



Telessaúde
UFSC



apresentam

A importância do diagnóstico de uma doença rara através da saúde bucal: o exemplo das Mucopolissacaridoses

Dra Louise Lapagesse de Camargo Pinto

De acordo com Código Ética Médica, Conselho Nacional da Saúde e com as exigências da ANVISA (RDC 96/2008)

DECLARO NÃO TER CONFLITOS DE INTERESSE

Participo de Aulas e Eventos Biomarin, Sanofi-Genzyme, Takeda, PTC, Biogen, Actelion

Imagens autorizadas pela família para essa apresentação



DOENÇAS RARAS – CONCEITO

- Doença rara/órfã/ negligenciadas são doenças que afetam uma porcentagem pequena da população
 - Até 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos
 - 1,3:2.000
 - Hospital Infantil Joana de Gusmão Serviço de Referência em Doenças Raras

80% ETIOLOGIA GENÉTICA



DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 04/12/2019 | Edição: 234 | Seção: 1 | Página: 68
Órgão: Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro

PORTARIA Nº 3.166, DE 3 DE DEZEMBRO DE 2019

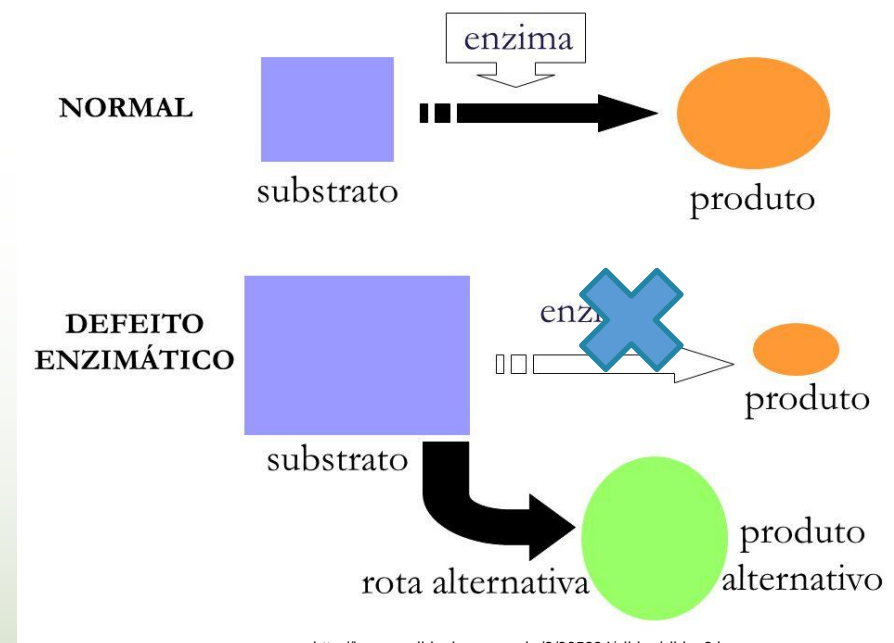
Habilita estabelecimentos de saúde como Serviço de Referência em Doenças Raras e estabelece recurso do Bloco de Custeio das Ações e Serviços Públicos de Saúde da Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar - Grupo de Atenção de Média e Alta Complexidade - MAC, a ser disponibilizado por meio do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação - FAEC aos Estados e Municípios.

ERROS INATOS DO METABOLISMO

O que são erros inatos do metabolismo ?

DOENÇAS RARAS METABÓLICAS

Doenças causadas pela ausência ou mau funcionamento de enzimas ou defeitos no transporte de proteínas nas células



http://images.slideplayer.com.br/3/365934/slides/slide_3.jpg

**DOENÇAS
LISOSSÔMICAS
DE DEPÓSITO
(DLD)**

50 doenças

MPS

Types of LSD



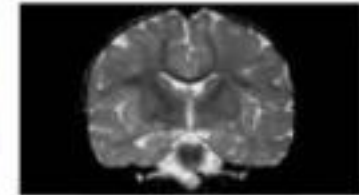
Fabry Disease: caused by abnormal storage of fats, known as lipids.



Gaucher's Disease: causes skeletal disfigurement.



Mannosidosis: causes problems in many organs and tissues



MLD: affects the central nervous system



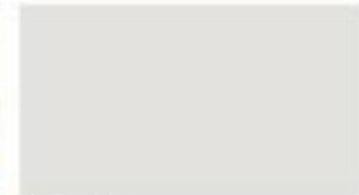
MPS: affects bone, cartilage, tendons, corneas, skin and connective tissue



Neimann Pick: may cause enlargement of the spleen and/or liver

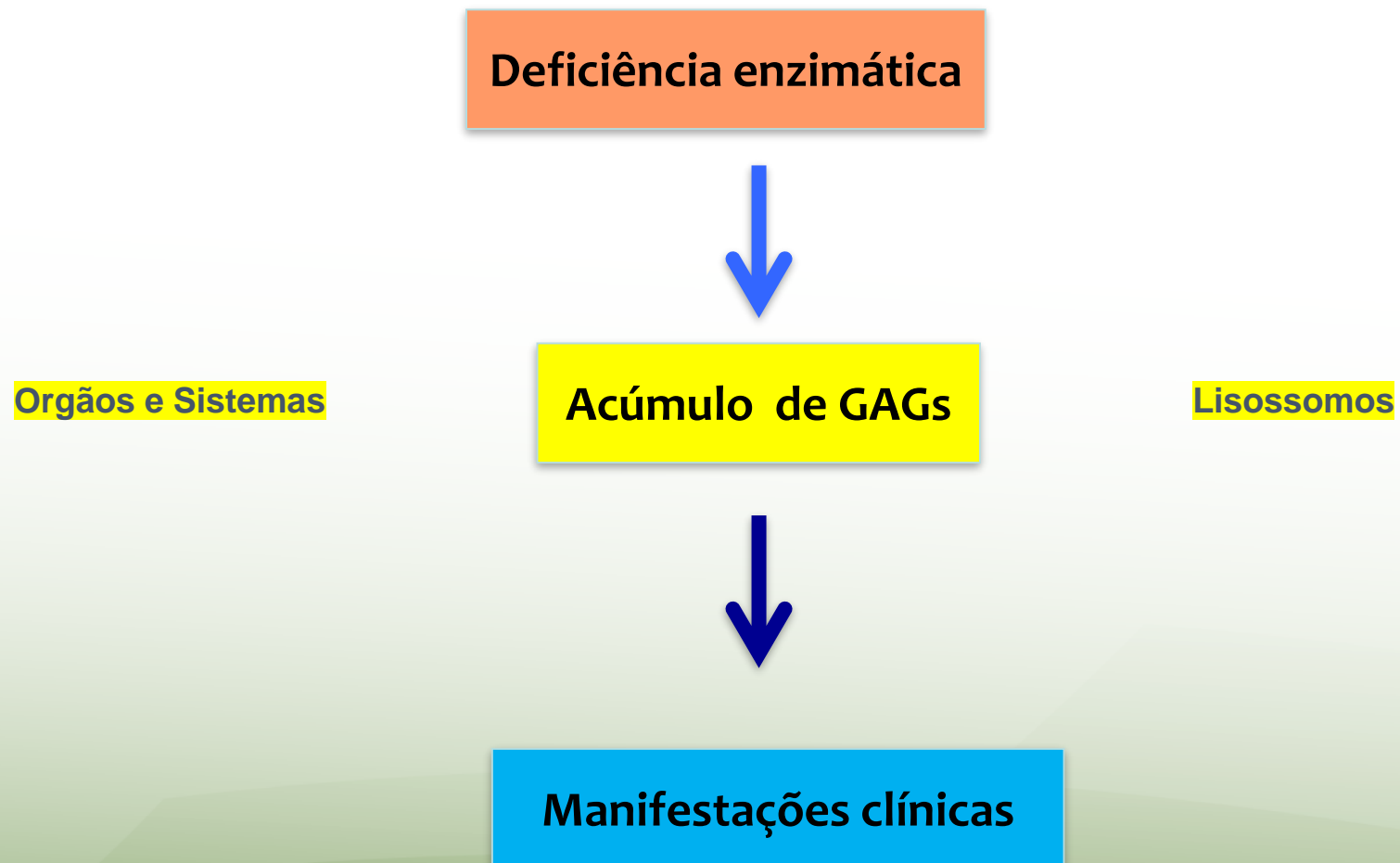


Pompe Disease: glycogen accumulates in lysosomes causing damage to muscle and nerve cells.



other?

Patogenia das MPS



CLASSIFICAÇÃO DAS MPS

Table 1 - Classification of mucopolysaccharidoses.

MPS	Name	Increased GAGs	Inheritance	Enzyme deficiency	Gene location
I	Hurler, Hurler-Scheie or Scheie	HS + DS	autosomal recessive	α -duronidase	4p16.3
II	Hunter	HS + DS	X-linked recessive	Iduronate sulfatase	Xq28
III A	Sanfilippo A	HS	autosomal recessive	Heparan-N-sulfatase	17q25.3
III B	Sanfilippo B	HS	autosomal recessive	α -N-acetylglucosaminidase	17q21.1
III C	Sanfilippo C	HS	autosomal recessive	AcetylCoA α - glucosamine acetyltransferase	14p21
III D	Sanfilippo D	HS	autosomal recessive	N-acetylglucosamine 6-sulfatase	12q14
IV A	Morquio A	KS	autosomal recessive	Galactosamine-6-sulfate sulfatase	16q24.3
IV B	Morquio B	KS	autosomal recessive	β -galactosidase	3p21.3
(V)	Scheie syndrome, initially proposed as type V, was recognized to be the attenuated end of the MPS I spectrum				
VI	Maroteaus-Lamy	DS	autosomal recessive	N-acetylgalactamine 4-sulfatase	5q11-q13
VII	Sly	HS + DS	autosomal recessive	β -glucuronidase	7q21.11
(VIII)	An enzyme defect was found and proposed as MPS VIII, but shortly thereafter recognized as a laboratory pitfall; the proposal was withdrawn				
IX	Natowicz	Hyaluronan	autosomal recessive	Hyaluronidase 1	3p21.3



Genetics and Molecular Biology, 35, 4 (suppl), 924-931 (2012)
 Copyright © 2012, Sociedade Brasileira de Genética. Printed in Brazil
 www.sbg.org.br

Review Article

Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries

Roberto Giugliani^{1,2,3}

INTRODUÇÃO

MPS IV A ou Síndrome De Morquio A, é uma doença genética rara progressiva, de herança autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, responsável pela degradação dos glicosaminoglicanos queratan sulfato e condroitin 6-sulfato, resultando no acúmulo desses componentes nos lisossomos de múltiplos órgãos e tecidos do corpo.



3 meses



3 anos



7 anos



14 anos



18 anos



26 anos

Síndrome De Morquio A

SINAIS E SINTOMAS

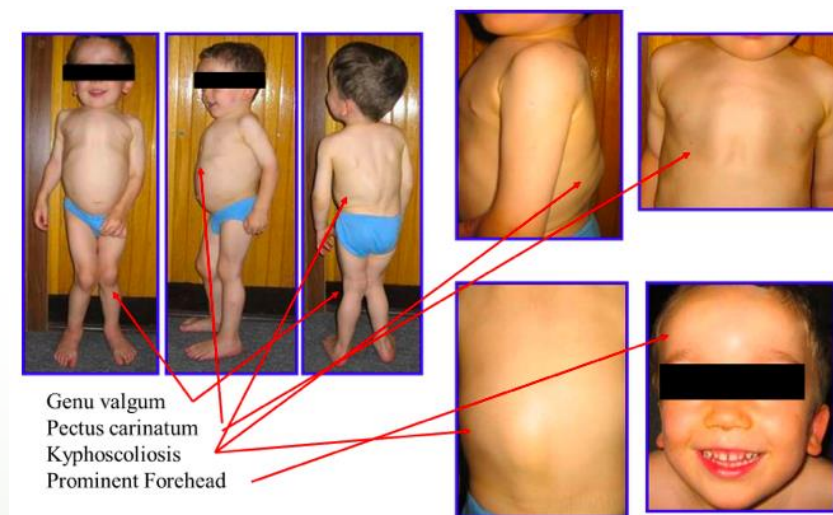
- A MPS IVA é uma doença multisistêmica, heterogênea e progressiva, com velocidade de progressão dos sintomas e gravidade da doença muito variáveis.
- Alterações esqueléticas e articulares (baixa estatura, frouxidão ligamentar), doença valvular cardíaca, hepatoesplenomegalia, comprometimento visual (opacificação de córnea) e auditivo.

Síndrome De Morquio A

Table 1 Age of onset of the main signs and symptoms in different mucopolysaccharidosis (MPS) types

Sign/ symptom	Age of onset 0-24 months	Age of onset >2 yrs	MPS
Hydrops foetalis [10, 19]	Birth		I, IVA, VII
Diarrhea [6, 13]	First months		I, II, III
Hernias [11, 12]	Birth or first months		Almost all MPS
Upper respiratory hypersecretion/ Infections [6, 13]	First months –1 Year		I, II, III, VI
Heart valve [8, 13, 18, 21]	< 1 year		I
		< 5 yrs	II, VI, VII
Coarse face [11, 15]	9-18 m		I,II, VI
		2-4 yrs	II, III
Corneal clouding [11]	< 15 m		I, VI
Liver/spleen enlargement [6, 13]	< 1 year		I,II,III, VI
Cognitive delay [2, 12]	< 18 months		I
		2-3 years	II,III
Macrocrania [1, 6, 21]	Birth – 1 year		I, II, III, IV, VI, VII
Skeletal dysplasia [2, 15]	< 1 year		II, IV
		2- 4 yrs	I, VI
Growth impairment [13]	12 – 18 m		I
		<3 yrs	IV, VI
Behavioural anomalies [1, 6]	< 2 yrs		I
		2-4 years	II, III
Sleep disturbances [6, 13]	First year		I,II,III, VI

SINAIS E SINTOMAS



Clinical features of a patient with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis type IVA [MPS IVA]). This patient had a severe form of MPS IVA at age 3 years and had bone abnormalities of pectus

Galimberti et al. Italian Journal of Pediatrics 2018, 44(Suppl 2):133

Síndrome De Morquio A

SINAIS E SINTOMAS

Não menos importantes as alterações da cavidade oral como macroglossia, hiperplasia gengival, má oclusão, dentes supra ou infra numerários, atraso da erupção dentária, alterações do esmalte, cistos dentígenos, tem sido descritas na Síndrome de Morquio A .



FIG. 5. Pediatric (top) and adult (bottom) teeth of patients with Morquio A showing widely spaced teeth, pointed cusps and spade-shaped incisors.

Descrevemos o caso de uma paciente que teve a sua trajetória diagnóstica iniciada aos 3 anos de idade pela equipe de odontologia pediátrica.

Síndrome De Morquio A

DESCRIÇÃO DO CASO

Única filha de pais não consanguíneos e sem história de doenças genéticas na família. Gestação sem intercorrências. Apresenta desenvolvimento neuropsicomotor adequado.

Aos 3 anos foi encaminhada para uma avaliação de rotina no dentista que observou leve translucidez nos incisivos centrais e a linha incisal um pequeno desgaste. As cúspides de todos os molares decíduos tinham um formato cônico.



DESCRIÇÃO DO CASO

A paciente foi encaminhada para avaliação neurológica por apresentar *pectus excavatum* e frouxidão ligamentar para investigação etiológica.

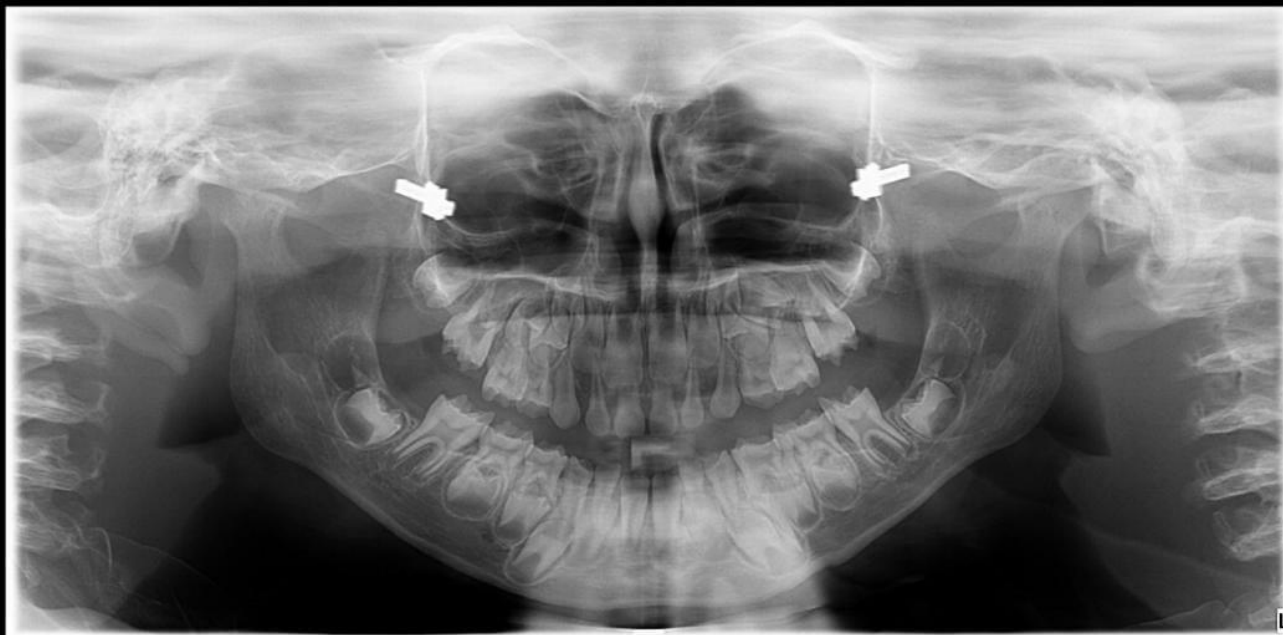
Devido a essas alterações foi solicitado um painel molecular para displasia esquelética revelou as variantes no gene GALNS) p.Gly301Cys/p.Arg94Cys confirmando o diagnóstico SÍNDROME DE MORQUIO IVA.

Posteriormente na consulta de genética foram realizados:

- 1) Cromatografia de glicosaminoglicanos presença de queratan sulfato
- 2) dosagem de glicosaminoglicanos 134 µg/mg creatinina (VNR 67-124)
- 3) dosagem da enzima N acetilgalactosamina 6 sulfato sulfatase em leucócitos 5,7 nmol/17mg/proteína (VNR 58-242)

Paciente:
Data Nasc.: 17/02/2019
Data Ex.: 06/06/2022
Doutor (a): Ana Camargo
Nº Pedido: 30921

 OdontoRad
RADIOLOGIA ODONTOLÓGICA DIGITAL



Rua Dr. Caetano Costa Junior, nº 200 | Centro | Lages/SC | (49) 3021-3292

Na nossa paciente foram observadas as alterações iniciais de hipoplasia do esmalte dentário nos incisivos centrais, pequeno desgaste na linha incisal e formato cônico dos molares.

DESCRIÇÃO DO CASO

Atualmente está com 6 anos P16 E 100 e em terapia de reposição enzimática com alfaelosulfase com boa adesão.

Apresenta pectus excavatum contraturas articulares em cotovelos e frouxidão ligamentar em mãos. Geno valgo.

Outros exames:

- 1) audiometria sem alterações
- 2) ecocardiograma Fração de ejeção 64% e leve prolapso dos folhetos mitrais e discreto refluxo tricuspide

Diagnóstico

- Suspeita clínica
- Exames gerais alterados
- Alteração em exame de erros inatos do metabolismo

RADIOLÓGICOS

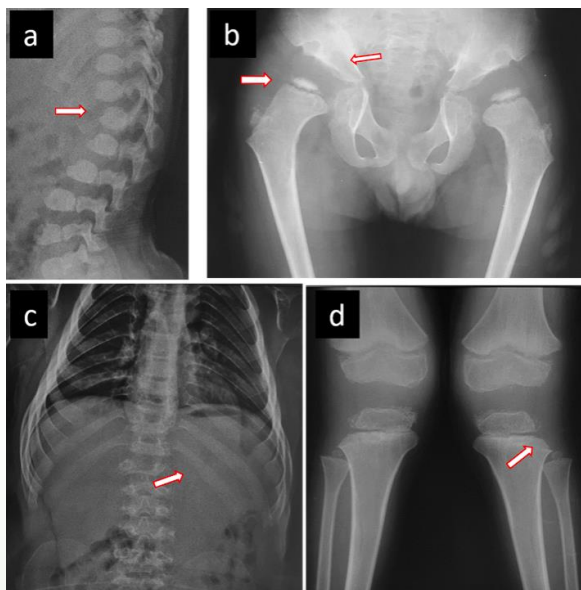


Figure 1: Radiographic features in an MPS IV A male patient

a) Central beaking of the first lumbar vertebrae and posterior vertebral scalloping. b) Severe acetabular dysplasia, coxa plana, broad neck of femur. c) Flattened ribs, hepatosplenomegaly. d) Genu valgus with proximal and lateral tibial dysplasia, widening of the physal line.

ULTRASSOM ABDOMINAL

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO

HEMOGRAMA

ECG

- Surface 12-lead: rhythm, conduction blocks, bundle branch blocks
- Holter 24-hours: rhythm, heart rate (values and variability by time and frequency domain), supraventricular and ventricular arrhythmia

ECHO

- 2D transthoracic
 - M mode
 - Doppler
 - Colour Doppler
 - Tissue Doppler
- posterior wall thickness
interventricular septal thickness
left ventricular dimension
left ventricular mass/hypertrophy
left ventricular function
valve thickness and function

Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Based on History and Clinical Features:
Evidence from the Bajío Region of Mexico Colmenares- Bonilla D et al, 2018

CLASSIFICAÇÃO DAS MPS

Table 1 - Classification of mucopolysaccharidoses.

MPS	Name	Increased GAGs	Inheritance	Enzyme deficiency	Gene location
I	Hurler, Hurler-Scheie or Scheie	HS + DS	autosomal recessive	α -duronidase	4p16.3
II	Hunter	HS + DS	X-linked recessive	Iduronate sulfatase	Xq28
III A	Sanfilippo A	HS	autosomal recessive	Heparan-N-sulfatase	17q25.3
III B	Sanfilippo B	HS	autosomal recessive	α -N-acetylglucosaminidase	17q21.1
III C	Sanfilippo C	HS	autosomal recessive	AcetylCoA α - glucosamine acetyltransferase	14p21
III D	Sanfilippo D	HS	autosomal recessive	N-acetylglucosamine 6-sulfatase	12q14
IV A	Morquio A	KS	autosomal recessive	Galactosamine-6-sulfate sulfatase	16q24.3
IV B	Morquio B	KS	autosomal recessive	β -galactosidase	3p21.3
(V)	Scheie syndrome, initially proposed as type V, was recognized to be the attenuated end of the MPS I spectrum				
VI	Maroteaus-Lamy	DS	autosomal recessive	N-acetylgalactamine 4-sulfatase	5q11-q13
VII	Sly	HS + DS	autosomal recessive	β -glucuronidase	7q21.11
(VIII)	An enzyme defect was found and proposed as MPS VIII, but shortly thereafter recognized as a laboratory pitfall; the proposal was withdrawn				
IX	Natowicz	Hyaluronan	autosomal recessive	Hyaluronidase 1	3p21.3



Genetics and Molecular Biology, 35, 4 (suppl), 924-931 (2012)
Copyright © 2012, Sociedade Brasileira de Genética. Printed in Brazil
www.sbg.org.br

Review Article

Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries

Roberto Giugliani^{1,2,3}

MANIFESTAÇÕES DA CAVIDADE ORAL NAS MPS

Este estudo constatou que 76% dos pacientes com MPS IV tiveram cárie dentária e todos mostraram evidência de um defeito de esmalte generalizado não especificado.

Odontológicas

Pacientes com Morquio A tendem a apresentar dentes pequenos, amplamente espaçados, frequentemente com esmalte fino, estruturalmente fracos, e cúspides pequenas e pontudas, incisivos em forma de pás, superfícies bocais com cavidades e outras anormalidades de desenvolvimento de dentição primária e permanente

• Avaliação

Table4: Common extra / intra oral findings in the participants

	Frequency	Percentage
Extraoral findings		
Coarse facies	49	86
Incompetent lips	38	66.7
Corneal clouding	44	77.2
Auditory disorders	37	65
Atlanto-axial dysfunction	17	29.8
Intraoral findings		
High arched palate	44	77.1
Macroglossia	51	89.5
Enlarged adenoids	48	84.2
Delay in eruption	56	98.2
Anterior open bite	45	78.9
Spaced dentition	43	75.4
Hypoplastic enamel	24	42.1
Thin enamel over cusps	20	35
Crossbite	35	54.4
Tongue thrusting	52	91.2
Mouth breathing	48	84.2
Mouth breathing	48	84.2

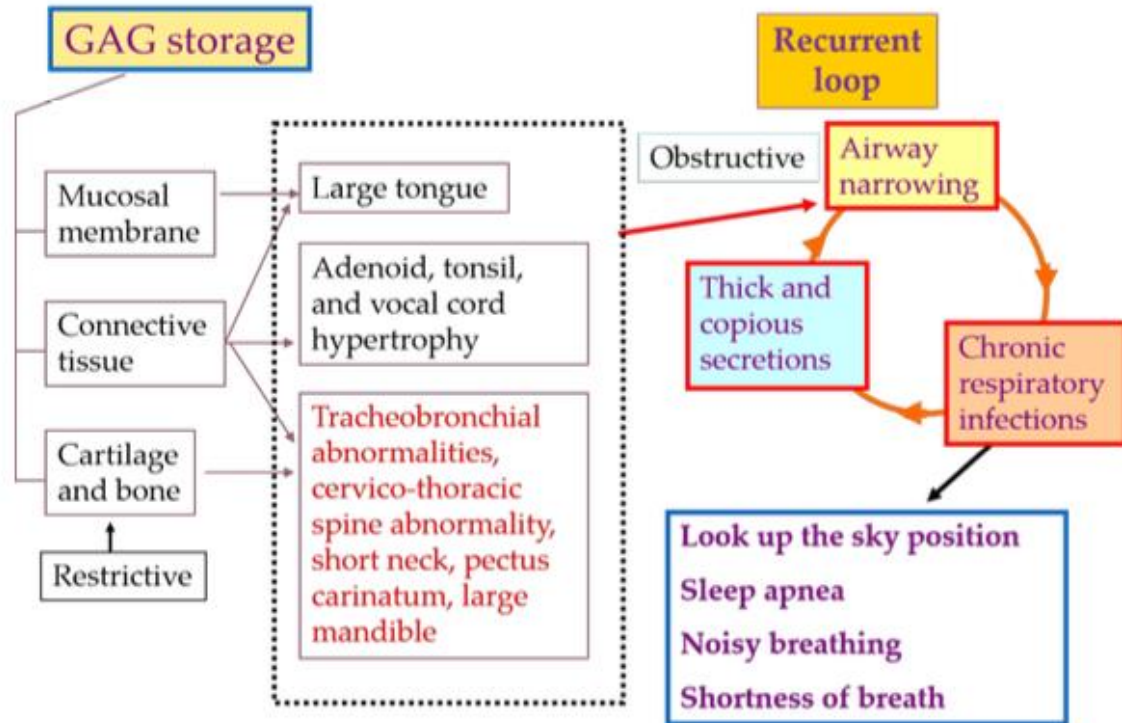
MPS Type	Dental features
All types of MPS	High caries experience, periodontal disease, delayed eruption and prolonged retention of teeth, macroglossia, thick lip, condylar defects
Hurler Syndrome (MPS I)	Gingival hyperplasia, delayed dental eruption, malocclusion, radiolucency in maxilla / mandible, condylar defects, taurodontism, hypodontia, microdontia
Hunter Syndrome (MPS II)	Gingival hyperplasia, delayed dental eruption, malocclusion, radiolucency in maxilla / mandible, condylar defects
Sanfilippo Syndrome (MPS III)	Obliteration of pulp chambers, irregular pulpal morphology
Morquio Syndrome (MPS IV)	Enamel defects (discoloration, hypoplastic), tooth surface loss, spaced dentition, peg shaped incisors, cross bites, flattened condyles
Maroteaux Lamy Syndrome (MPS VI)	Dentigerous cysts, fibrous gingival dysplasia, bony rarefactions, enlarged marrow spaces, osteosclerosis, TMJ pathology, tooth impaction, root resorption, taurodontism



FIGURE 9 Intraoral views showing microdontia, maxillary anterior spacing, and hypoplastic enamel

How to cite this article: Hirst L, Mubeen S, Abou-Ameira G, Chakrapani A. Mucopolysaccharidosis (MPS): Review of the literature and case series of five pediatric dental patients. *Clin Case Rep.* 2021;9:1704-1710. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3885>

DISCUSSÃO



Alterações: Cavidade oral Respiratórias

Figure 3. Pathophysiology of airway compromise in MPS IVA patients (adapted from Educational CD for Morquio and permitted by Carol Ann Foundation and Morquio Conference; <https://morquioconference.wixsite.com/morquio>).

E a importância do diagnóstico....

Avaliação da saúde bucal pelo dentista

O monitoramento rigoroso do desenvolvimento dentário (pelo menos anualmente) é recomendado para prevenir cáries e desgaste, assim como o monitoramento da oclusão e das funções de mastigação

A necessidade de profilaxia para endocardite bacteriana antes de procedimentos odontológicos deve ser avaliada por um cardiologista



E a importância do diagnóstico....

- O presente caso se torna relevante pela questão da suspeita diagnóstica ter sido no consultório dentário e pela precocidade das manifestações, aos 3 anos.
- A suspeita diagnosticada através das alterações dentárias permitiu o diagnóstico precoce e a intervenção terapêutica odontológica e o início da terapia de reposição enzimática.
 - Promover informações sobre as MPS em toda rede básica de atendimento na equipe interdisciplinar através de medidas educativas poderá permitir que outros diagnósticos precoces sejam alcançados como no caso desta paciente.
- Além disso, ponto que não existe na literatura descrição do efeito da TRE na dentição dos pacientes com MPS IV-A, o que pensamos em seguir na nossa paciente.



JUNHO LILAS
MÊS DO TESTE DO PEZINHO

OBRIGADA !!!



Em 2021, a Lei nº 14.154 foi sancionada com o objetivo de aprimorar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), ampliando as doenças investigadas em recém-nascidos

