

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MUCOPOLISSACARIDOSE
DO TIPO IIPORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS
Nº 11, DE 09 DE JULHO DE 2025
 **DIAGNÓSTICO**

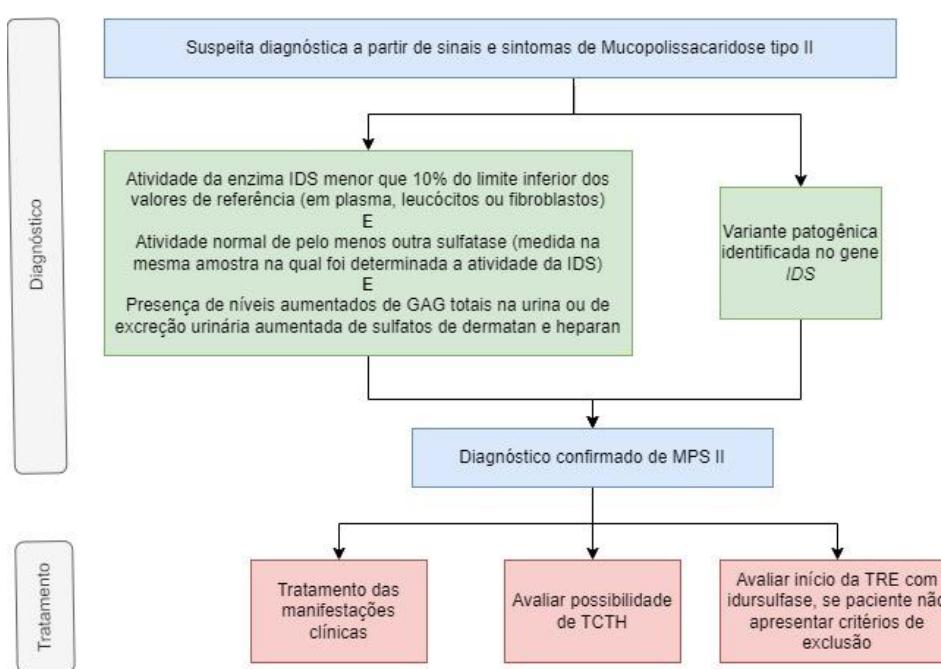
O diagnóstico de MPS II é realizado pela suspeita clínica, sendo confirmado por marcos bioquímicos e teste genético. A suspeita deve ocorrer em indivíduos, principalmente do sexo masculino, que apresentem pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas relacionados à doença, especialmente se combinados, com início tipicamente entre 18 meses e quatro anos de idade:

- Características faciais sugestivas de doença lisossômica - face de "depósito";
- Infecções respiratórias superiores precoce e de repetição, incluindo otite média, excluídas as causas mais frequentes, tipo resfriados comuns;
- Hérnia inguinal ou umbilical, especialmente se concomitantes e em crianças, excluídas as causas mais frequentes;
- Hepatoesplenomegalia, excluídas as causas mais frequentes;

- Alterações esqueléticas ou articulares típicas - disostose múltipla, giba, limitação da amplitude de movimento (AM) das articulações, mãos em garra;
- Síndrome do túnel do carpo em crianças;
- Achados oculares característicos - papiledema, atrofia óptica e, raramente, opacificação de córnea;
- História familiar compatível, como: irmão do sexo masculino com MPS II; primo ou tio (sexo masculino), pelo lado materno, com MPS II; ou história familiar de MPS compatível com herança ligada ao X recessiva.

Ressalta-se que os achados clínicos variam conforme a gravidade da doença e, por si só, não são diagnósticos. Assim, é necessária a confirmação por análises bioquímicas ou genéticas. A Figura 1 apresenta o fluxograma de diagnóstico e tratamento da MPS II.

Figura 1 – Fluxograma de diagnóstico e tratamento da MPS II.



A confirmação do diagnóstico de MPS II envolve métodos bioquímicos e genéticos.

Os detalhes sobre os métodos de diagnóstico laboratorial constam no PCDT Mucopolissacaridose do tipo II Portaria nº 11, de 09 de julho de 2025 (PCDT Mucopolissacaridose do tipo II).

 **INTRODUÇÃO**

A **Mucopolissacaridose Tipo II (MPS II)** ou síndrome de Hunter é a única mucopolissacaridose com herança ligada ao cromossomo X recessiva, sendo causada pela atividade deficiente da iduronato-2-sulfatase (IDS). Essa enzima catalisa o primeiro passo da degradação dos glicosaminoglicanos (GAG), sulfato de dermatan e sulfato de heparan. Assim, sua deficiência causa o acúmulo desses GAG nos tecidos e o aumento da sua excreção urinária.

Os pacientes são principalmente do sexo masculino; as mulheres heterozigotas são, geralmente, assintomáticas. Ainda assim, há alguns relatos de pacientes do sexo feminino afetadas, mas com fenótipo atenuado. As manifestações clínicas são heterogêneas e progressivas e, de acordo com a ocorrência de regressão neurológica (caracterizada por perda dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor ou perda de funções neurológicas já adquiridas, confirmada por avaliação formal com neurologista), a doença pode ser classificada em grave ou atenuada.

As manifestações comuns incluem fáscias típica, obstrução de vias aéreas superiores, regurgitação valvular cardíaca, doença pulmonar restritiva, hepatoesplenomegalia, hérnias, contraturas articulares, irritabilidade, apneia obstrutiva do sono e redução da qualidade de vida. Achados adicionais incluem baixa estatura, macrocefalia com ou sem hidrocefalia comunicante, macroglossia, perda auditiva e síndrome do túnel do carpo.

Na forma grave, as manifestações se iniciam até os dois anos de idade, progredindo para sintomas somáticos e deficiência cognitiva durante a infância; a regressão neurológica se consolida, em média, aos 6 anos de idade. A expectativa de vida é, em média, de 20 anos em pacientes com a forma grave, mas alguns indivíduos podem sobreviver até a 4^a ou 5^a décadas, caso apresentem forma atenuada.

Estudos internacionais estimam que a incidência geral de MPS II seja entre 1:77.000 e 1:165.000 nascidos vivos do sexo masculino ou entre 1:156.000 e 1:320.000 recém-nascidos vivos (masculino e feminino).

A incidência mínima da MPS II no Brasil seria estimada, em 1:140.000 recém-nascidos vivos com 1:106.000 recém-nascidos do sexo masculino.

Não há tratamento curativo para a MPS II. A conduta terapêutica nesses pacientes envolve equipe multidisciplinar e inclui intervenções realizadas para amenizar o fenótipo, como cirurgias, ou intervenções específicas, como o transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) ou a terapia de reposição enzimática (TRE) intravenosa (IV).

 **CID 10**

E76.1 Mucopolissacaridose do tipo II.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste PCDT todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos sinais ou sintomas descritos no item “Diagnóstico”, além da confirmação do diagnóstico de MPS II, conforme um dos critérios abaixo relacionados.

- Atividade da enzima IDS menor que 10% do limite inferior dos valores de referência em plasma, leucócitos ou fibroblastos **E** atividade normal de pelo menos outra sulfatase (medida na mesma amostra em que foi determinada a atividade da IDS) **E** presença de níveis aumentados de GAG totais na urina ou de excreção urinária aumentada de sulfatos de dermatan e heparan;

OU

- Presença de variante reconhecidamente patogênica no gene IDS.

Para uso de TRE (idursulfase alfa)

- Para serem elegíveis à TRE com idursulfase alfa, os pacientes devem apresentar diagnóstico confirmado de MPS II **E** não apresentar regressão neurológica.
- Todos os pacientes com MPS II, incluindo os que não foram transplantados ou os que tiveram falha do procedimento, podem apresentar benefícios por receber TRE, uma vez que ela pode melhorar a hepatomegalia, a mobilidade articular e reduzir a excreção de GAG urinários. Já foi demonstrado que a TRE antes do TCTH é bem tolerada e pode melhorar a condição clínica pré TCTH de alguns pacientes, desde que seu início não atrasse a realização do procedimento. Além disso, a TRE não causa nenhuma interferência em relação ao enxerto ou no sucesso do transplante.

Para o TCTH

- Para elegibilidade ao TCTH, o paciente deve ter diagnóstico confirmado de MPS II e observar as regras estabelecidas para transplantes, conforme normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.
- TCTH pode ser indicado como tratamento para a forma grave com regressão neurológica da MPS II, único tratamento disponível capaz de proporcionar benefícios.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para a TRE com idursulfase alfa

Serão excluídos os pacientes que apresentarem algum dos seguintes critérios:

- Regressão neurológica, ou seja, perda dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor ou perda de funções neurológicas já adquiridas, confirmada por avaliação formal com neurologista;
- Condição médica irreversível que implique em sobrevida menor que 6 meses, como resultado da MPS II ou de outra doença associada, acordado entre mais de um especialista;
- Idade maior que 18 anos e que, após serem informados sobre os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com idursulfase alfa, recusarem o tratamento;

Para o TCTH

- Serão excluídos os pacientes para o TCTH alógênico mieloablativo apresentando com doadores homozigotos portadores de mutações patogênicas no gene IDS. A indicação de transplante envolvendo doadores heterozigotos portadores de mutações patogênicas no gene IDS deve ser avaliada caso-a-caso.

TRATAMENTO

O atendimento dos pacientes com MPS II envolve equipe multidisciplinar e tratamento específico com idursulfase alfa e/ou TCTH. Requer cuidados por equipe multiprofissional, com fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, equipe de enfermagem e diferentes especialidades médicas. Sempre que disponível, o paciente deve ser acompanhado em Centros de Referência (CR), pois esses serviços possuem uma equipe multidisciplinar integrada de especialistas que assegura o cuidado integral aos pacientes com MPS II, desde o diagnóstico, tratamento e seguimento.

• TRATAMENTOS DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais manifestações clínicas da MPS II e suas opções de tratamento de suporte/sintomáticos podem ser encontradas no Quadro I.

Quadro I - Principais manifestações clínicas da MPS II e alternativas terapêuticas de suporte e sintomáticas.

ÓRGÃO/SISTEMA	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	AVALIAÇÃO/TRATAMENTO
Sistema nervoso Central	Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.	Psicopedagogia, fonoaudiologia, fisioterapia, psicomotricidade.
	Hidrocefalia / Hipertensão intracraniana	Derivação ventrículo-peritoneal, Ressonância magnética de crânio, raquimanometria.
	Crises convulsivas, alterações ciclo sono-vigília, distúrbio do comportamento.	Exame eletroencefalográfico.
Sistema Nervoso Periférico	Hérnias	Ressonância magnética de coluna. Estudos neurofisiológicos. / Cirúrgico, fisioterapia
	Síndrome do Túnel do Carpo.	Cirúrgico
Olhos	Acuidade visual diminuída. / Atrofia do Nervo Óptico / Glaucoma / Retinose pigmentar.	Avaliação oftalmológica.
Vias aéreas	Síndrome da apneia obstrutiva do sono.	Amigdalectomia, adenoidectomia, oxigenoterapia. / Avaliação pneumológica.
	Infecções de repetição, hipersecreção	Medicamentoso
	Doença pulmonar restritiva	Fisioterapia
Tecido conjuntivo	Hérnias.	Cirúrgico.
Articulações	Dor, contraturas.	Fisioterapia, terapia ocupacional. Medicamentoso.
Ossos	Giba toracolombar, geno valgo.	Coletes, cirúrgico.
Orelhas	Hipoacusia.	Próteses (em casos específicos).
	Otites de repetição	Medicamentoso, cirúrgico
Gastrointestinal	Diarreia.	Orientação nutricional.
	Ganho inadequado ou excessivo de peso	Orientação nutricional.
	Distúrbio da deglutição.	Medicamentoso, fonoaudiologia. Cirurgia (gastrostomia).
Bucomaxilo	Má oclusão, dentição anômala.	Cirúrgico. Aparelho ortodôntico.
Cardiovascular	Valvulopatias, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca.	Avaliação cardiológica. / Medicamentoso, cirúrgico.

Deve ser oferecido aconselhamento genético a todas as famílias e aos pacientes, visando fornecer informações sobre heterozigotas, diagnóstico pré-natal e chance de recorrência.

TRATAMENTO (continuação)

• TRATAMENTO COM TCTH

Para elegibilidade ao TCTH, o paciente deve ter diagnóstico de MPS II e observar normas técnicas do Sistema Nacional de Transplantes.

O TCTH alogênico mieloablativo, aparentado (preferencialmente com doadores homozigotos normais, ou seja, não portadores de variantes patogênicas no gene IDS) e o não aparentado, parecem ter risco de morbimortalidade progressivamente menor com o passar dos anos e alguns efeitos positivos na MPS II.

A indicação de transplante envolvendo doadoras heterozigotas portadoras de variantes patogênicas no gene IDS deve ser avaliada caso-a-caso.

O TCTH pode ser indicado como tratamento para a forma grave com regressão neurológica da MPS II e pode ser indicado em idade precoce, preferencialmente, até 3 anos de idade.

• TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A idursulfase alfa é uma forma recombinante da IDS produzida por técnicas de engenharia genética utilizando a linhagem celular derivada de fibrossarcoma (HT-1080) que produz uma proteína glicosilada análoga à IDS humana nativa.

Medicamento

Idursulfase alfa: 2 mg/mL solução injetável.

Esquema de administração

A dose de idursulfase alfa é de 0,5 mg/kg de peso corporal administrado uma vez por semana por infusão intravenosa (IV). A solução deve ser diluída em 100 mL de cloreto de sódio a 0,9% e administrada durante 1 a 3 horas.

Deve ser feita em ambiente hospitalar ou ambulatorial, sob vigilância de um médico ou outro profissional de saúde em ambiente dotado de infraestrutura necessária ao manejo clínico relacionado às intercorrências. Infusões domiciliares podem ser consideradas após 6 meses de tratamento, caso não tenham ocorrido intercorrências.

Recomenda-se o uso de um dispositivo de infusão com um filtro de 0,2 µm. A taxa de infusão inicial deve ser 8 mL/hora nos primeiros 15 minutos e, se bem tolerado, pode ser aumentada em 8 mL/hora a cada 15 minutos, até uma taxa máxima de 100 mL/h. Se a taxa for reduzida, o tempo de infusão não deve exceder 8 horas, uma vez que o medicamento não possui conservantes.

Efeitos Adversos

Os eventos adversos relacionados à infusão são frequentes, mas podem ser atenuados com medicamentos, conforme o caso. Os eventos mais comuns foram cefaleia, febre, reações cutâneas, como urticária e eritema, vômitos, dispneia, dor abdominal e síncope vasovagal.

Em relação ao desenvolvimento de anticorpos IgG anti-idursulfase alfa, sabe-se que ocorrem em 50% a 60% dos pacientes e em 67,9% dos pacientes pediátricos incidem em pelo menos uma ocasião.

Critérios de interrupção

O tempo de tratamento não é pré-determinado, mas devido às características da doença e à ausência de tratamento específico alternativo, deve ser mantido por toda a vida do paciente. Para fins deste PCDT, recomenda-se que a TRE seja interrompida nas seguintes situações:

1. Desenvolvimento de regressão neurológica com perda de funções adquiridas, durante a vigência do tratamento;

2. Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, considerando o período de 12 meses após o início das infusões. A presença de pelo menos um dos itens a seguir é evidência de benefício clínico:

- redução da excreção urinária de GAG, em pelo menos 50%;
- qualquer redução da hepatomegalia por quaisquer dos métodos utilizados para aferição da mesma (exame físico, ecografia abdominal, Ressonância Magnética de Abdome (RMA));
- qualquer redução da esplenomegalia por quaisquer dos métodos utilizados para aferição da mesma (exame físico, ecografia abdominal, ou RMA);
- melhora da qualidade de vida, aferida por questionários validados.

3. Falta de adesão ao tratamento, ou seja, pacientes que não apresentarem pelo menos 50% de adesão ao número de infusões previstas em um ano; ou ao número de consultas previstas em um ano; ou ao número de avaliações previstas em um ano com o médico responsável pelo seguimento do paciente; desde que previamente inseridos, sem sucesso, em programa específico

para melhora de adesão, ou seja, pacientes que mesmo após o programa não comparecerem a pelo menos 50% do número de infusões, consultas ou de avaliações previstas em um ano.

4. Pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou reação adversa grave (choque anafilático, risco de óbito) com o uso da idursulfase alfa, que não podem ser controlados com segurança utilizando medidas terapêuticas e preventivas apropriadas.

5. Pacientes que desenvolverem condição irreversível que implique em morte iminente, cujo prognóstico não se alterará devido ao uso da TRE, como resultado da MPS II ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista.

6. Pacientes com idade > 18 anos e que, após devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua decisão, optarem por não mais se submeterem ao tratamento com TRE IV com idursulfase alfa.

CASOS ESPECIAIS

A idursulfase alfa é considerada um medicamento classe C - estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto, e não há estudos controlados em mulheres - para uso na gestação e aleitamento.

O uso da TRE com idursulfase alfa em mulheres grávidas ou que estejam amamentando não é recomendado.

MONITORAMENTO

O acompanhamento deve ser contínuo, com avaliação da resposta ao tratamento e detecção de eventos adversos. Em cada consulta, realizam-se anamnese, exame físico completo e medidas básicas, além da avaliação de fígado, baço e, em adolescentes, do desenvolvimento puberal.

Entre as visitas, o médico deve revisar exames prévios e solicitar novas avaliações, incluindo especialistas, estudo do sono e exames de imagem, além de radiografias específicas, evitando excesso de radiação.

Anualmente, são necessárias consultas de rotina com pediatra ou clínico, e com ginecologista para adolescentes e mulheres, com atualização vacinal e orientação nutricional.

Também cabe ao médico avaliar familiares possivelmente afetados, garantir que compreendam a doença e seus riscos reprodutivos e encaminhá-los ao aconselhamento genético quando indicado. O cuidado é multiprofissional, envolvendo dentistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, nutricionistas e psicólogos. Cabe ao médico articular essas informações, orientar sobre riscos e benefícios das intervenções e apoiar a adesão às terapias. Junto ao assistente social, deve identificar dificuldades da família e auxiliar nas atividades diárias, escolares e de inclusão social.

O Apêndice 2 do PCDT Mucopolissacaridose do tipo II, PT, nº 11, de 09 de julho de 2025, define avaliações mínimas para acompanhamento da MPS II, com periodicidades obrigatórias apenas para monitoramento da eficácia e segurança da TRE. O seguimento de pacientes pós-TCTH deve seguir o protocolo do centro transplantador.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Para a autorização do TCTH alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, todos os potenciais receptores devem estar inscritos no Registro Nacional de Receptores de Medula Óssea ou outros precursores hematopóéticos – REREME/INCA/MS e devem ser observadas as normas técnicas e operacionais do Sistema Nacional de Transplantes.

Os resultados de todos os casos MPS II submetidos a TCTH mieloablativo alogênico aparentado ou não aparentado de medula óssea, de sangue periférico ou de sangue de cordão umbilical, do tipo mieloablativo, deverão ter sua evolução registrada no REREME a cada três meses até completar pelo menos um ano da realização do transplante.

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/SECTICS nº 11, de 09 de julho de 2025 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/pcdt-da-mucopolissacaridose-tipo-ii>