

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MUCOPOLISSACARIDOSE
IV APORTARIA CONJUNTA SCTIE/SAES/MS
Nº 19, DE 04 DE DEZEMBRO DE 2019

DIAGNÓSTICO

A confirmação do diagnóstico de MPS IV A envolve exames bioquímicos ou genéticos que deverão ser realizados sempre que houver suspeita dessa doença.

SUSPEITA DIAGNÓSTICA

O diagnóstico de MPS IV A deve ser suspeitado em indivíduos que apresentarem pelo menos um dos sintomas e sinais abaixo relacionados, especialmente naqueles que tiverem a combinação de **pelo menos dois deles**:

Baixa estatura
desproporcionada
(tronco curto)

Estudo radiológico sugestivo de displasia
espondiloepifisária, pseudocondroplasia,
displasia epifisária múltipla, doença de
Legg Calvé-Perthers bilateral

Alterações articulares
bilaterais (frouxidão,
rigidez, dor, contraturas,
subluxação)

Opacificação
bilateral de
córnea

Aumento de
QS na urina

Irmão de
qualquer
sexo com
MPS IV A

Como os achados clínicos variam de acordo com a gravidade da doença, os sintomas e sinais, por si só, não são diagnósticos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Redução ou ausência de atividade da enzima GALNS em fibroblastos, leucócitos ou sangue impregnado em papel-filtro com atividade de pelo menos outra sulfatase (arilsulfatase A, arilsulfatase B, heparan N-sulfatase ou iduronato-sulfatase) normal para descartar deficiência Múltipla de Sulfatases.

TESTE GENÉTICO

A presença de duas mutações patogênicas em trans no gene *GALNS* também confirma o diagnóstico de MPS IV A.

INTRODUÇÃO

A Mucopolissacaridose (MPS) tipo IV A (MPS IV A), ou Síndrome de Morquio A, é uma doença genética rara, de herança autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase (GALNS), responsável pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs) queratan sulfato (QS) e condroitina 6-sulfato (C6S), resultando no acúmulo desses componentes nos lisossomos de múltiplos tecidos do corpo. É caracterizada como doença multissistêmica, heterogênea e progressiva, com velocidade de progressão dos sintomas e gravidade muito variáveis.

CID-10

E76.2 Outras Mucopolissacaridoses

MONITORIZAÇÃO

Os pacientes devem ter a resposta terapêutica e os eventos adversos monitorados conforme a sessão de monitoramento da Portaria Conjunta nº 19 de 04 de dezembro de 2019. Nesta seção são apresentadas avaliações e exames a serem realizados pelo médico assistente que acompanha o paciente (Tabela 1 e 2).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes que apresentarem **pelo menos um** dos sintomas ou sinais descritos anteriormente e tiverem o diagnóstico de MPS IV A confirmado de acordo com um dos critérios relacionados:

Atividade da GALNS < 10% do limite inferior dos valores de referência em fibroblastos ou leucócitos E atividade de pelo menos uma outra sulfatase (arilsulfatase A, arilsulfatase B, heparan N-sulfatase ou iduronato-sulfatase) avaliada na mesma amostra, pelo mesmo método, apresentando valores normais;

Atividade da GALNS < 10% do limite inferior dos valores de referência em papel-filtro, fibroblastos ou leucócitos E presença de mutações patogênicas em homozigose ou heterozigose composta no gene GALNS

Critérios de inclusão para terapia de reposição enzimática (TRE)

Poderão fazer uso de alfaelossulfase todos os indivíduos com diagnóstico de MPS IV A realizado de acordo com os critérios preconizados neste PCDT.

Critérios de inclusão para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

Serão elegíveis para o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico (TCTH-AL) aparentado (TCTH-AL-AP) ou não aparentado (TCTH-AL-NAP):

Os pacientes com diagnóstico de MPS IV A e com fatores de risco para pior evolução da doença

+

Com doador de células-tronco hematopoéticas (CTH) identificado

+

Em condições clínicas para o transplante

+

+

Em idade compatível com o TCTH-AL, conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS

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

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Critérios de exclusão para terapia de reposição enzimática (TRE)

Serão excluídos do tratamento com alfaelossulfase 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 IV A ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista

Pacientes com idade > 18 anos que, após serem informados sobre os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento com alfaelossulfase, recusarem-se a serem tratados

Pacientes com histórico de falha de adesão, 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 consultas ou de avaliações previstas em um ano.

Critérios de exclusão para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

Pacientes com diagnóstico de MPS IV A sem condições clínicas para o TCTH-AL

ou

Pacientes em idade incompatível para o TCTH-AL, conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS;

ou

Pacientes sem doador de células-tronco hematopoéticas (CTH) identificado

TRATAMENTO

Os portadores de MPS IV A requerem assistência multiprofissional, com fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, enfermeiros e diferentes especialidades médicas. Idealmente deve ser realizado em um centro de referência. É importante frisar que nem todos os pacientes apresentarão as múltiplas manifestações da doença, que costumam ser mais frequentes e mais intensas nos pacientes com a forma grave da doença. O tratamento não específico contempla:

Tratamento ortopédico

Tratamento das manifestações respiratórias

Tratamento cardiológico

Tratamento oftalmológico

Tratamento auditivo

Tratamento odontológico

Tratamento cirúrgico

TRATAMENTO ESPECÍFICO

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)

Indivíduos com MPS IV A até 6 anos de idade deverão ser encaminhados a centros transplantadores a fim de verificar a possibilidade de realização de TCTH

TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA (TRE)

Fármaco Alfaelosulfase: 1 mg/ml solução injetável.

Esquema de Administração: Dose 2 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez por semana por infusão intravenosa em ambiente hospitalar.

Importante: A alfaelosulfase é considerada classe B para uso na gestação e aleitamento, o seu uso em mulheres grávidas ou que estejam amamentando é de decisão conjunta da equipe médica e paciente.

TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os critérios de interrupção do tratamento devem ser apresentados, de forma clara, ao paciente ou aos pais ou responsáveis quando a TRE estiver sendo considerada e antes de iniciá-la.

A TRE deve ser interrompida nas seguintes situações :

- ▶ Pacientes que desenvolverem condição irreversível que implique em morte iminente, cujo prognóstico não se alterará devido ao uso da TRE, como resultado da MPS IV A ou de outra doença associada, em acordo entre mais de um especialista;
- ▶ Pacientes que não apresentarem pelo menos 50% de adesão ao número de infusões previstas em um ano, 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 avaliações previstas em um ano;
- ▶ Pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou reação adversa grave (choque anafilático, risco de óbito) ao uso da elosulfase alfa, que não podem ser controladas com segurança utilizando medidas terapêuticas e preventivas apropriadas;
- ▶ Pacientes com idade > 18 anos que, após serem devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua decisão, optarem por não mais se submeterem ao tratamento com TRE intravenosa com elosulfase alfa; **OU**

Pacientes que não atingirem pelo menos três dos cinco critérios de melhora abaixo descritos após seis meses de tratamento:

- ▶ Pacientes que nunca receberam o tratamento;
- ▶ Melhora no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) em pelo menos 20 metros em relação ao valor no início do tratamento;
- ▶ Melhora na CVF ou VEF1, medida por espirometria, em pelo menos 5% com relação ao valor no início do tratamento;
- ▶ Redução de GAGs urinários em pelo menos 30% em relação ao valor no início do tratamento;
- ▶ declínio da fração de ejeção em menos de 10% em relação ao valor no início do tratamento, medido por meio de ecocardiograma;
- ▶ Estabilização na avaliação da qualidade de vida medida por meio da aplicação de pelo menos um de três instrumentos validados (pelo menos um deve estar melhor ou estável): questionário de qualidade de vida (para o paciente ou para o cuidador); instrumento para avaliação da dor (para o paciente); inventário de depressão de Beck (para o paciente).

Pacientes em tratamento por pelo menos seis meses:

- ▶ Pacientes em tratamento devem ser reavaliados quando da publicação deste PCDT e seis meses depois, por meio de TC6M, espirometria (CVF/VEF1), níveis urinários de GAGs, ecocardiograma e aplicação de questionário de qualidade de vida validado. Pelo menos três dos cinco parâmetros devem mostrar melhora ou manterem-se estáveis no período (a variação aceita para estabilidade é de 5%). Caso haja piora, o tratamento deve ser interrompido.

O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado, devendo ser mantido enquanto indicado e dele o doente se beneficie.

▶ 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 nº 19, de 04 de dezembro de 2019 e pode ser acessada em <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>.