screening. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo, v. 33, n.1, p.3-11, 2015.

PARENTI, G, WRAITH, E. The Mucopolysaccharidoses. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C, editores. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. **Berlin Heidelberg**. p. 449-464, 2014.

RUIJTER, G.J., et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. **Molecular genetics and metabolism**. Amsterdã, v.93, n.2, p.104-11, 2008.

SAUDUBRAY, J.M. **Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment**. 6th edition. New York: Springer Berlin Heidelberg; 2016.

VALSTAR, M.J, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. **Annals of neurology**. Mount Laurel, v.68, n. 6, p.876-87, 2010.

WRAITH, J.E. Mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. **Handbook of clinical neurology**. Oxford, v.113, p.1723-1729, 2013.