

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MUCOPOLISSACARIDOSE
DO TIPO VIIPORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 08 DE 21 DE MAIO DE 2021

DIAGNÓSTICO

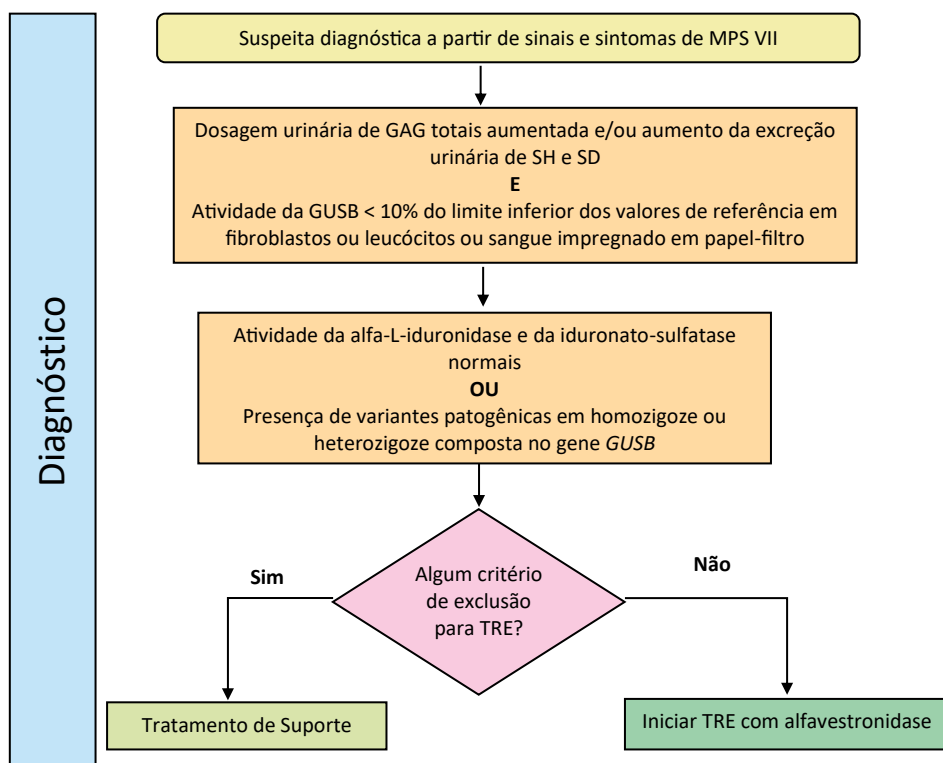
Envolve exames bioquímicos e, caso necessário, testes genéticos, que deverão ser realizados sempre que houver suspeita clínica dessa doença (Figura I).

Suspeita diagnóstica: indivíduos que apresentarem pelo menos um, e que especialmente tiverem a combinação de pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas:

- Características faciais sugestivas de doença lisossômica (face infiltrada ou de “depósito”).
- Infecções respiratórias superiores precoces e de repetição, incluindo otite média, excluídas outras causas mais frequentes.
- Perda auditiva.
- Diminuição da velocidade de crescimento.

- Hepatoesplenomegalia, excluídas outras causas mais frequentes.
- Hérnias.
- Hidropisia fetal.
- Alterações esqueléticas ou articulares típicas [disostose múltipla, giba, limitação da amplitude de movimento (AM) das articulações].
- Mãos em garra.
- Alterações cardíacas valvares ou cardiomiopatia.
- Achados oculares característicos (opacificação bilateral da córnea).
- irmã (ão) com MPS VII.

Figura I – Fluxograma para o Diagnóstico e Tratamento da MPS VII.



GAG= Glicosaminoglicanos. SH= sulfato de heparan. SD= sulfato de dermatan. GUSB= beta-glicuronidase. TRE= terapia de reposição enzimática.

INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose tipo VII (MPS VII), também conhecida como Síndrome de Sly, é uma doença lisossômica, autossômica recessiva, ultra rara, crônica, debilitante e associada a óbito precoce.

A heterogeneidade alélica do gene beta-glicuronidase (GUSB) contribui para a extensa variabilidade clínica que varia desde hidropisia fetal letal até formas atenuadas em adolescentes ou adultos com cifose torácica.

O início das manifestações clínicas no período pré-natal, com presença de hidropisia, caracteriza uma forma grave da doença.

As manifestações clínicas da MPS VII incluem: macrocefalia, face infiltrada, pescoço curto, opacidade da córnea, *pectus carinatum*, hepatomegalia, esplenomegalia, hérnia umbilical, hérnia inguinal, disostose múltipla, hipoplasia do processo odontoide, hipertricosose, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e hidrocefalia; além de infecções respiratórias.

CID 10

E76.2 Outras Mucopolissacaridoses

CASOS ESPECIAIS

Inexistem dados disponíveis sobre segurança para a gestante e o feto quanto ao uso da alfavestronidase durante a gestação e lactação.

Recomenda-se que o tratamento com TRE não seja iniciado durante a gestação.

Quando houver reação à infusão mediada por IgE, deve ser discutida a possibilidade de tolerância.

REGULAÇÃO E CONTROLE

O tratamento da MPS II deve ser feito por equipe em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

A infusão deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Infusões domiciliares podem ser consideradas após 6 meses de tratamento sem intercorrências.

As informações inseridas neste material têm a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta nº 08, de 21 de maio de 2021 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210528_pcdt_mps_vii_605.pdf

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT todos os pacientes que tiverem o diagnóstico de MPS VII confirmado (Figura I), os quais devem ser comprovados por laudo/relatório médico e pela cópia dos exames realizados, que são também os critérios para início do tratamento com alfavestronidase.

Presença de níveis aumentados de GAG totais na urina **OU** de excreção aumentada de SH e SD **E** atividade da GUSB < 10% do limite inferior dos valores de referência em fibroblastos ou leucócitos ou sangue impregnado em papel-filtro.

E

Atividade da IDUA e da IDS, avaliadas na mesma amostra que a GUSB deficiente, apresentando valores normais.

OU

Presença de variantes patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene GUSB.

Os pacientes que já estiverem em uso de alfavestronidase quando da publicação deste PCDT deverão ser reavaliados para verificação dos critérios de inclusão. Caso não preencham os critérios estabelecidos neste PCDT, a reposição da enzima (TRE) deve ser imediatamente suspensa.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do tratamento com alfavestronidase os pacientes que se enquadrarem em pelo menos uma das seguintes situações:

- Condição médica irreversível e que implique em sobrevida provavelmente < 6 meses como resultado da MPS VII ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista, incluindo a forma grave neonatal da doença (com manifestações multissistêmicas e hidropisia fetal).
- Pacientes maiores de 18 anos que, após serem informados sobre os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com alfavestronidase, recusarem-se a serem tratados.

TRATAMENTO

Envolve equipe multidisciplinar e inclui intervenções:

- **Inespecíficas:** realizadas no nível do fenótipo clínico (como cirurgias para correção das alterações esqueléticas) A depender das manifestações clínicas os pacientes podem realizar tratamento: ortopédico, oftalmológico, cirúrgico, das manifestações respiratórias, cardíacas, cognitivas. Contudo, nem todos os pacientes apresentarão todas as manifestações citadas, as quais costumam ser mais frequentes e mais graves nos pacientes com a forma grave da doença.
- **Específicas:** o tratamento farmacológico com TRE intravenosa (IV).

O transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) não está indicado em pacientes com MPS VII devido à alta heterogeneidade e limitações dos estudos existentes até o momento da publicação deste PCDT.

CONDUTA GERAL

As principais manifestações clínicas da MPS VII e suas opções de tratamento de suporte e sintomáticas podem ser encontradas no quadro abaixo:

Principais manifestações clínicas da MPS VII e condutas de suporte e sintomáticos.

ÓRGÃO/SISTEMA	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	AValiação/TRATAMENTO
Sistema nervoso periférico	Compressão medular	Cirurgia, fisioterapia.
Olhos	Acuidade visual diminuída Opacificação de córnea	Avaliação oftalmológica Transplante de córnea (em casos específicos)
Vias aéreas	Síndrome da apneia obstrutiva do sono Infecções de repetição, hipersecreção Doença pulmonar restritiva	Amigdalectomia, adenoidectomia, oxigenioterapia. Avaliação funcional pulmonar Farmacoterapia Fisioterapia
Tecido conjuntivo	Hérnias	Cirurgia
Articulações	Dor, contraturas	Fisioterapia, terapia ocupacional. Farmacoterapia
Ossos	Geno valgo, luxação de quadril	Correção cirúrgica
Orelhas	Hipoacusia Otites de repetição	Próteses (em casos específicos) Farmacoterapia, cirurgia.
Gastrointestinal	Diarreia Ganho inadequado ou excessivo de peso Distúrbio da deglutição	Orientação nutricional Orientação nutricional Farmacoterapia, fonoaudiologia. Cirurgia (gastrostomia)
Bucomaxilofacial	Mal oclusão, dentição anômala	Cirurgia Aparelho ortodôntico
Cardiovascular	Valvulopatias, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca.	Farmacoterapia, cirurgia.
Manifestações pré-natais	Hidropisia Fetal	—

TRATAMENTO ESPECÍFICO - TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE)

A alfavestronidase foi considerada segura nos estudos avaliados, com eventos adversos leves na maioria dos casos.

Existem indícios de melhora da hepatoesplenomegalia associada ao tratamento.

Há evidência de estabilidade, em 24 semanas de tratamento, para o escore de fadiga e para os seguintes desfechos do “Índice Multidomínios de Respondedor Clínico” (IMRC): distância percorrida no teste da caminhada dos 6 minutos (TC6M) e acuidade visual.

Fármaco - Alfavestronidase: solução injetável contendo 10 mg em 5ml

A dose preconizada para a alfavestronidase é de 4 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada duas semanas IV. O uso de antipiréticos ou anti-histamínicos é recomendado 30 a 60 minutos antes do início da infusão, que deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial. O volume total da infusão é determinado pelo peso corporal do paciente e deve ser infundido ao longo de 4 horas. A taxa de infusão inicial deve ser de 2,5% do volume da dose do medicamento por hora durante a primeira hora. Se a infusão for bem tolerada, a velocidade de infusão pode ser aumentada para um montante igual ao volume restante de 97,5% dividido por 3 horas e permanecer nessa taxa até que a infusão seja concluída em aproximadamente 3 horas. O tempo de infusão pode ser prolongado até 20 horas se ocorrerem reações à infusão.

TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO

Os critérios de interrupção devem ser apresentados, quando a TRE estiver sendo considerada e antes de iniciá-la, e incluem questões referentes a: parâmetros de resposta terapêutica; prognóstico; adesão ao tratamento; hipersensibilidade ou reação adversa grave (choque anafilático, risco de óbito) ao uso da alfavestronidase; recusa do tratamento.

EVENTOS ADVERSOS

As reações adversas mais comuns foram reação anafilatóide (13%), urticária (13%), inchaço no local da infusão (13%), extravasamento no local da infusão (8,7%), prurido (8,7%), diarreia (8,7%) e erupção cutânea (8,7%)

Imunogenicidade: tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade.

MONITORIZAÇÃO

Os pacientes devem ter a resposta terapêutica e os eventos adversos monitorados.

Avaliações mínimas para o seguimento clínico dos pacientes com MPS VII independentemente do uso de TRE são apresentadas abaixo:

AVALIAÇÕES	Avaliação inicial	A cada 6 meses	A cada 12 meses
Atividade enzimática	X		
Glicosaminoglicanos urinários (GAG) #	X		X**
História médica	X	X	
Aconselhamento Genético	X		
Revisão do número de infusões realizadas no período**	X	X	
Determinação da adesão ao acompanhamento/tratamento**	X	X	
Peso/altura	X	X	
Pressão arterial	X	X	
Hepatimetria e medida de tamanho do baço (exame físico)	X	X	
Inventário de Qualidade de Vida Pediátrico - Módulo Multidimensional de Fadiga (PedsQL-Fadiga) - a partir de 8 anos	X		X**
AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA (exame neurológico clínico)	X		
AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA (acuidade visual, retina, córnea)	X	X**	
TC6M ** (a partir de 3 anos)	X	X	
Capacidade vital forçada Volume expiratório forçado no primeiro segundo (CVF/VEF1) (espirometria; a partir de 6 anos)	X	X**	X
AVALIAÇÃO DA MOBILIDADE ARTICULAR (incluir flexão do ombro)	X	X**	

#Avaliação recomendada: ao diagnóstico, após 3 meses de tratamento e, após, anualmente. **Para pacientes que estão em terapia de reposição enzimática, quando capazes de realizar a avaliação. As demais avaliações, incluindo as avaliações indicadas somente no período basal (iniciais), devem ser realizadas em períodos determinados pelo médico assistente. Espirometria deve ser realizada anualmente em pacientes que não estiverem em TRE. GAG = glicosaminoglicanos; PedsQL-Fadiga = Inventário de Qualidade de Vida Pediátrico - Módulo Multidimensional de Fadiga; TC6M = teste de caminhada de 6 minutos; CVF = capacidade vital forçada; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Fonte: Elaborado a partir de Giugliani R et al. (2007)¹⁸ e adaptado à MPS VII a partir dos estudos Harmatz et al., 2018² e Montañó et al., 2016. São definidos períodos mínimos apenas para aquelas avaliações que têm por objetivo detectar a eficácia e segurança da TRE; para as demais, a periodicidade de avaliações fica a critério do médico assistente.

O Índice Multidomínios de Responder Clínico (IMRC) foi a escala utilizada para avaliar a resposta terapêutica nesses pacientes e pode ser utilizada para monitorização da doença.

Parâmetros que compõem o IMRC e diferenças clínicas relevantes.

DOMÍNIO	DIFERENÇA CLÍNICA MINIMAMENTE RELEVANTE
Teste de Caminhada de 6 minutos	23 metros E um aumento de 10% em relação à linha de base
Capacidade vital forçada (%)	Aumento de 10% em relação à linha de base
Amplitude de flexão do ombro	Aumento de 20° na amplitude de flexão
Acuidade visual	Melhora de 3 linhas (com correção, ambos os olhos)
PedsQL-Fadiga	+1 para aumento ≥10 pontos em fadiga/ -1 para diminuição ≥10 pontos. Modificações fora desses parâmetros recebem escore 0.

► As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 08, de 21 de maio de 2021 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210528_pcdt_mps_vii_605.pdf