

Informações ao Paciente

A síndrome de Hunter



Mucopolissacaridose tipo II (MPS II)

Shire
Human Genetic Therapies



Índice

A síndrome de Hunter (MPS II)	4
O que é síndrome de Hunter?	4
Visão Geral dos Sintomas	5
Sinais e sintomas da síndrome de Hunter	5
Diagnóstico da síndrome de Hunter	7
A genética da síndrome de Hunter	9
Bioquímica da síndrome de Hunter	10
Tratamentos para a síndrome de Hunter	12
Para saber mais sobre a síndrome de Hunter (MPS II)	13

A síndrome de Hunter (MPS II)

O que é a síndrome de Hunter?

A síndrome de Hunter ou mucopolissacaridose tipo II (MPS II) é um distúrbio genético grave, que afeta principalmente as pessoas do sexo masculino. A doença interfere na capacidade do organismo em quebrar e reciclar determinadas substâncias conhecidas como mucopolissacarídeos ou como glicosaminoglicanos (GAGs). A síndrome de Hunter é uma das várias doenças de depósito lisossômico.

Na síndrome de Hunter os GAGs se acumulam nas células de todo o corpo em virtude da deficiência ou da ausência da enzima iduronato-2-sulfatase (I2S). Este acúmulo interfere no funcionamento de determinadas células e órgãos do corpo e produz uma série de sintomas sérios. À medida que o acúmulo de GAG se intensifica nas células de todo o corpo, os sinais da síndrome de Hunter se tornam mais visíveis.

Para algumas pessoas as manifestações físicas incluem características faciais típicas, volume da cabeça aumentado (macrocefalia) e aumento do abdômen. Os portadores da síndrome de Hunter podem apresentar também perdas auditivas, espessamento das válvulas cardíacas – que acarreta um declínio das funções cardíacas – doença por obstrução das vias aéreas, apnéia do sono, aumento de fígado e baço. A amplitude dos movimentos e a mobilidade também podem ser afetadas. Em alguns casos da doença, o envolvimento do sistema nervoso central pode ocasionar atrasos de desenvolvimento e problemas no sistema nervoso central. Nem todos os portadores da MPS II são afetados da mesma maneira e a velocidade da progressão dos sintomas é muito variável. No entanto, a síndrome de Hunter é sempre grave, progressiva e limitadora da qualidade ou do tempo de vida.

Se você, ou alguém que você conhece, é portador da síndrome de Hunter, é importante obter o máximo de informações sobre a doença. Converse com o seu médico sobre outras fontes de informações, inclusive sobre outros profissionais da saúde – tais como fisioterapeutas, psicólogos e terapeutas ocupacionais – que poderão ajudá-lo a entender melhor a doença e o impacto para você e sua família.

Visão geral dos sintomas



Sinais e sintomas da síndrome de Hunter

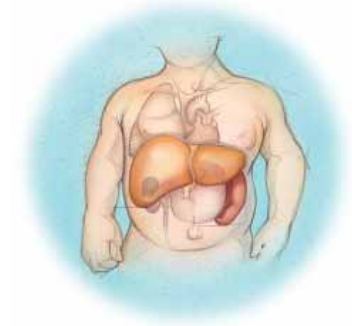
Em geral, os sintomas da síndrome de Hunter (MPS II) não são aparentes ao nascer. Porém é comum serem notados após o primeiro ano de vida. Geralmente os primeiros sintomas da síndrome de Hunter incluem hérnias inguinais, infecções de ouvido, coriza e resfriados. Como estes sintomas são bastante comuns em todos os bebês, é pouco provável que o médico faça um diagnóstico imediato de síndrome de Hunter.

À medida que o acúmulo de GAGs se intensifica em todas as células do corpo, os sinais da síndrome de Hunter se tornam mais visíveis e crônicos. Entre as manifestações físicas apresentadas por muitas crianças com a síndrome de Hunter incluem-se características faciais grosseiras típicas, entre elas testa saliente, ponte nasal rebaixada (nariz em “sela”) e aumento de volume da língua. Por isso, é comum que as crianças com a síndrome de Hunter sejam parecidas entre si, mesmo quando não tenham grau de parentesco.

Alguns portadores da doença também podem apresentar cabeça e abdômen com volumes aumentados. No decorrer dos anos as infecções no ouvido e no trato respiratório tornam-se mais freqüentes.



O armazenamento contínuo de GAGs nas células pode fazer com que os órgãos apresentem problemas graves. O espessamento das válvulas e das paredes cardíacas pode resultar em um declínio progressivo das funções cardíacas. As paredes das vias aéreas também podem aumentar, causando problemas respiratórios durante o sono (doença obstrutiva das vias aéreas).



As pessoas com a síndrome de Hunter podem ainda ter uma capacidade pulmonar limitada causada pelo envolvimento dos pulmões. Com o passar do tempo, o fígado e o baço aumentam, e o ventre fica distendido tornando as hérnias mais perceptíveis. Todas as articulações importantes (inclusive dos pulsos, cotovelos, ombros,

quadril e joelhos) podem ser afetadas pela síndrome de Hunter, o que leva à rigidez das articulações e limitações de mobilidade. O envolvimento progressivo das articulações dos dedos das mãos resulta em uma diminuição da capacidade de pegar objetos pequenos. Os efeitos em outras articulações, como quadril e os joelhos, podem tornar cada vez mais difícil o movimento normal. Se a síndrome do túnel do carpo se desenvolver, poderá ocorrer diminuição ainda mais pronunciada do funcionamento das mãos. Os ossos também podem ser afetados, ocasionando baixa estatura.

Alguns portadores da MPS II podem apresentar lesões cutâneas nos braços, pernas e parte superior das costas. O armazenamento de GAGs no cérebro pode levar o paciente a um atraso de desenvolvimento com subsequente retardo mental. A velocidade e o grau de progressão da doença podem diferir de pessoa para pessoa acometida pela síndrome de Hunter, que apresenta ampla variabilidade quanto à gravidade de sintomas.



É importante observar que embora o termo “branda” seja usado pelos médicos ao comparar as pessoas com a síndrome de Hunter, os efeitos da doença são bastante sérios, mesmo quando a doença é considerada branda. Duas das mais significativas áreas de variabilidade são o grau de retardo mental e de expectativa de sobrevida. Alguns pacientes não apresentam retardo mental e vivem até os 20 ou 30 anos de idade e existem alguns relatos ocasionais de pessoas que chegaram a ser sexagenárias.

A qualidade de vida permanece alta em grande número de pessoas, e muitos adultos continuam ativamente empregados. Por outro lado, algumas pessoas com a síndrome de Hunter desenvolvem comprometimento mental sério e têm uma expectativa de vida de 15 anos ou menos.

Diagnóstico da síndrome de Hunter

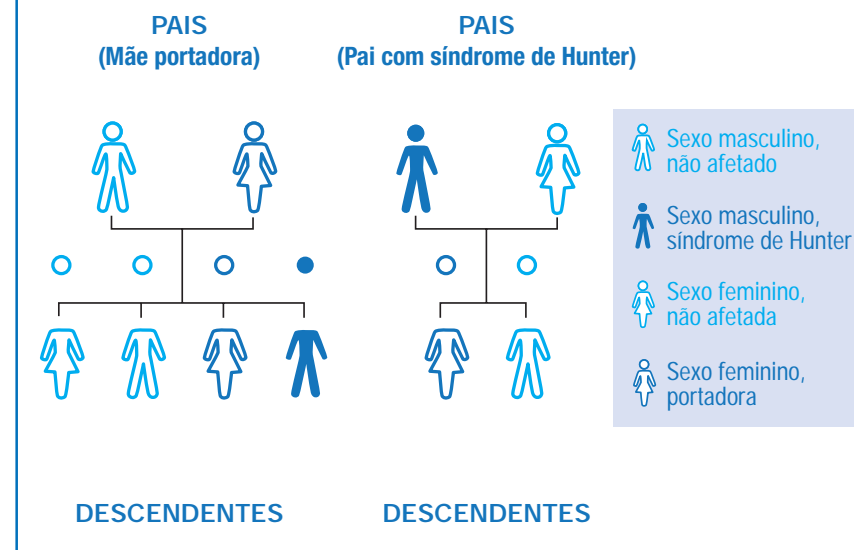
Em geral, as primeiras pistas que levam ao diagnóstico da síndrome de Hunter (MPS II) em crianças e jovens são os sinais e sintomas visíveis. De forma geral, o diagnóstico é habitualmente estabelecido entre os dois e quatro anos de idade. Antes de fazer um diagnóstico definitivo,

os médicos podem realizar testes laboratoriais para medir a atividade da enzima iduronato-2-sulfatase (I2S), de forma a acrescentar outros indícios da presença da MPS. A triagem laboratorial habitualmente usada para MPS é um teste de urina que detecta a presença de GAGs. É importante observar que o teste de urina para GAG pode ser normal, mesmo quando a criança tem uma MPS. O diagnóstico definitivo da síndrome de Hunter é realizado ao se medir a atividade da I2S no soro, em leucócitos ou em fibroblastos obtidos por biopsia de pele.

Em alguns portadores da síndrome de Hunter, a análise do gene que codifica o I2S pode determinar a gravidade clínica da doença. O diagnóstico pré-natal está disponível como rotina e é realizado pela medição da atividade enzimática do I2S no líquido amniótico ou no tecido das vilosidades coriônicas.



Como a síndrome de Hunter é transmitida



A síndrome de Hunter (MPS II) tem um padrão de herança ligado ao cromossomo X. A mãe portadora transmitirá o gene com a mutação, codificador do I2S, com uma probabilidade de 50% a cada gestação. O pai com a síndrome de Hunter transmitirá o gene com a mutação codificador da I2S para todas as suas filhas e não transmitirá para nenhum de seus filhos.

A genética da síndrome de Hunter

Estima-se que a síndrome de Hunter (MPS II) afeta 1 em cada 155 mil nascimentos vivos. A síndrome de Hunter é um distúrbio hereditário recessivo, ligado ao cromossomo X, que afeta principalmente pessoas do sexo masculino e por isso é transmitida de uma geração para a seguinte de uma maneira específica. Quase todas as células do corpo humano têm 46 cromossomos, sendo 23 derivados de cada um

dos pais. O gene que codifica a produção do I2S está localizado no cromossomo X. As pessoas do sexo feminino têm dois cromossomos X, um herdado do pai e um da mãe; já as pessoas do sexo masculino têm um cromossomo X herdado da mãe e um cromossomo Y herdado do pai.

Se um indivíduo tiver a cópia anormal do gene para I2S, ele desenvolverá a síndrome de Hunter. Uma pessoa do sexo masculino pode herdar uma cópia anormal do gene para I2S de duas formas diferentes. A mais freqüente é quando a mãe dele é uma portadora, ou seja, ela tem um gene normal e um anormal para I2S e transmite o gene anormal a ele. No entanto, pode ocorrer uma mutação no gene I2S de seu cromossomo X durante a formação da célula-ovo e esperma. Neste segundo caso, a mãe não é uma portadora e o risco de ocorrer novamente uma mutação espontânea em seu futuro irmão, embora seja muito baixo, não chega a ser nula. As mulheres podem portar uma cópia anormal do gene para I2S e em geral não são afetadas. Embora incomum, já foram relatados casos de Hunter em mulheres e normalmente a doença é mais branda.

Bioquímica da síndrome de Hunter

O corpo humano depende de uma ampla gama de reações bioquímicas para manter suas funções vitais, inclusive para produzir energia, crescer e se desenvolver, para as comunicações dentro do corpo e proteção contra infecções. Outra função crítica é a quebra de biomoléculas grandes, e é aí que reside a base do problema da síndrome de Hunter (MPS II) e de outros distúrbios do depósito lisossômico.

A bioquímica da síndrome de Hunter é relacionada a um problema em uma parte do tecido conjuntivo conhecido como matriz extracelular. A matriz é constituída por vários açúcares e proteínas e ajuda a formar a estrutura

arquitetônica de suporte do organismo. A matriz circunda as células do organismo como uma malha organizada e funciona como um adesivo que mantém as células do organismo juntas. Um dos componentes da matriz extracelular é uma molécula denominada proteoglicano. Como muitos componentes do corpo, os proteoglicanos precisam ser quebrados e substituídos. Quando o organismo quebra os proteoglicanos, um dos produtos resultantes são os mucopolissacarídeos, também conhecidos como GAGs. Existem vários tipos de GAG, cada um localizado em determinados locais do organismo:

GAG	Localização no corpo
Ácido hialurônico	Vários tecidos conjuntivos, pele, cartilagens e líquido sinovial
Sulfato de condroitina	Cartilagens, córnea, ossos, pele, artérias
Dermatam sulfato	Pele, vasos sanguíneos, coração, válvulas cardíacas
Heparam sulfato	Pulmões, artérias, superfícies celulares
Heparina	Pulmões, fígado, determinadas células do sistema imunológico
Queratam sulfato	Cartilagens, córnea, discos intravertebrais

Na síndrome de Hunter, o problema reside na quebra de dois GAG: o dermatam sulfato e o heparam sulfato. A primeira etapa da quebra de dermatam sulfato e de heparam sulfato requer a enzima lisossômica I2S. Em pessoas acometidas pela síndrome de Hunter esta enzima está parcial ou completamente inativa. Como consequência, os GAGs se acumulam nas células de todo o corpo, em particular nos tecidos que contêm dermatam sulfato e heparam sulfato.

Com a continuação deste acúmulo, ocorrerão interferências no modo de funcionamento de determinadas células e órgãos, o que ocasiona uma série de sintomas sérios.

A taxa de acúmulo de GAG não é a mesma para todas as pessoas com a síndrome de Hunter, o que acarreta a existência de um amplo espectro de problemas médicos.

Tratamentos para a síndrome de Hunter

Várias tentativas foram realizadas para auxiliar o organismo a produzir enzimas I2S normais. Essas tentativas incluíram a transferência de células do sangue, de membranas amnióticas, da medula óssea e transplante de sangue do cordão umbilical de indivíduos não afetados para indivíduos com a síndrome de Hunter. Porém não foi possível comprovar melhora no estado clínico dos pacientes no longo prazo.

Apesar do transplante de células da medula óssea em pacientes com outros tipos de MPS ter certo grau de sucesso, para a MPS II a técnica não é recomendada. Terapias de suporte, incluindo fonoaudiológica, fisioterapia e certos procedimentos cirúrgicos podem ser úteis.

A terapia que trata a causa da doença, a falta da enzima I2S, está aprovada em diversos países. A terapia de reposição enzimática (TRE) é uma abordagem para o tratamento da síndrome de Hunter, a qual envolve a reposição da enzima deficiente por infusões intravenosas em pessoas acometidas pela doença. Vários estudos demonstraram que os pacientes tratados com esta enzima apresentam melhora significativa do quadro clínico da mesma.

Para saber mais sobre a síndrome de Hunter (MPS II)

O presente documento tem apenas finalidade informativa.

Para obter mais informações, você poderá entrar em contato com:

APMPS - Associação Paulista dos Familiares e Amigos dos Portadores de Mucopolissacaridoses

Contato: Regina Próspero
Endereço: R Mogi das Cruzes, 338 – Vila Augusta
Guarulhos- SP 07022-010
Tel (11) 6441-2464
Site: www.apmps.org.br
e-mail: nilton.prospero@apmps.org.br

ACAMU- Associação Catarinense de Mucopolissacaridoses

Contato: Margareth Ferreira Carreirão
Endereço: R Nereu Ramos 19, sala 602
Florianópolis - SC 88015-010
Tel (48) 3222-8384
Site: www.acamu.com.br
e-mail: acamubrasil@hotmail.com

ACDGC - Associação Cearense de Doenças Genéticas

Contato: Dra. Evelane Ribeiro
Endereço: R Barão de Aratânia, 881 Centro
Fortaleza- CE 60050-070
Tel (85) 3254-4260
e-mail: acdgc_ce@yahoo.com.br

AGMPS- Associação Gaúcha de Mucopolissacaridoses

Contato: Celso Juarez da Silva Junior
Endereço: R Vital Brasil, 190 Campina
São Leopoldo - RS 93135-370
Telefone (51) 3572-7194
e-mail: clsjuares@hotmail.com

AMPMPMS -Associação Mineira dos Portadores de Mucopolissacaridoses

Contato: Mirian Sandra Gontijo de Oliveira
Rua Guarani, 282
Moema - MG 35604-000
Tel (31) 3637-5422
e-mail: ammmps@bol.com.br

ACMPS - Ação Mão Amiga dos Portadores de Mucopolissacaridoses e seus Familiares

Contato: Ilva Menezes
Endereço: R General Cardoso de Aguiar, 409- Copacabana
Rio de Janeiro- RJ 22290-110
Tel (21) 2295-6968
e-mail: ilvamenezes@yahoo.com.br





Av. Juscelino Kubitschek, 1726 - 16º andar
04543-000 - São Paulo-SP
0800 773 8880

www.hunterpatients.com.br