

ERROS INATOS DE METABOLISMO

Os Erros Inatos de Metabolismo (EIM) são um grupo de doenças genéticas com alterações em enzimas lisossômicas ou na função dos peroxissomos. Caracterizam-se por um defeito enzimático que interrompe uma via metabólica, provocando o comprometimento de um processo celular, seja por ausência de um produto esperado, acúmulo do substrato da etapa anterior interrompida, ou por criação de uma rota metabólica alternativa. São processos sistêmicos, de grande morbimortalidade, que geralmente afetam a função neurológica e cognitiva, função cardiopulmonar, além do crescimento e desenvolvimento. Os fenótipos mais graves levam à rápida deterioração e morte precoce.

Alguns desses defeitos podem ser corrigidos com o Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH), por um mecanismo descrito em 1968 por Fratantoni e Neufeld, chamado de Correção Cruzada, em que células metabolicamente competentes podem corrigir a função das células com defeito de depósito por meio de transferência de enzimas lisossômicas. Já no início dos anos 80, essa hipótese pode ser comprovada com os primeiros Transplantes de Medula Óssea para as Síndromes de Hurler, de Hunter e de Sanfilippo. Demonstrou-se a migração de células saudáveis, derivadas de monócitos, para tecidos como as células de Kupffer, o sistema alveolar macrófágico e a microglia. No entanto, a essa migração é mais lenta para células da microglia, o que explica as grandes limitações do transplante em doenças cerebrais rapidamente progressivas. Atualmente, a maior experiência com o TCTH é na Doença de Hurler, na Adrenoleucodistrofia ligada ao X e na forma infantil na Síndrome de Krabbe.

As indicações do transplante dependem do diagnóstico, do fenótipo da doença, da idade de início, de seu grau de acometimento e velocidade de progressão, o que torna fundamentais o diagnóstico precoce e o rápido encaminhamento para um centro especializado. Pacientes com fenótipo mais leve e que se encontram em uma fase de evolução mais precoce tendem a ter um maior benefício com o transplante. É essencial a avaliação dos riscos e benefícios em comparação com outras terapias disponíveis.

Indicação de TCTH alogênico	Grau de recomendação	Nível de evidência	Referência	Comentários
MPS IH – Síndrome de Hurler	B	2A	Orchard et al. Boelens et al.	Indicado em idade precoce (antes de completar 16 meses), antes do desenvolvimento de lesões graves ou irreversíveis. Condicionamento mieloablativo.
MPS II – Síndrome de Hunter	C	4	Scarpa et al.	Papel mais definido em diagnóstico pré natal.

MPS III – Síndrome de Sanfilippo	C	4	Prasad et al. Boelens et al. Willing et al.	
MPS IV – Síndrome de Morquio	Não recomendado		Algahim et al. Tomatsu et al.	
MPS V – Síndrome de Maroteaux Lamy	B	2B	Boelens et al Tuberville et al.	TMO pode ser considerado em falha ou intolerância à TRE.
MPS VII – Síndrome de Sly	C	4	Prasad et al. Boelens et al. Willing et al.	
Adrenoleucodistrofia ligada ao X	B	2A	Orchard et al. Boelens et al. Miller et al.	Indicado somente em pacientes com a forma cerebral progressiva sem acometimentos graves (QI >80 e Escore de Loes entre 1 e 9).
Leucodistrofia de Células Globóides (Krabbe)	B	2A	Orchard et al. Boelens et al. Miller et al.	Somente nas formas infantil e juvenil, sem acometimentos graves.
Leucodistrofia Metacromática	B	2B	Orchard et al. Boelens et al.	Indicado nas formas juvenil ou adulta, antes do desenvolvimento de lesões graves.

Mucopolissacaridose tipo I – Síndrome de Hurler

A Síndrome de Hurler é uma doença de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência de Alfa-L-iduronidase levando a acúmulo de Glicosaminoglicanos (GAGs). Caracteriza-se por retardo psicomotor, malformações esqueléticas, complicações cardiopulmonares graves e costuma apresentar rápida evolução após os 2 anos de idade. A reposição enzimática não tem papel na prevenção da deterioração neurológica, mas tem indicação de uso na fase pré transplante para melhorar o performance do paciente para a realização do TMO (Shapiro, 2012; Boelens, 2014).

O TMO possibilita o aumento da expectativa de vida e melhora as manifestações clínicas da doença. Na maioria dos casos há uma rápida correção dos sintomas obstrutivos de vias aéreas e da hepatoesplenomegalia, melhora da audição, da visão e do dano cardiológico, além de recuperação do crescimento na maioria dos casos. Espera-se uma pobre resposta das alterações ósseas. O dano neurológico já estabelecido não é revertido, mas possibilita a parada na progressão da deterioração e permite continuar o desenvolvimento neuropsicomotor (Boelens, 2010).

O transplante é indicado na forma grave (MPS tipo IH) em idade precoce (abaixo de 16 meses), antes do desenvolvimento de lesões graves e irreversíveis dos órgãos acometidos. O sucesso do transplante está associado ao nível de produção enzimática e à porcentagem do quimerismo (células do doador). Recomenda-se condicionamento mieloablativo com Bussulfano e Ciclofosfamida. Na ausência de doador HLA-compatível entre os irmãos, o uso de sangue de cordão umbilical não aparentado parece estar associado a melhor grau de quimerismo. Entre doadores familiares, incluindo os cordões umbilicais, é necessário pesquisar a quantidade de enzima no doador, e escolher o doador com maior nível enzimático (Orchard, 2013; Boelens, 2014).

Mucopolissacaridose tipo II – Síndrome de Hunter

A Síndrome de Hunter tem herança ligada ao X e caracteriza-se pela deficiência de iduronato-2-sulfatase (I2S) lisossômica provocando acúmulo de GAGs. A apresentação clínica é muito heterogênea, com comprometimento somático e neurológico iniciando entre 18 meses e 4 anos (Scarpa, 2011).

Em relação ao transplante de células tronco hematopoéticas, os dados são limitados na MPS II. O TCTH tem o potencial de normalizar a atividade da I2S em leucócitos, mas não no soro, e de reduzir a excreção urinária de GAGs. Pode ocorrer melhora dos sintomas somáticos, mas não há benefício neurológico comprovado e a evolução em longo prazo é imprevisível. Todos estes dados mantêm o status controverso da indicação do TCTH na MPS II. A história familiar de um irmão comprometido pode permitir o diagnóstico mais precoce, ainda na fase pré-natal, o que possibilitaria a realização do TCTH antes de qualquer manifestação clínica, mas também não há dados suficientes que fundamentem a indicação nesta situação (Scarpa, 2011; Boelens, 2014).

Mucopolissacaridose tipo III – Síndrome de Sanfilippo

Na Síndrome de Sanfilippo há um defeito na degradação lisossômica de Sulfato de Heparan que determina poucos sintomas somáticos, mas uma importante deterioração neurocognitiva progressiva, levando a demência grave e óbito precoce. Não existe tratamento específico, e, mesmo com o TCTH precoce, não há correção do distúrbio metabólico nem prevenção dos danos neurológicos. Há poucas publicações, com número limitado de pacientes, que descrevem ganho cognitivo muito discreto com o TCTH (Klein, 1995; Vellodi, 1992; Gungor, 1995; Prasad, 2008; Welling, 2014).

Mucopolissacaridose tipo IV – Síndrome de Morquio

A MPS IV se caracteriza por deficiência de acetilgalactosaina-6-sulfato sulfatase, que

acarreta em grave displasia esquelética, com condrogênese anormal e ossificação ondocondral, além de manifestações somáticas, principalmente cardiorrespiratórias. A terapia de reposição enzimática pode melhorar as manifestações somáticas e a qualidade de vida, mas tem efeito limitado nos sintomas neurológicos e esqueléticos. Da mesma forma, o TCTH não tem papel nas manifestações esqueléticas, sendo assim não está indicado na Síndrome de Morquio (Algham, 2013; Tomatsu, 2013; Boelens, 2010; Peters, 2003).

Mucopolissacaridose tipo VI – Síndrome de Maroteaux Lamy

A MPS V tem herança autossômica recessiva, e se caracteriza por deficiência ou ausência arilsulfatase-B, provocando depósito de GAGs em tecidos conectivos. As manifestações clínicas envolvem baixa estatura, disostosis multiplex, comprometimento pulmonar e de vias aéreas superiores, pele e válvulas cardíacas, sem envolvimento neurológico. O óbito costuma ocorrer entre a segunda e a quarta décadas de vida.

A terapia de reposição enzimática (TRE) para a MPS IV é segura e eficaz. No entanto, em casos selecionados, como em pacientes com intolerância ou falha terapêutica, o TCTH pode ser indicado. O transplante tem o potencial de normalizar a atividade enzimática em sangue periférico, melhorar a hepatoesplenomegalia e a função cardiopulmonar, melhorar a acuidade visual e a mobilidade articular. As anormalidades esqueléticas não são corrigidas com o TCTH, e sua progressão persiste mesmo após o transplante (Boelens, 2010; Tuberville, 2011).

Mucopolissacaridose tipo VII – Síndrome de Sly

A Síndrome de Sly é causada pela deficiência de β -glucuronidase, e tem clínica muito semelhante à da MPS I. O TCTH, se realizado de forma precoce, pode corrigir a atividade da β -glucuronidase leucocitária e reduzir a excreção urinária de GAGs. Pode haver melhora da função motora e cardiorrespiratória, porém o dano neurológico já estabelecido não é revertido. Apesar dessa possibilidade, ainda não há estudos suficientes para se estabelecer uma indicação precisa de TCTH na Síndrome de Sly (Yamada, 1998; Prasad, 2008; Boelens, 2014).

Adrenoleucodistrofia ligada ao X

A Adrenoleucodistrofia ligada ao X é um distúrbio do metabolismo dos ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFAs), provocado pela mutação da ABCD1, enzima encontrada na membrana dos peroxissomos, que faria o transporte destes ácidos graxos. A consequência é a destruição da estrutura e função da membrana celular com ou sem

resposta inflamatória associada, causando desmielinização, em 80% dos casos, além de insuficiência adrenal em 50% dos casos. A forma cerebral progressiva da ALD, que corresponde a 35 a 40% dos casos) tem início em torno do 7 anos e se caracteriza por um rápido e profundo declínio neurológico causado por desmielinização da substância branca. As manifestações clínicas comuns são a hiperatividade e déficit de atenção, regressão emocional, distúrbios de campo visual, audição e linguagem, declínio progressivo da função motora e óbito precoce. Para uma avaliação neurocognitiva mais completa, é essencial a determinação do QI de performance e do Score de Loes, já que as alterações em Ressonância Nuclear Magnética de encéfalo precedem a clínica (Orchard, 2013; Boelens, 2013; Miller, 2015).

O papel do TCTH se baseia no controle da neuroinflamação pela quimioterapia e imunossupressão, somado à correção do processo metabólico no interior dos oligodentrócitos do receptor pela presença de células normais do doador na microglia. É indicado para os pacientes com a forma cerebral progressiva sem acometimentos graves (QI>80 e Score de Loes >1 e <9), com potencial melhora da sobrevida e estabilização da doença. Não há correção da insuficiência de suprarrenal. Pacientes transplantados com doença avançada não se beneficiaram do procedimento e tiveram alta mortalidade. A maior causa de mortalidade relacionada ao transplante é o desenvolvimento de doença do enxerto contra hospedeiro. Estes fatores guiam a seleção do melhor doador para a situação: o doador mais compatível possível e disponível no menor tempo possível. Entre doadores familiares, é necessário excluir a presença da mutação, mas portadores heterozigotos não são excluídos da seleção (Peters, 2004; Boelens 2013 e 2014; Miller, 2015).

Leucodistrofia de Células Globóides – Doença de Krabbe

A Doença de Krabbe tem herança autossômica recessiva e se caracteriza por deficiência de galactocerebrosidase (GALC) com depósito lisossômico de β -galactocerebrosídeo como a psicossina. Como consequência, ocorre a redução e o defeito na mielinização, associados à inflamação do Sistema Nervoso Central e Periférico por catabólitos do galactocerebrosídeo, como a psicossina. Há deterioração neurológica progressiva, com perda de função motora, espasticidade, déficit cognitivo, déficit auditivo e visual. Crises convulsivas são comuns, e a doença leva ao óbito precoce. Existem 3 apresentações distintas da Síndrome de Krabbe:

1. Forma clássica ou infantil, com manifestações antes dos 6 meses e óbito antes dos 2 anos
2. Forma juvenil, com início na infância e óbito no início da adolescência.
3. Forma adulta, com início desde o final da infância até a 5^a. década de vida.

Os pacientes com as formas infantil e juvenil podem se beneficiar do TCTH, já que a presença de células normais do doador na glia do receptor provocam normalização da atividade enzimática. Quando já há sintomas da doença, o TCTH não traz benefício significativo. Porém, em doença assintomática, quando o diagnóstico é realizado por história familiar ou screening neonatal, o transplante permite a preservação da função cognitiva, mas pode haver persistência do déficit motor (Orchard, 2013; Boelens, 2013 e 2014).

Leucodistrofia Metacromática

A Leucodistrofia Metacromática é causada pela deficiência de arilsulfatase A (ARSA), que provoca dificuldade de degradação de cerebrosideo-3-sulfato, componente da mielina, com conseqüente desmielinização central e periférica. O diagnóstico é feito pela dosagem de sulfatídeos urinários. A doença se classifica em três formas básicas, dependendo da idade de início dos sintomas:

1. Forma Infantil Tardia: Forma mais comum, com manifestações antes dos 30 meses. Ocorre rápida evolução, com perda dos marcos do desenvolvimento, disfunção motora progressiva, dificuldade de marcha, disartria, disfagia, descerebração. O óbito ocorre após 2 a 4 anos do início das manifestações.
2. Forma Juvenil: Manifesta-se entre 2,5 e 16 anos com anormalidades de postura, emocionais e comportamentais, atrofia óptica, quadriparesia espástica, regressão da linguagem. A duração é muito variável, mas, uma vez desencadeados os sintomas, a perda de habilidades tende a ser muito rápida.
3. Forma adulta: Manifesta-se após os 16 anos com sintomas psiquiátricos ou intelectuais, incontinência, tetraparesia espástica, regressão cognitiva. A progressão tende a ser mais lenta que nas outras formas, e o óbito ocorre décadas após o início dos sintomas.

Apesar de já terem sido realizados mais de 100 transplantes em pacientes com Leucodistrofia Metacromática em todo o mundo, há poucos dados de seguimento em longo prazo pós transplante, o que dificulta chegar a conclusões consistentes sobre o papel do TCTH nesta doença. Na forma infantil tardia, não parece haver benefício com o transplante, mesmo em fase pré-sintomática. Nas formas juvenil e adulta, o TCTH pode estabilizar a doença em sistema nervoso central, mas o efeito na doença periférica é incerto. Em todos os casos, é necessário que os pacientes tenham boa performance neuropsicológica e independência nas atividades do dia a dia (van Rappard, 2015; Maegawa, 2013; Orchard, 2013; Boelens, 2013 e 2014).

Outros Erros Inatos de Metabolismo

Outros EIM podem ter benefício com o TCTH, porém não há experiência suficiente para determinar a indicação precisa do procedimento em cada circunstância. Por exemplo, em pacientes com alfa-manosidose, pode haver estabilização neurocognitiva e da doença musculoesquelética com o TCTH. Na Doença de Wollman, o TCTH realizado de forma precoce pode corrigir a deficiência de Lipase Ácida Lisossômica, com normalização da função hepática, adrenal e estabilização do dano neurológico.

Nas doenças de Tay-Sachs, na mucopolidose II, na Doença de Sanhoff e de Niemann Pick tipo A os resultados são desapontadores, mas o TCTH pode ser uma opção nos tipo B e C da doença de Niemann Pick. Já nas doenças de Gaucher e de Pompe, o transplante é preterido em relação à terapia de reposição enzimática, que é considerada a primeira linha de tratamento (Boelens, 2010 e 2014; Peters, 2003).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Algahim MF, Almassi GH. Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2013;9,45-53.
2. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, Ruggeri A, DeFor T, Wynn R, Wraith E, Cavazzana-Calvo M, Rovelli A, Fischer A, Tolar J, Prasad VK, Escolar M, Gluckman E, O'Meara A, Orchard PJ, Veys P, Eapen M, Kurtzberg J, Rocha V. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood*. 2013;121(19), 3981-3987.
3. Boelens JJ, Orchard PJ, Wynn RF. Transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *British Journal of Haematology*. 2014;167, 293–303.
4. Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, Wynn RF, Peters C. Current International Perspectives on Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Inherited Metabolic Disorders. *Pediatr Clin N Am*. 2010;57,123–145.
5. Gungor N, Tuncbilek E. Sanfilippo disease type B. A case report and review of the literature on recent advances in bone marrow transplantation. *Turk J Pediatr*. 1995;37(2):157–63.
6. Klein KA, Krivit W, Whitley CB. Poor cognitive outcome of eleven children with Sanfillipo syndrome after bone marrow transplantation and successful engraftment. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 15: S176.
7. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TD, Ziegler RS, Eisengart J, Leiser K, Raymond G, Lund TC, Tolar J, Orchard PJ. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*. 2011;118(7),1971-1978.

8. Orchard P, Boelens JJ, Raymond G. Multi-Institutional Assessments of Transplantation for Metabolic Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19, 58-63.
9. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplantation*. 2003;31,229–239.
10. Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Journal of Haematology*. 2009;148,356–372.
11. Prasad VK, Mendizabal A, Parikh SH, et al. Unrelated donor umbilical cord blood for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood*. 2008;112:2979–89.
12. Prasad VK, Mendizabal A, Parikh SH, Szabolcs P, Driscoll A, Page K, Lakshminarayanan S, Allison J, Wood S, Semmel D, Escolar ML, Martin PL, Carter SC, Kurtzberg J. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood*. 2008;112(7),2979-2989.
13. Scarpa M, Almássy Z, Beck, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6:72,1-18.
14. Shapiro E, Guler EE, Rudser K, Delaney K, Bjoraker K, Whitley C, Tolar J, Orchard P, Provenzale J, Thomas K. An exploratory study of brain function and structure in Mucopolysaccharidosis Type I: Long term observations following hematopoietic cell transplantation (HCT). *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2),116–121.
15. Tomatsu S, Alméciga-Díaz CJ, Barbosa H, Montañó AM, Barrera LA, Shimada T, Yasuda E, Mackenzie WG, Mason RW, Suzuki Y, Orii KE, Orii T. Therapies of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2013;1(10),805–818.
16. Tuberville S, Nicely H, Rizzo JD, Pedersen TL, Orchard PJ, Horwitz ME, Horwitz EM, Veys P, Bonfim C, Al-Seraihy A. Clinical Outcomes following Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab*. 2011;102(2):111–115.
17. van Rappard DF, MD, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;29,261-273.
18. Vellodi A, Young E, New M et al. Bone marrow transplanta- tion for Sanfilippo disease type B. *J Inherit Metab Dis*. 1992; 15: 911–918.
19. Welling L, Marchal JP, van Hasselt P, van der Ploeg AT, Wijburg FA, Boelens JJ. Early Umbilical Cord Blood-Derived Stem Cell Transplantation Does Not Prevent Neurological Deterioration in Mucopolysaccharidosis Type III. *JIMD Reports* . Sep;2014,63-68.
20. Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukuda S, Emura S, Kojima S, Matsuyama T, Sly WS, Kondo N, Orii T. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a

female with homozygous A619V mutation. Bone Marrow Transplantation.
1998;21,629-634 .