

Revisão de uma série de casos de pacientes com MPS II incluídos em protocolo de pesquisa clínica

AUTORES: RODRIGO ROSA DE STEFANI^{1,2}; CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA^{1,2}; LARISSA POZZEBON DA SILVA^{1,2}; ROBERTA COSTA SOUTO^{1,2}; TAMIREIS SILVA ALVES^{1,2}; ANA LUIZA SIQUEIRA¹; BRUNA DE SOUZA PINHEIRO¹; LAERCIO CARDOSO MOREIRA JUNIOR¹; MARIANA HORN SCHERER¹; MARINA BAUER ZAMBRANO¹; RAFAELA BIRCK DETANICO¹; BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA²; BRUNA BAIERLE GUARANÁ²; MARCELA RODRIGUES NUNES²; ROBERTO GIUGLIANI².

INSTITUIÇÕES:

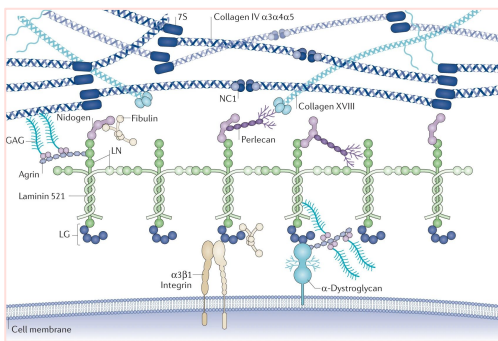
¹. HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

². CASA DOS RAROS

INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose do tipo II (MPS II) é uma doença metabólica hereditária com padrão de herança ligado ao X. O seu curso é crônico e lentamente progressivo, evoluindo para complicações graves e óbito quando não tratada adequadamente. As principais manifestações clínicas incluem infecções recorrentes das vias aéreas superiores, perda visual e auditiva, valvulopatia, hepatosplenomegalia, contraturas articulares e alterações ósseas, podendo haver ou não comprometimento neurológico. O mecanismo fisiopatológico se dá pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) nos lisossomos das células de diversos órgãos e tecidos, secundário à deficiência da enzima iduronato-2-sulfatase. Os GAGs correspondem a, aproximadamente, 90% do conteúdo total de carboidratos da membrana basal glomerular, sendo o heparan sulfato o seu principal componente, contribuindo para a eletronegatividade da parede do capilar glomerular e dificultando a passagem da albumina do sangue para a urina. Pacientes com diabetes mellitus e síndrome de Alport, doenças que cursam com proteinúria e perda progressiva da função renal, apresentam redução da síntese glomerular e aumento da excreção urinária desse GAG. Entretanto, não há relato na literatura de comprometimento renal nas MPS, exceto pela MPS-PLUS, cuja fisiopatologia se dá por um defeito da biogênese e tráfego vesicular e não pela deficiência da atividade de uma enzima lisossomal.

FIGURA 1: COMPONENTES DA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR



OBJETIVO

Relatamos aqui uma série de casos de 16 pacientes brasileiros entre 3 e 44 anos de idade, do sexo masculino, com diagnóstico clínico, bioquímico e molecular de MPS II, incluídos em protocolo de pesquisa clínica com infusão semanal endovenosa de terapia de reposição enzimática (TRE) recombinante.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os pacientes apresentaram proteinúria e/ou aumento do índice P/C em algum momento. Um paciente apresentou síndrome nefrótica previamente, atribuída à glomerulonefrite por lesões mínimas. Quatro pacientes nunca haviam feito uso de TRE e já apresentavam proteinúria e/ou índice P/C aumentado na avaliação da triagem. Os demais estavam em uso regular de TRE no momento da inclusão no protocolo de pesquisa. Um paciente apresentou alterações não persistentes, com valores de proteínas totais urinárias acima da referência apenas durante 3 meses. Nenhum dos pacientes apresentou alteração da creatinina sérica durante o período de acompanhamento. Os casos estão descritos na **Tabela 1**.

TABELA 1: MANIFESTAÇÕES RENAIS NOS PACIENTES COM MPS II

Paciente	Idade	Uso prévio de TRE	Proteinúria/Índice P/C elevado* na triagem	Proteinúria/Índice P/C elevado* durante o estudo	Síndrome nefrótica prévia
1	3 anos e 1 mês	Sim	Não/Sim	Sim/Sim	Não
2	3 anos e 9 meses	Sim	Não/Sim	Sim/Sim	Sim
3	4 anos e 7 meses	Não	Sim/Sim	Sim/Sim	Não
4	5 anos e 1 mês	Sim	Sim/Sim	Sim/Sim	Não
5	6 anos e 6 meses	Não	Sim/Sim	Sim/Sim	Não
6	6 anos e 10 meses	Sim	Sim/Sim	Sim/Sim	Não
7	6 anos e 11 meses	Sim	Sim/Sim	Não/Sim	Não
8	8 anos e 1 mês	Sim	Não/-	Sim/Sim	Não
9	8 anos e 11 meses	Não	Sim/-	Sim/Sim	Não
10	9 anos e 1 mês	Não	Sim/-	Sim/Sim	Não
11	11 anos	Sim	Sim/-	Sim/Sim	Não
12	16 anos	Sim	Sim/Sim	Sim/Sim	Não
13	18 anos	Sim	Sim/Não	Sim/Não	Não
14	31 anos	Sim	Sim/-	Sim/Sim	Não
15	36 anos	Sim	Não/-	Sim/Sim	Não
16	44 anos	Sim	Não/-	Sim/Sim	Não

* Foi considerado proteinúria valores de proteínas urinárias totais > 0,15g em 24h e P/C elevado uma relação proteinúria/creatininúria > 0,2

CONCLUSÃO

É possível, portanto, que a proteinúria e o índice P/C aumentado encontrados nos pacientes desta série de casos estejam associados com o aumento da concentração de GAGs urinários característico da MPS II, principalmente do heparan sulfato, sendo necessários mais estudos para a correlação desses achados laboratoriais com possíveis repercussões clínicas. Os autores alertam para mais uma possível manifestação clínica associada a essa doença.

REFERÊNCIAS

1. RMMG - Revista Médica de Minas Gerais - Fisiopatologia da nefropatia diabética
2. Naylor, R.W., Morais, M.R.P.T. & Lennon, R. Complexities of the glomerular basement membrane. Nat Rev Nephrol 17, 112–127 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0329-y>
3. Urinary Excretion of Acid Glycosaminoglycans and Its Relationship to Proteinuria
4. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome, a Rapidly Progressive Disease: Favorable Impact of a Very Prolonged Steroid Treatment on the Clinical Course in a Child