

Ecocardiograma en la Mucopolisacaridosis Iva: Evaluación de la Terapia de Reposición Enzimática

Imara Correia de Queiroz Barbosa,^{2,4} Isadora Souza Paula,² Isabela Catarina Pessoa Melo,² Saulo Magalhães Barros Nóbrega,^{3,4} Cátia Sueli de Souza Eufrazino,² Paula Frassinetti V. Medeiros^{1,2}

Hospital Universitário Alcides Carneiro;¹ Universidade Federal de Campina Grande;² Instituto de Cirurgia Cardiovascular da Paraíba;³ Cardiodiagnóstico,⁴ Paraíba – Brasil

Introducción

La mucopolisacaridosis IVA (MPS IVA), o síndrome de Morquio A, es una rara enfermedad autosómica recesiva causada por una deficiencia enzimática lisosómica que lleva al depósito progresivo de glicosaminoglicanos (GAG) en los diversos órganos y sistemas, incluyendo el aparato cardiovascular.¹⁻³

Las señales y síntomas de compromiso cardíaco en las MPS son en general sutiles, lo que lleva a la subestimación de la real incidencia de enfermedad cardiovascular.¹

El tratamiento específico para MPS IVA, la terapia de reposición enzimática (TRE) con la enzima elosulfasa alfa fue aprobado por el FDA (Estados Unidos) y EMEA (Europa) apenas en 2014, y posteriormente por la Anvisa (Brasil), lo que explica el limitado conocimiento sobre su efecto en la evolución del compromiso cardiovascular. La frecuencia de MPS IVA en Paraíba es una de las más elevadas del Brasil, siendo el Hospital Universitario de la Universidad Federal de Campina Grande un centro de referencia en el estado para diagnóstico y tratamiento de mucopolisacaridosis. Con el objetivo de caracterizar por medio de la ecocardiografía las lesiones cardiovasculares existentes y cómo evolucionan fueron analizados pacientes con MPS IVA.

Considerando que la morbimortalidad de los pacientes con MPS IVA ocurre por enfermedad cardiorrespiratoria, el presente estudio pretende contribuir para un mejor conocimiento del compromiso cardíaco y el eventual beneficio de la TRE.

Relato del caso

Estudio prospectivo incluyendo 10 pacientes, 7/10 del sexo masculino y 3/10 del femenino, edades entre 17 y 37 años, con diagnóstico clínico y de laboratorio de MPS IVA. Un único especialista habilitado en ecocardiografía evaluó los

Palabras clave

Ecocardiografía; Mucopolisacaridosis/terapia; Terapia de Reposición Enzimática.

Correspondencia: Imara Correia de Queiroz Barbosa •
Rua Montevidéu, 720, edifício San Pietro, sala 1001.
Código Postal 58400-503, Prata, Campina Grande, PB - Brasil
E-mail: imara@cardiol.com
Artículo recibido el 25/5/2016; revisado el 8/7/2016;
aceptado el 29/10/2016.

DOI: 10.5935/2318-8219.20170006

pacientes antes de la TRE y después de seis meses de infusión semanal intravenosa de la enzima elosulfatasa alfa en la dosis preconizada de 2 mg/kg/semana. La muestra fue analizada por sexo y por franja etaria, menor o igual a 30 años y mayor de 30 años.

Los datos fueron tabulados y analizados en el SPSS (versión 19) y se utilizaron estadísticas descriptivas media, desviación estándar y mediana. Considerando el pequeño tamaño de la muestra se adoptó, para comparar los datos antes y después del tratamiento, el test de Wilcoxon. Se aceptó como estadísticamente significativo un $p < 0,05$.

Los resultados del ecocardiograma basal y después de seis meses de TRE son vistos en las Tablas 1 y 2.

Discusión

Este estudio se propuso observar la afectación cardiovascular basal en 10 pacientes con MPS IVA, en la franja etaria de 17 a 37 años, y su evolución después de seis meses de TRE, motivado por la escasez de datos de la literatura sobre el tema.

Lesiones cardiovasculares fueron encontradas en 90% de los pacientes de este estudio, ratificando los hallazgos de otras investigaciones.^{1,4,5}

La enfermedad valvular (regurgitación o engrosamiento) fue identificada en 6/10 pacientes, en concordancia con la literatura.⁵ Estudios señalan que las válvulas cardíacas más afectadas son las izquierdas, siendo la válvula mitral más afectada que la aórtica.⁶ Entretanto las válvulas más afectadas fueron la tricúspide, la aórtica y mitral con afectación igual en cada válvula (30%), siendo la regurgitación y el engrosamiento con frecuencia de 50%, como es descrito en estudios anteriores^{6,7} (Figura 1).

En 5/10 pacientes fue identificada disfunción diastólica leve, hallazgo también observado por Gross et al.⁸ en 24% de sus pacientes; entre tanto ninguno presentó disfunción sistólica, al contrario del estudio de Mohan et al.,⁹ en que fue verificada disfunción sistólica de moderada a grave en 13% de los pacientes. Considerando que la disfunción diastólica generalmente precede la disfunción sistólica y que los depósitos en el miocardio de GAG potencialmente afectan el llenado del ventrículo,⁷ no fue sorpresa encontrar 50% de los pacientes con disfunción diastólica leve, a pesar de la ausencia de disfunción sistólica.

Después de seis meses de TRE, fue observada una mejora en el reflujo tricúspide; entre tanto la presencia del reflujo tricúspide inicialmente era leve y reflujos mínimos pueden ser fisiológicos en la mayoría de los casos. Cuando son mejor investigadas, la forma leve de la insuficiencia

Caso Clínico

Tabla 1 – Descripción de los hallazgos ecocardiográficos antes y después de la TRE

Paciente	SEXO	Edad	ECO BASAL	ECO DESPUÉS DE TRE
1	M	29 años y 10 meses	Reflujo aórtico discreto. Engrosamiento aórtico leve.	Reflujo aórtico discreto Engrosamiento aórtico leve. Regurgitación tricúspide mínima. Disfunción diastólica del VI del tipo alteración de relajación.
2	M	30 años y 10 meses	Disfunción diastólica del VI del tipo alteración de relajación Discreta hipertrofia de las paredes de VI.	Disfunción diastólica del VI del tipo alteración de relajación
3	M	17 años	Disfunción diastólica del VI del tipo alteración de relajación	Disfunción diastólica del VI del tipo alteración de relajación
4	M	21 años y 11 meses	Cavidad ventricular izquierda con diámetros reducidos. Disfunción diastólica del VI del tipo alteración de relajación. Reflujo tricúspide discreto. Engrosamiento mitral leve. PSAP estimada en 35 mmHg.	Cavidad ventricular con diámetros reducidos. Disfunción diastólica del VI del tipo alteración de relajación. MEJORA del reflujo tricúspide. Engrosamiento mitral leve. Engrosamiento aórtico leve.
5	M	20 años y 5 meses	Engrosamiento mitral leve. Reflujo tricúspide mínimo Regurgitación mitral mínima.	Engrosamiento mitral leve. Reflujo tricúspide mínimo.
6	M	36 años y 11 meses	Disfunción diastólica del VI del tipo alteración de relajación.	Disfunción diastólica del VI del tipo alteración de relajación. Reflujo tricúspide mínimo
7	M	35 años y 8 meses	Engrosamiento aórtico leve.	Normal
8	F	32 años y 2 meses	Sin alteraciones	Sin alteraciones
9	F	17 años	Reflujo tricúspide mínimo.	Movimiento acentuado del septo interatrial, sin embargo íntegro al examen. Reflujo tricúspide mínimo
10	F	29 años y 8 meses	Engrosamiento aórtico leve. Prolapso mitral con mínimo reflujo. Disfunción diastólica del VI del tipo alteración de relajación. Aorta abdominal dilatada, con contraste espontáneo	Engrosamiento aórtico leve. Prolapso valvular mitral mínimo. Engrosamiento mitral leve.

Fuente: Datos de la investigación, 2016.

valvular tricúspide puede ser encontrada en 80% a 90% de la población normal, así como la insuficiencia valvular mitral (70% - 80%) y la insuficiencia valvular pulmonar (70% - 80%). Entre tanto, reflujo aórtico, aun mínimo, es encontrado en menos de 5% de la población debajo de los 40 años, siendo generalmente patológico. Ese hallazgo fue observado en 1/10 paciente tanto antes como después de seis meses de TRE. La mejora en la fracción de eyección (FE) fue observada en 1/10 paciente, elevándose de 58% para 75% después de la TRE. En 1/10 paciente hubo disminución de la FE, de 74% para 58%, después de seis meses de TRE, pero aun dentro de la normalidad y debe ser considerado el hecho de que las medidas tuvieron una variación intraobservador.

Después de TRE hubo aumento de la relación E/E', pero aun dentro de los límites de la normalidad, y del atrio izquierdo, lo que sugiere una no alteración de la historia natural de la MPS IVA, que es una enfermedad progresiva. La presencia de hallazgos nuevos después de TRE, como aparición de disfunción diastólica leve en 1/10 paciente – paciente 1, también refuerza la progresión del compromiso cardíaco. El reflujo tricúspide mínimo fue considerado fisiológico. No hay estudios que especifiquen en cuanto tiempo la TRE

tiene efectos positivos en la evolución de esas lesiones, hay apenas referencia a una disminución de la hipertrofia septal interventricular y que podría tener mejores resultados cuando es iniciada la TRE en edades precoces, antes de la consolidación de lesiones irreversibles.¹⁰ La edad para inicio de la TRE en la muestra del presente estudio, mínima de 17 años, puede explicar los hallazgos desfavorables post-terapia.

Después de seis meses de TRE fue observado también un aumento del atrio izquierdo estadísticamente significativo, pero apenas en el sexo masculino. Ese hallazgo refuerza el curso progresivo de la enfermedad o el tiempo insuficiente de TRE para la observación de resultados positivos. No hay en la literatura análisis del efecto de la TRE en función del género. Nuestro resultado puede haber sido influenciado por el hecho de que en la muestra había 7 pacientes del sexo masculino y apenas 3 del sexo femenino.

No fue identificada diferencia estadística de los hallazgos ecocardiográficos entre los grupos divididos en menor y mayor de 30 años, tal vez por la falta de pacientes en la franja etaria pre-púber, teóricamente más responsiva al tratamiento, como certifica el estudio de Lin et al.¹⁰

Tabla 2 – Comparación de la media, desviación estándar y mediana de los parámetros numéricos ecocardiográficos antes y después del tratamiento

	Antes			Después			p (Wilcoxon)
	Media	Desviación estándar	Mediana	Media	Desviación estándar	Mediana	
SC (m ²)	0,75	0,15	0,74	0,77	0,09	0,75	0,59
Diámetro raíz de la aorta (mm)	26,00	4,16	24,50	26,40	3,92	25,00	0,33
Atrio izquierdo (mm)	24,90	2,84	24,00	26,10	2,37	25,50	0,01
Diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (mm)	36,50	5,38	37,00	36,10	5,23	36,50	0,57
Diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo (mm)	22,80	4,29	23,50	21,80	4,21	22,00	0,23
Grosor diastólico del septo (mm)	6,50	0,52	6,50	6,20	0,63	6,00	0,18
Grosor diastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo (mm)	6,40	0,51	6,00	6,20	0,63	6,00	0,32
Fracción de Eyección	68,40	8,01	68,50	71,20	6,32	72,00	0,41
Masa ventricular izquierda (g)	77,40	23,11	79,00	72,30	23,19	68,50	0,14
Relación Masa/Superficie Corporal (g/m ²)	104,25	30,06	101,74	93,09	27,13	90,03	0,11
Porcentual de acortamiento de la cavidad. (%)	38,00	6,56	38,00	40,10	4,90	40,50	0,44
Relación Septo/pared posterior del ventrículo izquierdo	1,01	0,05	1,00	1,00	0,08	1,00	0,99
Volumen Diastólico Final (mL)	57,80	18,87	58,00	56,30	17,48	56,00	0,72
Volumen Sistólico (mL)	39,40	13,21	40,00	39,50	11,50	38,00	0,63
Relación Volumen/Masa (mL/g)	0,64	0,10	0,64	0,67	0,11	0,70	0,34
Volumen Sistólico Final (mL)	18,60	7,02	19,00	16,80	7,25	16,00	0,23
Grosor Relativo de las paredes del VI	0,35	0,05	0,34	0,34	0,06	0,33	0,76
Relación E/A	0,98	0,32	0,82	1,01	0,36	0,92	0,48
Relación E/A	9,30	4,67	8,93	12,70	6,77	9,78	0,05

Fuente: Datos de la investigación, 2016.

El análisis ecocardiográfico basal y después de seis meses de TRE sugiere que esta no cambió la historia natural de la enfermedad cardíaca progresiva de la MPS IVA. Mientras tanto, el número de pacientes, su franja etaria y el tiempo de TRE señalan la necesidad de otros estudios, además de su prolongación, para que se pueda evaluar mejor el resultado de la TRE en la evolución de las lesiones cardíacas en pacientes con MPS IVA.

Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Barbosa ICQ, Paula IS, Medeiros PFV, Eufrazino CSS; Obtención de datos: Barbosa ICQ, Paula IS, Medeiros PFV; Análisis e interpretación de los datos: Barbosa ICQ, Paula IS, Melo ICP, Nóbrega SMB, Medeiros PFV; Análisis estadístico: Barbosa ICQ, Paula IS, Melo ICP, Nóbrega SMB, Medeiros PFV, Eufrazino CSS; Redacción del manuscrito: Barbosa ICQ, Paula IS, Melo ICP,

Medeiros PFV; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Barbosa ICQ, Paula IS, Melo ICP, Nóbrega SMB, Medeiros PFV.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de posgrado.

Caso Clínico

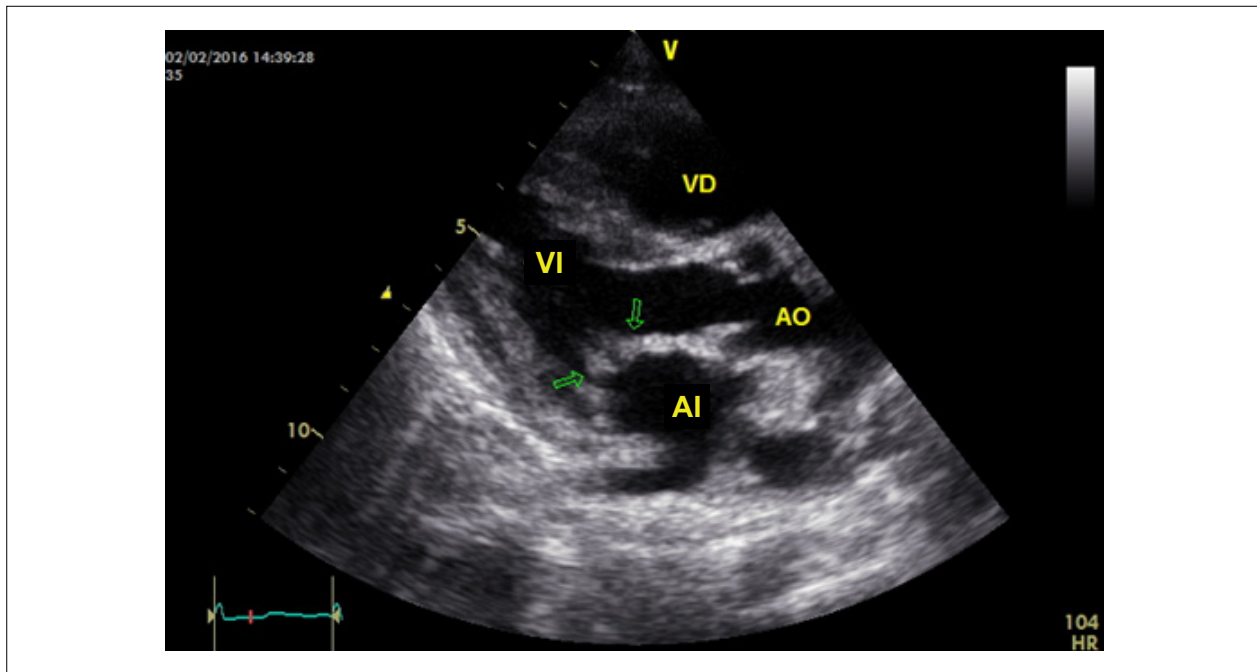


Figura 1 – Engrosamiento valvular mitral en corte paraesternal longitudinal después de seis meses de terapia de reposición enzimática. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; AO: Aorta; AI: atrio izquierdo.

Referencias

1. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(6):1183-97.
2. Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):165-74.
3. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, McArdle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):309-22.
4. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R et al., The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):54-61.
5. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, Chiu PC, Ke YY, Niu DM, et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:21.
6. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders: clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr.* 1998;157(7):534-8.
7. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young.* 2010;20(3):254-61.
8. Gross DM, Williams JC, Caprioli C, Dominguez B, Howell RR. Echocardiographic abnormalities in the mucopolysaccharide storage diseases. *Am J Cardiol.* 1988;61(1):170-6.
9. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr.* 2002;91(7):799-804.
10. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, Lin SM, Hung CL, Chang CY, et al. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. *Mol Gene. Metab.* 2016;117(4):431-7.