

MUCOPOLISSACARIDOSES

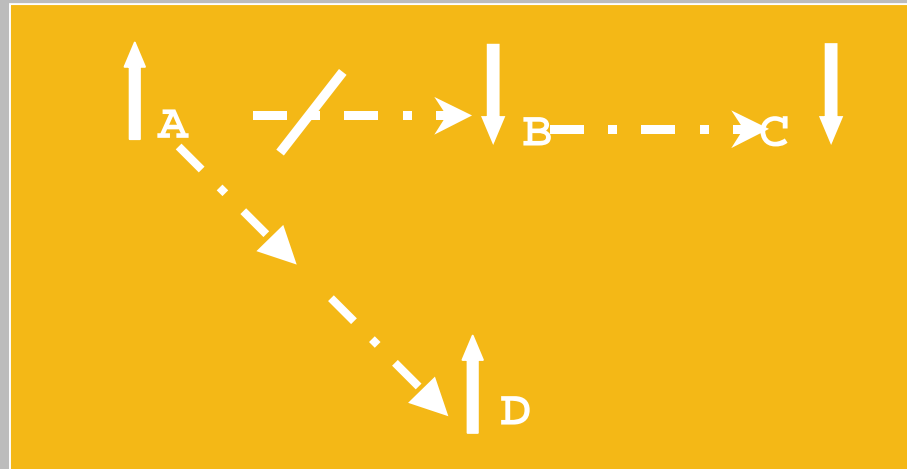
Profa. Dra. Ana Maria Martins

Centro de Genética Médica

UNIFESP - EPM

METABOLISMO

ERROS INATOS DO METABOLISMO



DOENÇAS METABÓLICAS HEREDITÁRIAS

DEFICIÊNCIA DE ENZIMAS / TRANSPORTE

SUBSTRATOS

**ACÚMULO
OU FALTA**

A CÉLULA

LISOSSOMO



DIGESTÃO

VACÚOLO

MITOCÔNDRIA

RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO

CENTRÍOLO

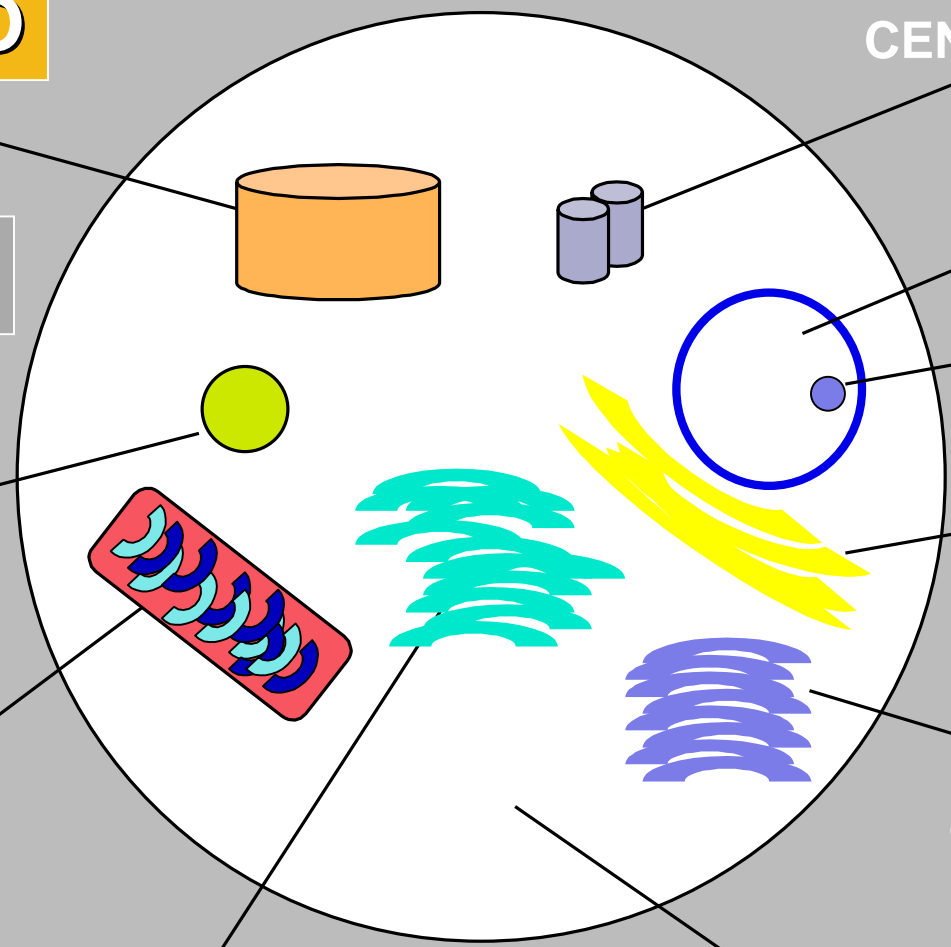
NÚCLEO

NUCLÉOLO

RIBOSSOMO

COMPLEXO DE GOLGI

CITOSOL



MUCOPOLISSACARIDOSES

- ❖ GRUPO DE DOENÇAS DE DEPÓSITO LISOSSOMAL
- ❖ DEGRADAÇÃO INCOMPLETA DE GLICOSAMINOGLICANOS (GAGS - heparan, dermatan, queratan ou condroitin sulfatos)
- ❖ ACÚMULO DE GAGS EM LISOSSOMOS DO FÍGADO, BAÇO, FIBROBLASTOS, CÉREBRO, OSSOS, CORAÇÃO
- ❖ OS GAGS SÃO PROTEOGLICANOS (glicoproteína com predomínio de carboidrato)

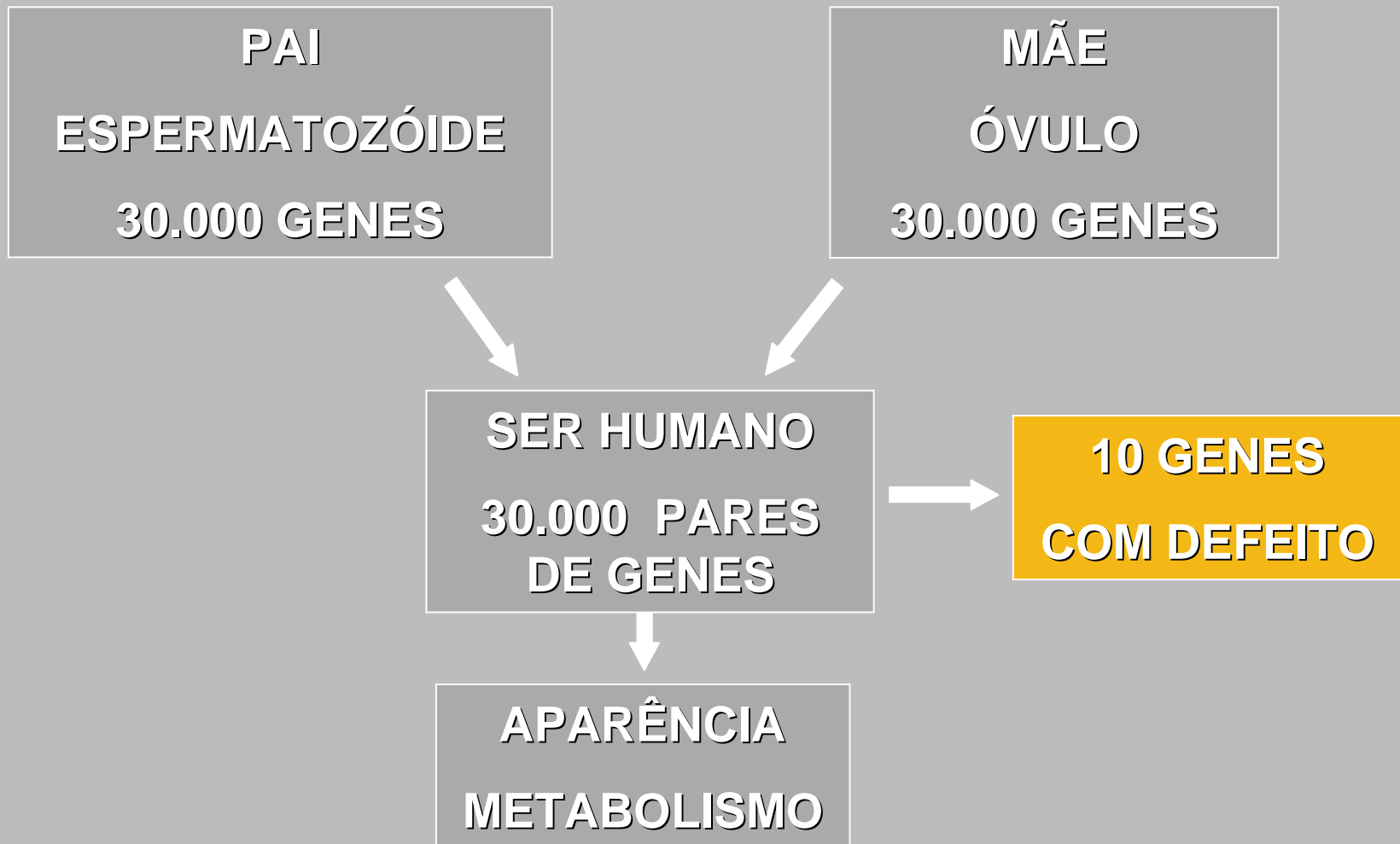
MUCOPOLISSACARIDOSES

- ❖ OS GAG'S EXERCEM FUNÇÃO ESTRUTURAL E/OU LUBRIFICANTE NO TECIDO CONJUNTIVO GARANTINDO A MOBILIDADE ARTICULAR
- ❖ ACÚMULO DE GAGS DETERMINA O QUADRO CLÍNICO
- ❖ DEFICIÊNCIAS DE ENZIMAS LISOSSOMAIS DE DEGRADAÇÃO ESPECÍFICAS ESTÃO RELACIONADAS AOS TIPOS DE MPS

HISTÓRICO

1917	Hunter	MPS II
1919	Hurler	MPS I-H
1929	Morquio	MPS IV
1962	Scheie e Hurler-Scheie	MPS IS e MPS IHS
1969	Matalon & Dorfman; Muir	Excreção de DS e HS
1961	Harris	MPS I-like (MPS III)
1962	Sanfilippo	MPS III
1961	Marroteaux-Lamy	MPS VI
1973	Sly et al	MPS VII
1996	Natowicz et al	MPS IX

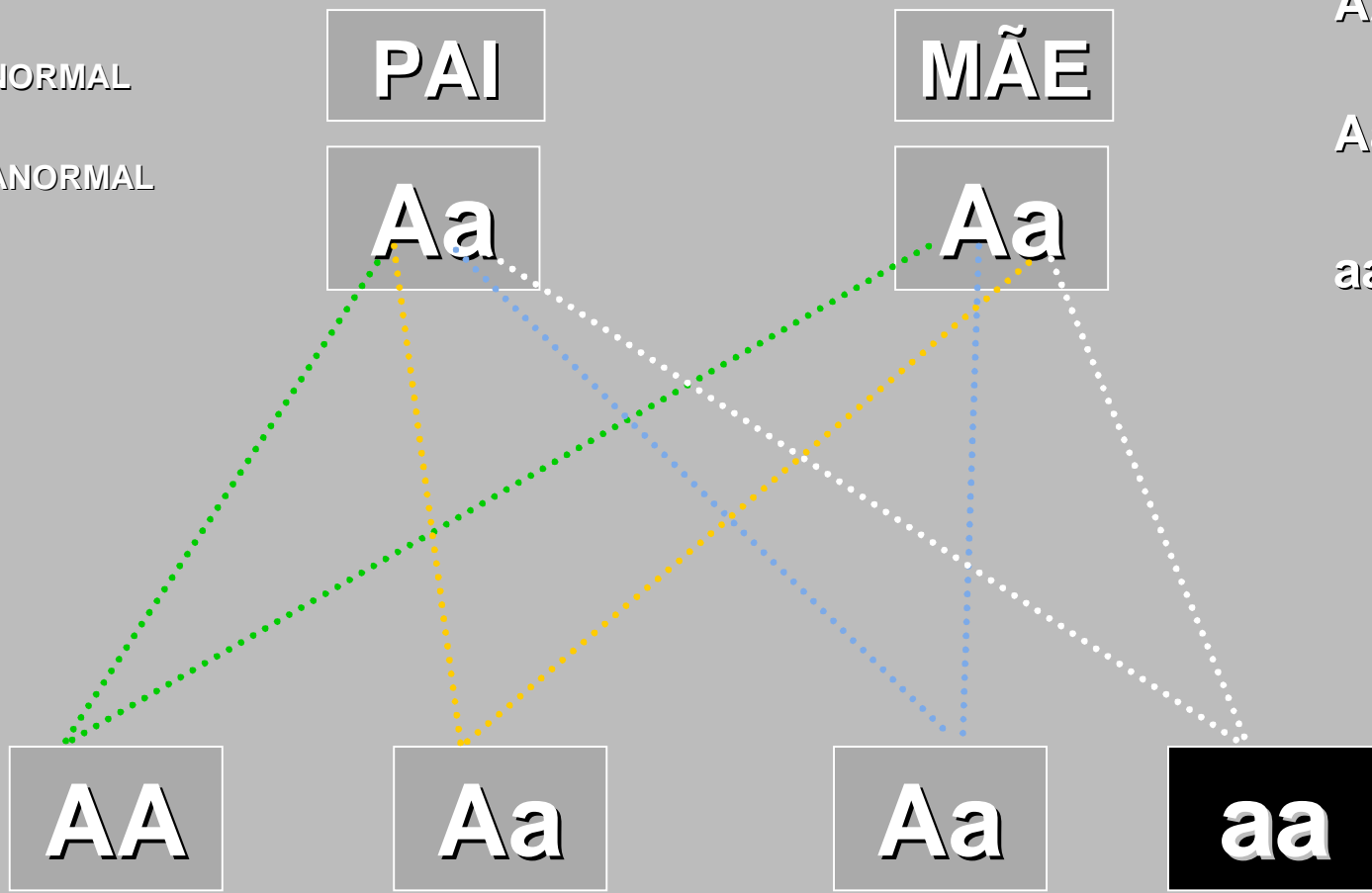
CONSTITUIÇÃO GENÉTICA



HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

MPS I - MPS III - MPS IV - MPS VI - MPS VII

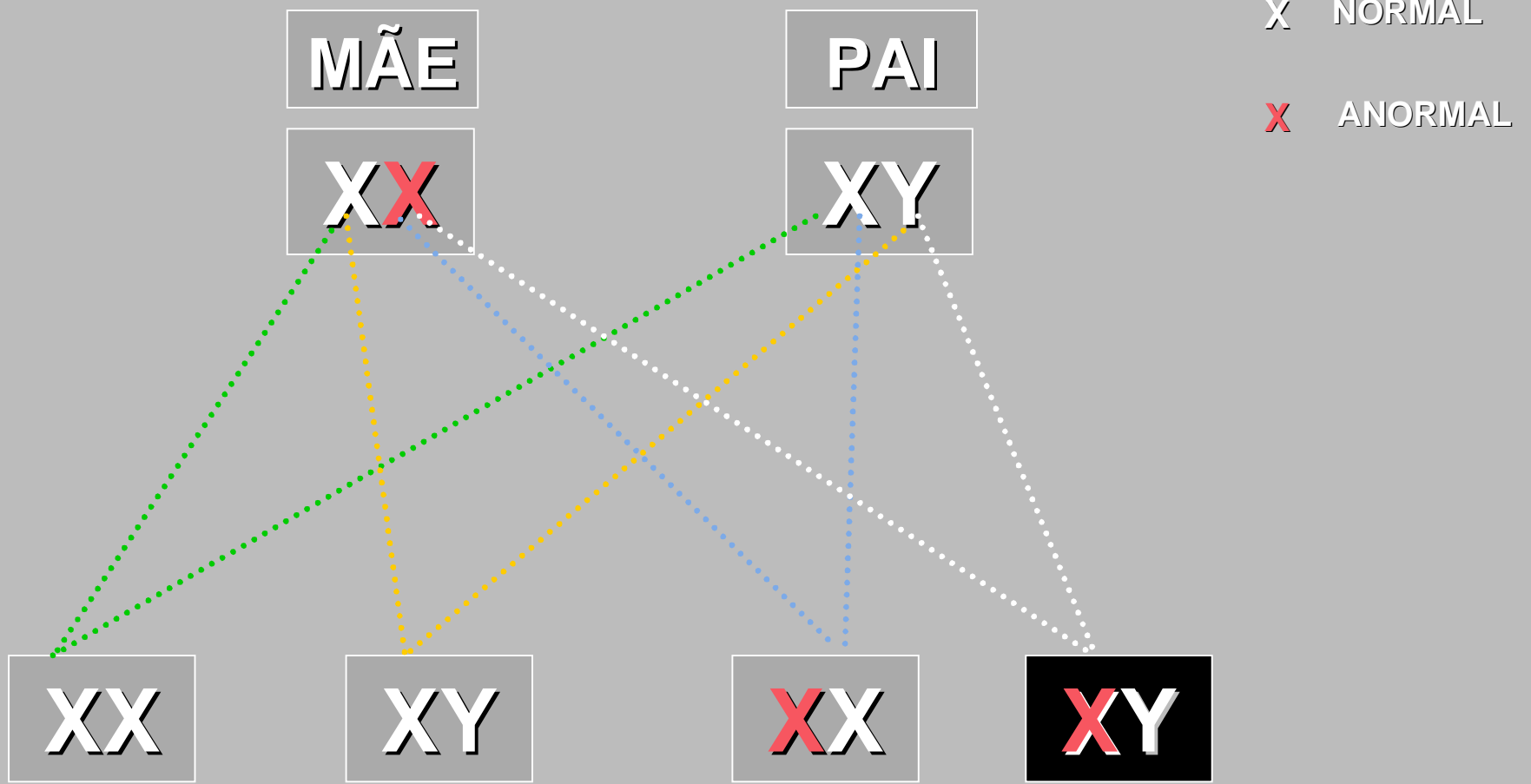
A GENE NORMAL
a GENE ANORMAL



AA NORMAL
Aa HETEROZIGOTO
aa AFETADO

HERANÇA LIGADA AO X

MPS II



MPS I

- ❖ HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA
- ❖ DEFICIÊNCIA DA α -L- IDURONIDASE
- ❖ EXCREÇÃO URINÁRIA EXCESSIVA DE DERMATAN E HEPARAN SULFATOS
- ❖ MPS IH (Hurler) - QUADRO MAIS GRAVE
- ❖ MPS IH-S (Hurler-Scheie) - QUADRO INTERMEDIÁRIO
- ❖ MPS IS (Scheie) - QUADRO MAIS LEVE

MPS I H - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ NORMAL AO NASCIMENTO (hérnia inguinal ou hérnia umbelical)
- ❖ DIAGNÓSTICO ENTRE 4 - 18 meses
- ❖ DESACELERAÇÃO DO CRESCIMENTO ENTRE 6 -18 meses
- ❖ FÁCIAS GROSSEIRA E MACROCRANIA
- ❖ OPACIDADE DE CÓRNEA, GLAUCOMA, DISTROFIA DE RETINA
- ❖ MACROGLOSSIA
- ❖ HEPATOESPLENOMEGALIA
- ❖ ALTERNÂNCIA DO HÁBITO INTESTINAL, DIARRÉIA CRÔNICA

*Neufeld, EF & Muenzer, J - 2001**

MPS I H - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES II

- ❖ RETARDO MENTAL
- ❖ DOENÇA CARDÍACA E HIPERTENSÃO ARTERIAL
- ❖ DEFICIÊNCIA AUDITIVA
- ❖ INFECÇÕES RECORRENTES DE V.A.S.
- ❖ OBSTRUÇÃO DE V.A.S.; APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO
- ❖ ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS, DEFORMIDADES PROGRESSIVAS
- ❖ LIMITAÇÃO ARTICULAR, SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO
- ❖ HIDROCEFALIA COMUNICANTE
- ❖ COMPRESSÃO MEDULAR BAIXA

MPS I H/S - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ IDADE DE INÍCIO 3 - 8 anos
- ❖ FÁCIES GROSSEIRA (micrognatia)
- ❖ COMPROMETIMENTO INTELECTUAL
LEVE OU AUSENTE

MPS I S - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ IDADE DE INÍCIO APÓS OS 5 anos
- ❖ FÁCIES GROSSEIRA (leve)
- ❖ LIMITAÇÃO ARTICULAR (mão em “garra”)
- ❖ DEFORMIDADE DE MÃOS E PÉS (dor)
- ❖ INTELIGÊNCIA E ESTATURA NORMAIS

MPS II

- ❖ HERANÇA LIGADA AO X
- ❖ DEFICIÊNCIA DA IDURONATO SULFATASE
- ❖ EXCREÇÃO URINÁRIA EXCESSIVA DE DERMATAN E HEPARAN SULFATOS
- ❖ FORMAS CLÍNICAS: GRAVIDADE VARIÁVEL

MPS II / FORMA GRAVE - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ SEMELHANTE À MPS IH, EVOLUÇÃO MAIS LENTA
- ❖ IDADE DE INÍCIO 2 - 4 anos
- ❖ AUSÊNCIA DE OPACIDADE DE CÓRNEA
- ❖ DEGENERAÇÃO RETINA
- ❖ HIPERATIVIDADE E COMPORTAMENTO AGRESSIVO(10-15 a)
- ❖ PODE TER CONVULSÕES PRECOSES E PTOSE

Neufeld, EF & Muenzer, J - 2001

MPS II / FORMA LEVE - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ SEMELHANTE À MPS IS, EVOLUÇÃO MAIS LENTA
- ❖ INTELIGÊNCIA NORMAL
- ❖ IDADE DE INÍCIO 2 - 6 anos
- ❖ DISCRETA OPACIDADE DE CÓRNEA (lâmpada de fenda),
DISFUNÇÃO DE RETINA

MPS III

- ❖ HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA
- ❖ DEFICIÊNCIA DE: Heparan N-sulfatase (A); N-Acetil- α -D glicosaminidase (B); Acetil CoA α -glicosaminidase acetil transferase (C); N-Acetil glucosamina 6- sulfatase (D)
- ❖ FORMAS CLÍNICAS: GRAVIDADE VARIÁVEL
- ❖ EXCREÇÃO URINÁRIA EXCESSIVA DE HEPARAN SULFATO (freqüentemente não detectado em testes de triagem urinária)

MPS III - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ GRAVE DEGENERAÇÃO DO SNC (6-10 anos)
- ❖ LEVE ENVOLVIMENTO SOMÁTICO (diagnóstico difícil)
- ❖ IDADE DE INÍCIO 2 - 6 anos
- ❖ HIPERATIVIDADE E COMPORTAMENTO AGRESSIVO
- ❖ ATRASO DO DESENVOLVIMENTO

MPS III - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ **DISTÚRBIOS DO SONO**
- ❖ **CABELOS GROSSOS E HIRSUTISMO**
- ❖ **GRAVE E INEXPLICÁVEL DIARRÉIA**
- ❖ **DEFICIÊNCIA AUDITIVA GRAVE**
- ❖ **CONVULSÕES**
- ❖ **PUBERDADE PRECOCE**

MPS IV

- ❖ HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA
- ❖ DEFICIÊNCIA DE: N-Acetilgalactosamina 6-sulfatase (galactose 6-sulfatase) (A) e β -galactosidase (B)
- ❖ FORMAS CLÍNICAS: GRAVIDADE VARIÁVEL
- ❖ EXCREÇÃO URINÁRIA EXCESSIVA DE QUERATAN SULFATO E CONDROITIN 6-SULFATO (A) E QUERATAN SULFATO (B)

MPS IV - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ **DISPLASIA ESPÔNDILO-EPIFISÁRIA** (nanismo, tronco e pescoço curtos, *genu valgum*, cifose)
- ❖ **INTELIGÊNCIA NORMAL**
- ❖ **IDADE DE INÍCIO 1-3 anos**
- ❖ **DEPÓSITOS FINOS NA CÓRNEA**

Neufeld, EF & Muenzer, J - 2001

MPS IV - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ HIPERMOBILIDADE DE PEQUENAS ARTICULAÇÕES E LIMITAÇÃO DAS GRANDES ARTICULAÇÕES
- ❖ OCASIONAIS: FÁCIES GROSSEIRA, PROGNATISMO, MACROSTOMIA; HEPATOMEGALIA
- ❖ FORMAS MAIS LEVES (B): estatura pode ser normal

MPS VI

- ❖ **HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA**
- ❖ **DEFICIÊNCIA DE N-Acetilgalactosamine 4-sulfatase (arilsulfatase B)**
- ❖ **FORMAS CLÍNICAS: GRAVIDADE VARIÁVEL**
- ❖ **EXCREÇÃO URINÁRIA EXCESSIVA DE DERMATAN SULFATO**

MPS VI - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ ENVOLVIMENTO SOMÁTICO SEMELHANTE À MPS I H
- ❖ INTELIGÊNCIA GERALMENTE NORMAL
- ❖ PARADA DE CRESCIMENTO COM 6-8 anos

Neufehl, EF & Muenzer, J - 2001

MPS VII

- ❖ HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA
- ❖ DEFICIÊNCIA DE β -GLUCURONIDASE
- ❖ FORMAS CLÍNICAS: GRAVIDADE VARIÁVEL
- ❖ EXCREÇÃO URINÁRIA EXCESSIVA DE DERMATAN E HEPARAN SULFATOS, CONDROINTIN 4 E 6 SULFATOS

MPS VII - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

❖ FORMA FETAL/ NEONATAL

ÓBITO FETAL

HIDROPSIA FETAL

ACHADOS CLÍNICOS/PATOLÓGICOS DE
DOENÇA DE DEPÓSITO LISOSSOMAL

MPS VII - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

❖ **FORMA GRAVE: SEMELHANTE À MPS IH**

**ATRASO DE DESENVOLVIMENTO,
RETARDO MENTAL LEVE A MODERADO**

OPACIDADE DE CÓRNEA: VARIÁVEL

MPS VII - QUADRO CLÍNICO E COMPLICAÇÕES

- ❖ **FORMA LEVE:** INÍCIO APÓS 4 anos
- ENVOLVIMENTO ESQUELÉTICO
PROGRESSIVO
- INTELIGÊNCIA NORMAL
- AUSÊNCIA DE OPACIDADE DE CÓRNEA

DIAGNÓSTICO

- ❖ SUSPEITA CLÍNICA
- ❖ EXCREÇÃO URINÁRIA DE GAGS
- ❖ RAIO-X ESQUELETO
- ❖ DOSAGEM ENZIMÁTICA
- ❖ BIOLOGIA MOLECULAR

Neufeld, EF & Muenzer, J - 2001

TRATAMENTO

- ❖ LEUCOFERESE
- ❖ TRANSPLANTE DE FIBROBLASTOS
- ❖ TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA
- ❖ REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Neufeld, EF & Muenzer, J - 2001

ACOMPANHAMENTO MULTIDISCIPLINAR

- ❖ GENÉTICA CLÍNICA PERIÓDICA - 4/6 MESES
- ❖ NEUROLOGIA - 4/6 MESES
- ❖ CARDIOLOGIA - 6 MESES
- ❖ ORTOPIEDIA / RAIO-X ESQUELETO - ANUAL
- ❖ ESTUDO DO SONO ; PNEUMOLOGIA E
OTORRINO - ANUAL

ACOMPANHAMENTO MULTIDISCIPLINAR

- ❖ **FISIOTERAPIA - 2 VEZES POR SEMANA**
- ❖ **ODONTOLOGIA E FONOAUDIOLOGIA - 3 MESES**
- ❖ **OFTALMOLOGIA - 6 MESES**
- ❖ **PSICOLOGIA - 4/6 MESES**

Neufeld, EF & Muenzer, J - 2001

**"NÃO HÁ NADA COMO UM SONHO
PARA CRIAR O FUTURO".**

VICTOR HUGO

*Dra Ana Maria Martins
geneticamed@epm.br*