

N.E.D.R.

NÚCLEO DE ESTUDOS DE
DOENÇAS RARAS
SOCIEDADE PORTUGUESA
MEDICINA INTERNA



SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE MEDICINA
INTERNA

NEWSLETTER Nº 1

1. O NEDR foi criado em Novembro de 2008. Conta actualmente com 21 membros. Da sua curta existência queremos através desta sua 1ª newsletter, reportar as actividades desenvolvidas e divulgar os seus principais objectivos e plano de actividades.

. Consideram-se doenças raras, também chamadas doenças órfãs, aquelas que têm uma prevalência inferior a 5 em 10.000 pessoas (ou 1 / 2.000). De acordo com estes parâmetros serão doenças raras em Portugal aquelas em que o número de casos não ultrapassa os 5.000 indivíduos. Estima-se que existam entre 5 a 8.000 doenças raras distintas, afectando no seu conjunto entre 600 a 800.000 portugueses e a nível Europeu cerca de 30 milhões de pessoas. Do ponto de vista da Patologia humana, o conceito de doença rara é absolutamente transversal, distribuindo-se por entidades de causa genética (80%), D. degenerativas, auto-imunes, infecciosas, oncológicas, etc. . A maioria destas entidades é grave e incapacitante, causadora de dor crónica (1 em cada 5 casos), e têm associada deficiência motora, sensorial ou cognitiva - 50% dos casos, 33% com incapacidades que reduzem a autonomia do indivíduo.

. Apresentam-se estas patologias como um campo de excelência para a prática clínica do Internista - pela sua raridade, complexidade, carácter multissistémico, exercício de diagnóstico, e implementação de terapêuticas de excepção. Seguramente muitos de nós temos nos nossos ficheiros clínicos, portadores destas patologias. Pretende este Nucleo recensear a nível dos Serviços de Medicina Interna a actividade dos Internistas nesta área,

promover o seu registo, estimular a criação de centros de referência dedicada e de plataformas de partilha e troca de informação clínico-científica, capazes de gerar Consensos e Linhas - guia para boas práticas para estas patologias, particularmente as de carácter Hereditário-metabólico.

2. ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS

- . Colaboração com o Presidente do 15º CNMI no Funchal - Dr Caldeira Ferreira na Organização da Mesa-redondaMarço 2009

- . 1ª Reunião do Nucleo, com recenseamento dos seus membros, eleição do Secretariado e planeamento de actividades. Abril de 2009

- . Colaboração no 1º Encontro dos Núcleos de Estudo da SPMI em Janeiro de 2010.

- . Participação do Coordenador em várias acções de divulgação em colaboração com Associações de Doentes , no âmbito da Celebração do Dia Mundial das Doenças Raras. Fevereiro 2010

- . Realização do I Simposio do NEDR que teve lugar em Tomar em Março de 2010. De que se apresentam adiante resumos dos conteúdos das sessões que o constituíram.

- . Participação do Coordenador (Em representação da SPMI) numa reunião no INSA - Dr. Ricardo Jorge com a Comissão de Coordenação do Plano Nacional das Doenças Raras, no âmbito da discussão

- pública sobre a metodologia da criação de Centros de Referência para esta área da Saúde. Abril 2010

- . Colaboração com o Presidente do 16º CNMI na organização da Mesa-redonda: Doenças Raras - Porfírias e Hemoglobinopatias. Maio 2010.

- . Reunião do NEDR no 16ºCNMI. Maio 2010.

- . Participação do Coordenador em várias acções de divulgação em colaboração com Associações de Doentes , no âmbito da Celebração do Dia Mundial das Doenças Raras. Fevereiro 2011.

I SIMPOSIO do NEDR

. Realizou-se em Tomar nos dias 6 / Março 2010. Participaram 26 inscrites, o que consideramos reduzido, mas apesar de tudo para uma 1º Reunião, com potencial para futuro desenvolvimento. Dos conteúdos expressos nas sessões, apresentam-se breves resumos. Contratulamo-nos com a sua riqueza científica e importantíssima informação prestada sobre as estruturas existentes com acção nesta área no âmbito dos Serviços de Medicina Interna . Tivemos também oportunidade de tomar conhecimento detalhado do Planeamento existente do Ministério da Saúde/ DGS para a implementação do Programa Nacional das Doenças Raras, (área prioritária do Plano Nacional de Saúde 2007-2010), pelas sessões apresentadas por membros da sua Comissão Coordenadora.

Principais temas abordados:

CONSULTA DE DOENÇAS METABÓLICAS HEREDITÁRIAS-DO ADULTO. *Experiência dos Internistas no País*

. As doenças metabólicas hereditárias caracterizam-se por défices enzimáticos que levam à acumulação de metabolitos "tóxicos" para o organismo exercendo esse efeito a nível de vários órgãos e sistemas. Muitas destas doenças são actualmente rastreadas precocemente com o teste do pezinho sendo actualmente várias as doenças rastreadas como o hipotiroidismo congénito, várias aminoacidopatias(fenilcetonúria/hiperfenilalaninemia, tirosinemia I e II, leucinose, hipermetioninemia, citrulinemia, acidúria arginino-succinica, homocistinúria clássica), acidúrias orgânicas e doenças hereditárias da β oxidação mitocondrial dos ácidos gordos.

. Existem vários Centros de Referência a nível do País onde os doentes rastreados podem ser acompanhados por equipas especializadas e multidisciplinares (Porto-H.S.João e Hospital Maria Pia e Centro Hospitalar de Gaia, Lisboa-H.S .Maria e H.D.Estefânia, Coimbra-Hospital Pediátrico e ainda no Funchal, Ponta Delgada e Angra do Heroísmo). Estes Centros de Tratamento estão protocolados com o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães e Faculdade de Farmácia de Lisboa. Até há poucos anos estes doentes eram seguidos nos Serviços de Pediatria mesmo na idade adulta; dado o número cada vez maior de doentes rastreados em idade precoce e a cada vez maior sobrevida destes doentes começou a haver necessidade por parte dos pediatras de transferirem estes doente para Consultas de Adultos nos respectivos Centros de Referência. Foi assim que no CHLN-Hospital de Santa Maria foi estabelecido um protocolo entre a Unidade de Doenças Metabólicas (Dr.Aguinaldo Cabral) e a Consulta de Medicina Interna do Serviço de Medicina I(Dr^aAnabela Oliveira) no sentido de se proceder à transferência de doentes com o diagnóstico já estabelecido de Doença Metabólica Hereditária e com mais de 16 anos.A Equipa é constituída por uma Internista e Internos de Medicina Interna, uma Psicóloga e uma Dietista. A nossa equipa funciona em interrelação com a Unidade de Doenças Metabólicas da Pediatria, a Faculdade de Farmácia e o Instituto de Genética Médica do Porto. Actualmente, temos na nossa Consulta 65 doentes- 58% são doentes com Fenilcetonúria, 12% com Leucinose, 6% com doenças do Ciclo da Ureia e 5% com Acidúrias Orgânicas entre outras. Estes doentes são vistos com uma periodicidade de 3-4 meses e sempre que necessário; 3 destes doentes tiveram descompensações agudas e foram internados no nosso Serviço de Medicina Interna. Actualmente a nossa intervenção é sobretudo no seguimento e controle de doentes com doenças metabólicas hereditárias já previamente diagnosticadas; temos no entanto, 3 doentes com homocistinúria e 2

doentes com acidúrias glutáricas tipo II cujo diagnóstico foi feito na idade adulta.

. No Hospital S. João do Porto a Dr^a Teresa Cardoso também internista é responsável por uma Consulta de seguimento de doentes com doenças metabólicas hereditárias, havendo abertura para referência de casos em que existe a suspeita de doença metabólica hereditária . No Hospital Santo António a Dra Rosa Ribeiro, Internista, tem uma Consulta de seguimento de doentes com doenças metabólicas hereditárias em estreita ligação com o Hospital Maria Pia eo Centro de Genética Médica do Porto.

. Configura-se um desafio para os Internistas o seguimento de doentes com estas patologias hereditárias, raras e que têm problemas muito específicos para cada doença; os doentes são muito particulares como qualquer doente com uma doença crónica até porque alguns deles têm défices profundos do desenvolvimento psico-motor. É importante que estes doentes sejam seguidos na idade adulta tal como o são na infância em Unidades de Referência com elos de ligação com outros departamentos bem articulados.

MUCOPOLISSACARIDOSES

. As mucopolissacaridoses (MPS) são doenças raras em que por deficit de um enzima lisosomal se acumulam moléculas complexas que não são degradadas. No caso das MPS essas moléculas são os glicosaminoglicanos (GAG); consoante o tipo de GAG que é acumulado, assim pode variar o espectro clínico da doença. As MPS têm características que podem levantar a suspeita diagnóstica (facies grosseiro, deficit psicomotor/neurológico, organomegalia, deformidades ósseas, História Familiar) devendo o

diagnóstico ser confirmado através da pesquisa de GAGs na urina, do doseamento do enzima e pelo estudo genético. O transplante de medula óssea e a terapêutica enzimática de substituição (para algumas das formas da doença), fizeram mudar a esperança de vida destes doentes, permitindo que muitos cheguem à idade adulta e que possam e devam ser seguidos no âmbito da medicina interna. Foram trocadas experiências sobre doentes adultos com algumas formas de MPS (tipo I, II, III, IV, VI) acompanhadas em consulta, discutindo-se a necessidade de abordagem multidisciplinar, intervenção terapêutica precoce e da criação de competências para o seguimento destes doentes com doenças tão incapacitantes e com características tão peculiares como são as mucopolissacaridoses.

F

r
a
n
c
i
s
c
o

A
r
a
ú
j
o
,

T
e
r
e
s
a

C
a
r
d
o
s
o

,

P
a
u
l
o

C
h
a
v
e
s

,

A
r
l
i
n
d
o

G
u
i
m
a
s

,

B
r
u
n
o

O
l
i
v
e

DOENÇA DE RENDU-OSLER-WEBER

. A doença de Rendu-Osler-Weber, também conhecida por Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH), consiste numa displasia vascular constitucional que resulta de mutações em genes que codificam proteínas que modulam as vias de sinalização da superfamília do TGF β nas células endoteliais vasculares. Caracteriza-se por manifestações hemorrágicas, telangiectasias cutâneo-mucosas e malformações arterio-venosas (MAV) viscerais. Tem carácter autossómico dominante com grande variação fenotípica intra-familiar, afectando 1 em cada 5-8.000 indivíduos. O diagnóstico é clínico e feito mediante os Critérios de Curaçao (*Shovlin et al, 2000*). Existe já a possibilidade de realização de diagnóstico molecular, mas este não é necessário para confirmar o diagnóstico em pacientes que cumpram os critérios clínicos. Mais frequentemente - 90% dos casos - a doença apresenta-se com epistáxis espontânea, recorrente e por vezes massiva. Pode apresentar-se também através da presença de telangiectasias cutâneas, de sinais e/ou sintomas relacionados com MAV viscerais. Do plano de investigação e de follow-up da doença de Rendu-Osler-Weber deve fazer parte a realização de hemograma, pesquisa de sangue oculto nas fezes, ecocardiograma e TAC torácica para avaliação de patologia pulmonar, eco-doppler abdominal para detecção de MAV hepáticas e ressonância magnética crâneo-encefálica, pelo menos uma vez após diagnóstico. O tratamento da THH passa pela suplementação de ferro, uma vez que os episódios de epistáxis e os sangramentos gastrointestinais (através de

MAV) levam ao aparecimento de anemia, pela embolização de MAV pulmonares e pelo uso de antifibrinolíticos, como o ácido aminocapróico e o ácido tranexâmico. Decorrem ainda estudos para determinar a eficácia de outros agentes, nomeadamente a talidomida.

. NA Reunião do NEDR o Hospital Distrital de Santarém apresentou uma pequena casuística constituída por cinco doentes, maioritariamente do sexo feminino com uma média de idades de 59 anos e com grande variação na idade do diagnóstico. Todos têm diagnóstico definido pelos critérios de Curação, tendo a maioria história familiar positiva. A apresentação inicial mais frequente foi a epistáxis, que em todos os doentes obrigou a suporte transfusional. Após investigação imagiológica foram detectadas MAV pulmonares em dois dos doentes, tendo ambos sido sujeitos a embolização das respectivas malformações. Todos os doentes receberam suplementação de ferro. Há ainda muito espaço para discussão sobre a doença de Rendu-Osler-Weber, nomeadamente na definição de um plano de investigação e de vigilância destes doentes e no aparecimento de novas opções terapêuticas.

GLICOGENOSES

. Têm sido identificadas variadas doenças genéticas resultantes de algum defeito no metabolismo do glicogénio. A categoria mais bem compreendida e a mais importante inclui as doenças de armazenamento de glicogénio ou glicogenoses. Estas resultam da deficiência hereditária de uma das enzimas envolvidas na síntese ou degradação sequencial de glicogénio. Dependendo da distribuição da enzima específica no organismo, o depósito de glicogénio pode ser limitado ou sistémico, condicionando assim um espectro clínico variado. De uma forma geral, as glicogenoses podem ser divididas em três grupos: **Formas hepáticas** (ex. deficiência da enzima glicose-6-fosfatase ou doença de von Gierke ou glicogenose tipo I; deficiência da enzima desramificadora ou doença de Cori ou glicogenose tipo III; deficiência de fosforilase hepática ou doença de Hers ou glicogenose tipo VI; deficiência de fosfoquinase b hepática ou glicogenoses tipos VIII ou IX), **Formas miopáticas** (ex. deficiência da fosforilase muscular ou doença de McArdle ou glicogenose tipo V; deficiência da fosfofrutoquinase muscular ou glicogenose tipo VII) e **Formas específicas (deficiência de maltase ácida lisossómica ou doença de Pompe ou glicogenose tipo II; deficiência da enzima desramificadora ou doença de Andersen ou glicogenose tipo IV).**

. Neste contexto foi apresentado o caso clínico de um homem, de 66 anos, com neoplasia do cólon sigmoideu, submetido a colectomia e quimioterapia. Internado por quadro com um mês de evolução de fraqueza muscular, mialgias, astenia e quedas consecutivas. Objectivamente: força diminuída de

forma simétrica, com dor à palpação dos grupos musculares proximais. Analiticamente: CK-Total >20000 U/L, LDH, AST e ALT aumentadas. Foi feito o diagnóstico de Rabdomiólise de etiologia a esclarecer. Após nova anamnese, verifica-se existência de queixas de fraqueza muscular e intolerância ao esforço desde a adolescência, sugerindo miopatia metabólica. Realizou electromiografia e biopsia muscular que confirmaram miopatia por deficiência de miofosforilase ou doença de McArdle.

DREPANOCITOSE

. Durante o *Simposium* das doenças raras foi apresentada a estrutura da consulta de Drepanocitoses do Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria. Nesta apresentação tentou-se demonstrar a forma como estes doentes são sistematicamente avaliados e as abordagens terapêuticas disponíveis. O seu seguimento passa pela avaliação sistemática e dirigida à identificação de lesões dos órgãos alvos, de modo a permitir a sua precoce detecção e o seu subsequente tratamento. Deixou-se igualmente antever o que o futuro nos reserva em termos de novas armas terapêuticas no combate desta doença.

Diogo Cruz

PROGRAMA NACIONAL DAS DOENÇAS RARAS. CENTROS DE REFERÊNCIA. MODELOS DE REGISTOS

. Para esta sessão foram prelectores convidados membros da Comissão Coordenadora do PNDR. O seu Presidente, Prof. Luis Nunes (Pediatra, Director do Serviço de Genética do H. D. Estefânia) apresentou as linhas gerais daquele Programa e o seu calendário de implementação planeado pelo Ministério da Saúde / DGS. A Prof. Heloísa Santos (Consultora de Genética da Direção Geral de Saúde) aferiu os critérios que irão ser aplicados na selecção e futura listagem dos Centros de Referência para estas Patologias e a metodologia de montagem de uma rede de referenciação de carácter Nacional e Internacional, com a sua integração em redes Europeias. Finalmente o Dr. João Lavinha (Investigador do INSA - Ricardo Jorge) apresentou diversos modelos de Registos que estão em curso a nível Nacional, Europeu e Mundial, e as propostas da DGS em exercício para futura implementação em Portugal. Finalmente o coordenador do Nucleo apresentou o "esqueleto" de um registo a ensaio ao nível nacional no âmbito dos Serviços de Medicina Interna.

. Pretendeu-se nesta sessão dar a melhor divulgação ao PNDR, e suscitar a discussão entre os Internistas presentes sobre as potencialidades da Medicina Interna se integrar neste movimento , que reputamos da maior importância para a afirmação e colaboração da nossa Especialidade nesta área,. Esta perspectiva recebeu o melhor acolhimento por parte dos Membros da sua Comissão Coordenadora, ficando estabelecido o convite para que a medicina Interna se faça representar nas acções a desenvolver.

Luis Brito Avô

3. ACÇÕES A DESENVOLVER

- . Maior divulgação do nucleo, estimulando a adesão de novos membros. Particularmente promovendo a organização de Reuniões de âmbito regional, tipo "meet the expert", estimulando a criação de grupos de estudo locais, que levem á criação de uma rede nacional de comunicação com elevado grau de interactividade, indispensável nesta área.
- . Lançamento do Inquérito/ Registo para os Serviços de Medicina Interna sobre Doenças Raras, com cobertura Nacional.
- . Atribuição por sub-grupos de trabalho com interesses específicos para a criação de linhas - guia de boas práticas nas áreas respectivas.
- . Criação de um site informático do NEDR com, entre outras funções, vocação de consultadoria por "Experts", com capacidade de orientação/referenciação de doentes para grupos de estudo alocados, acessível a todos os Internistas a incluir no site da SPMI.

- . Organização do II Simposio do NEDR, agendado para Março de 2011.
- . Colaboração no 1º Encontro dos Núcleos de Estudo da SPMI em Março 2011.
- . Colaboração com o Presidente do 16º CNMI na organização da Mesa-redonda: Doenças Raras - Update em Doenças Lisosomais de Sobrecarga: Aspectos de Diagnóstico e Terapêutica. Maio 2011.
- . Planeamento de apoio a candidaturas de Unidades de Acção Médica em Serviços de Medicina Interna, no contexto das suas respectivas Instituições Hospitalares / Académicas a Centros de Referência para grupos de Patologias de Doenças Hereditárias-metabólicas do Adulto.

O Secretariado do NEDR.