

Ecocardiograma na Mucopolissacaridose Iva: Avaliação da Terapia de Reposição Enzimática

Echocardiography in Mucopolysaccharidosis Iva: Evaluation of Enzyme Replacement Therapy

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

Introdução

A mucopolissacaridose IVA (MPS IVA), ou síndrome de Morquio A, é uma rara doença autossômica recessiva causada por uma deficiência enzimática lisossômica que leva ao acúmulo progressivo de glicosaminoglicanos (GAG) nos diversos órgãos e sistemas, incluindo o aparelho cardiovascular.¹⁻³

Os sinais e sintomas de comprometimento cardíaco nas MPS são em geral sutis, o que leva à subestimação da real incidência de doença cardiovascular.¹

O tratamento específico para MPS IVA, a terapia de reposição enzimática (TRE) com a enzima elosulfase alfa foi aprovado pelo FDA (Estados Unidos) e EMEA (Europa) apenas em 2014, e posteriormente pela Anvisa (Brasil), o que explica o limitado conhecimento sobre seu efeito na evolução do comprometimento cardiovascular. A frequência de MPS IVA na Paraíba é uma das mais elevadas do Brasil, sendo o Hospital Universitário da Universidade Federal de Campina Grande um centro de referência no estado para diagnóstico e tratamento de mucopolissacaridoses. Com o objetivo de caracterizar através da ecocardiografia as lesões cardiovasculares existentes e como elas evoluem foram analisados pacientes com MPS IVA.

Considerando que a morbimortalidade dos pacientes com MPS IVA ocorre por doença cardiorrespiratória, o presente estudo pretende contribuir para um melhor conhecimento do comprometimento cardíaco e o eventual benefício da TRE.

Relato do Caso

Estudo prospectivo envolvendo 10 pacientes, 7/10 do sexo masculino e 3/10 do feminino, idades entre 17 e 37 anos, com diagnóstico clínico e laboratorial de MPS IVA. Um

Palavras-chave

Ecocardiografia; Mucopolissacaridoses/terapia; Terapia de Reposição Enzimática

Correspondência: Imara Correia de Queiroz Barbosa •
Rua Montevidéu, 720, edifício San Pietro, sala 1001. CEP 58400-503, Prata, Campina Grande, PB - Brasil
E-mail: imara@cardiol.com
Artigo recebido em 25/05/2016; revisado em 08/07/2016; aceito em 29/10/2016.

DOI: 10.5935/2318-8219.20170006

único especialista habilitado em ecocardiografia avaliou os pacientes antes da TRE e após seis meses de infusão semanal intravenosa da enzima elosulfatase alfa na dose preconizada de 2 mg/kg/semana. A amostra foi analisada por sexo e por faixa etária, menor ou igual a 30 anos e maior de 30 anos.

Os dados foram tabulados e analisados no SPSS (versão 19) e utilizou-se de estatísticas descritivas média, desvio padrão e mediana. Considerando o pequeno tamanho amostral adotou-se, para comparar os dados antes e depois do tratamento, o teste de Wilcoxon. Aceitou-se como estatisticamente significativo um $p < 0,05$.

Os resultados do ecocardiograma basal e após seis meses de TRE são vistos nas Tabelas 1 e 2.

Discussão

Este estudo se propôs a observar o acometimento cardiovascular basal em 10 pacientes com MPS IVA, na faixa etária de 17 a 37 anos, e sua evolução após seis meses de TRE, motivado pela escassez de dados da literatura sobre o tema.

Lesões cardiovasculares foram encontradas em 90% dos pacientes deste estudo, ratificando os achados de outras pesquisas.^{1,4,5}

A doença valvar (regurgitação ou espessamento) foi identificada em 6/10 pacientes, em concordância com a literatura.⁵ Estudos apontam que as valvas cardíacas mais acometidas são as esquerdas, sendo a valva mitral mais acometida do que a aórtica.⁶ Entretanto as valvas mais acometidas foram a tricúspide, a aórtica e mitral com acometimento igual em cada valva (30%), sendo a regurgitação e o espessamento com frequência de 50%, como descrito em estudos anteriores^{6,7} (Figura 1).

Em 5/10 pacientes foi identificada disfunção diastólica leve, achado também observado por Gross et al.⁸ em 24% dos seus pacientes; entretanto nenhum apresentou disfunção sistólica, ao contrário do estudo de Mohan et al.,⁹ em que foi verificada disfunção sistólica de moderada a grave em 13% dos pacientes. Considerando que a disfunção diastólica geralmente precede a disfunção sistólica e que os depósitos no miocárdio de GAG potencialmente afetam o enchimento do ventrículo,⁷ não foi surpresa encontrar 50% dos pacientes com disfunção diastólica leve, apesar da ausência de disfunção sistólica.

Após seis meses de TRE, foi observada uma melhora no refluxo tricúspide; entretanto a presença do refluxo tricúspide inicialmente era leve e refluxos mínimos podem ser fisiológicos

Relato de Caso

Tabela 1 – Descrição dos achados ecocardiográficos antes e depois da TRE

Paciente	SEXO	Idade	ECO BASAL	ECO APÓS TRE
1	M	29 anos e 10 meses	Refluxo aórtico discreto. Espessamento aórtico leve.	Refluxo aórtico discreto Espessamento aórtico leve. Regurgitação tricúspide mínima. Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento.
2	M	30 anos e 10 meses	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento Discreta hipertrofia das paredes de VE.	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento
3	M	17 anos	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento
4	M	21 anos e 11 meses	Cavidade ventricular esquerda com diâmetros reduzidos. Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento. Refluxo tricúspide discreto. Espessamento mitral leve. PSAP estimada em 35 mmHg.	Cavidade ventricular com diâmetros reduzidos. Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento. MELHORA do refluxo tricúspide. Espessamento mitral leve. Espessamento aórtico leve.
5	M	20 anos e 5 meses	Espessamento mitral leve. Refluxo tricúspide mínimo Regurgitação mitral mínima.	Espessamento mitral leve. Refluxo tricúspide mínimo.
6	M	36 anos e 11 meses	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento.	Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento. Refluxo tricúspide mínimo
7	M	35 anos e 8 meses	Espessamento aórtico leve.	Normal
8	F	32 anos e 2 meses	Sem alterações	Sem alterações
9	F	17 anos	Refluxo tricúspide mínimo.	Movimento acentuado do septo interatrial, porém íntegro ao exame. Refluxo tricúspide mínimo
10	F	29 anos e 8 meses	Espessamento aórtico leve. Prolapso mitral com mínimo refluxo. Disfunção diastólica do VE do tipo alteração de relaxamento. Aorta abdominal dilatada, com contraste espontâneo	Espessamento aórtico leve. Prolapso valvar mitral mínimo. Espessamento mitral leve.

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

na maioria dos casos. Quando melhor investigadas, a forma leve da insuficiência valvar tricúspide pode ser encontrada em 80% a 90% da população normal, assim como a insuficiência valvar mitral (70% - 80%) e a insuficiência valvar pulmonar (70% - 80%). Entretanto, refluxo aórtico, mesmo mínimo, é encontrado em menos de 5% da população abaixo dos 40 anos, sendo geralmente patológico. Esse achado foi observado em 1/10 paciente tanto antes como após seis meses de TRE. A melhora na fração de ejeção (FE) foi observada em 1/10 paciente, se elevando de 58% para 75% após a TRE. Em 1/10 paciente houve diminuição da FE, de 74% para 58%, após seis meses de TRE, mas ainda dentro da normalidade e deve ser considerado o fato de as medidas terem uma variação intraobservador.

Após TRE houve aumento da relação E/E', mas ainda dentro dos limites da normalidade, e do átrio esquerdo, o que sugere uma não alteração da história natural da MPS IVA, que é uma doença progressiva. A presença de achados novos após TRE, como aparecimento de disfunção diastólica leve em 1/10 paciente – paciente 1, também reforça a progressão do comprometimento cardíaco. O refluxo tricúspide mínimo foi considerado fisiológico. Não há estudos que especifiquem em quanto tempo a TRE tem efeitos positivos na evolução

dessas lesões, há apenas referência a uma diminuição da hipertrofia septal interventricular e que poderia ter melhores resultados quando iniciada a TRE em idades precoces, antes da consolidação de lesões irreversíveis.¹⁰ A idade para início da TRE na amostra do presente estudo, mínima de 17 anos, pode explicar os achados desfavoráveis pós terapia.

Após seis meses de TRE foi observado ainda um aumento do átrio esquerdo estatisticamente significativo, mas apenas no sexo masculino. Esse achado reforça o curso progressivo da doença ou o tempo insuficiente de TRE para a observação de resultados positivos. Não há na literatura análise do efeito da TRE em função do gênero. Esse nosso resultado pode ter sido influenciado pelo fato de na amostra haver 7 pacientes do sexo masculino e apenas 3 do sexo feminino.

Não foi identificada diferença estatística dos achados ecocardiográficos entre os grupos divididos em menor e maior de 30 anos, talvez pela falta de pacientes na faixa etária pré-púbere, teoricamente mais responsiva ao tratamento, como atesta o estudo de Lin et al.¹⁰

A análise ecocardiográfica basal e após seis meses de TRE sugere que essa não mudou a história natural da doença

Tabela 2 – Comparação da média, desvio padrão e mediana dos parâmetros numéricos ecocardiográficos antes e depois do tratamento

	Antes			Depois			p (Wilcoxon)
	Média	Desvio padrão	Mediana	Média	Desvio padrão	Mediana	
SC (m ²)	0,75	0,15	0,74	0,77	0,09	0,75	0,59
Diâmetro raiz da aorta (mm)	26,00	4,16	24,50	26,40	3,92	25,00	0,33
Átrio esquerdo (mm)	24,90	2,84	24,00	26,10	2,37	25,50	0,01
Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (mm)	36,50	5,38	37,00	36,10	5,23	36,50	0,57
Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (mm)	22,80	4,29	23,50	21,80	4,21	22,00	0,23
Espessura diastólica do septo (mm)	6,50	0,52	6,50	6,20	0,63	6,00	0,18
Espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (mm)	6,40	0,51	6,00	6,20	0,63	6,00	0,32
Fração de Ejeção	68,40	8,01	68,50	71,20	6,32	72,00	0,41
Massa ventricular esquerda (g)	77,40	23,11	79,00	72,30	23,19	68,50	0,14
Relação Massa/Superfície Corporal (g/m ²)	104,25	30,06	101,74	93,09	27,13	90,03	0,11
Percentual de encurtamento da cavidade. (%)	38,00	6,56	38,00	40,10	4,90	40,50	0,44
Relação Septo/parede posterior do ventrículo esquerdo	1,01	0,05	1,00	1,00	0,08	1,00	0,99
Volume Diastólico Final (mL)	57,80	18,87	58,00	56,30	17,48	56,00	0,72
Volume Sistólico (mL)	39,40	13,21	40,00	39,50	11,50	38,00	0,63
Relação Volume/Massa (mL/g)	0,64	0,10	0,64	0,67	0,11	0,70	0,34
Volume Sistólico Final (mL)	18,60	7,02	19,00	16,80	7,25	16,00	0,23
Espessura Relativa das paredes do VE	0,35	0,05	0,34	0,34	0,06	0,33	0,76
Relação E/A	0,98	0,32	0,82	1,01	0,36	0,92	0,48
Relação E/E'	9,30	4,67	8,93	12,70	6,77	9,78	0,05

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

cardíaca progressiva da MPS IVA. No entanto, o número de pacientes, a faixa etária deles e o tempo de TRE apontam para a necessidade de outros estudos, além do prolongamento deste, para que se possa avaliar melhor o resultado da TRE na evolução das lesões cardíacas em pacientes com MPS IVA.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barbosa ICQ, Paula IS, Medeiros PFV, Eufrázio CSS; Obtenção de dados: Barbosa ICQ, Paula IS, Medeiros PFV; Análise e interpretação dos dados: Barbosa ICQ, Paula IS, Melo ICP, Nóbrega SMB, Medeiros PFV; Análise estatística: Barbosa ICQ, Paula IS, Melo ICP, Nóbrega SMB, Medeiros PFV, Eufrázio CSS; Redação do manuscrito: Barbosa ICQ, Paula IS, Melo ICP, Medeiros PFV;

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barbosa ICQ, Paula IS, Melo ICP, Nóbrega SMB, Medeiros PFV.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Relato de Caso

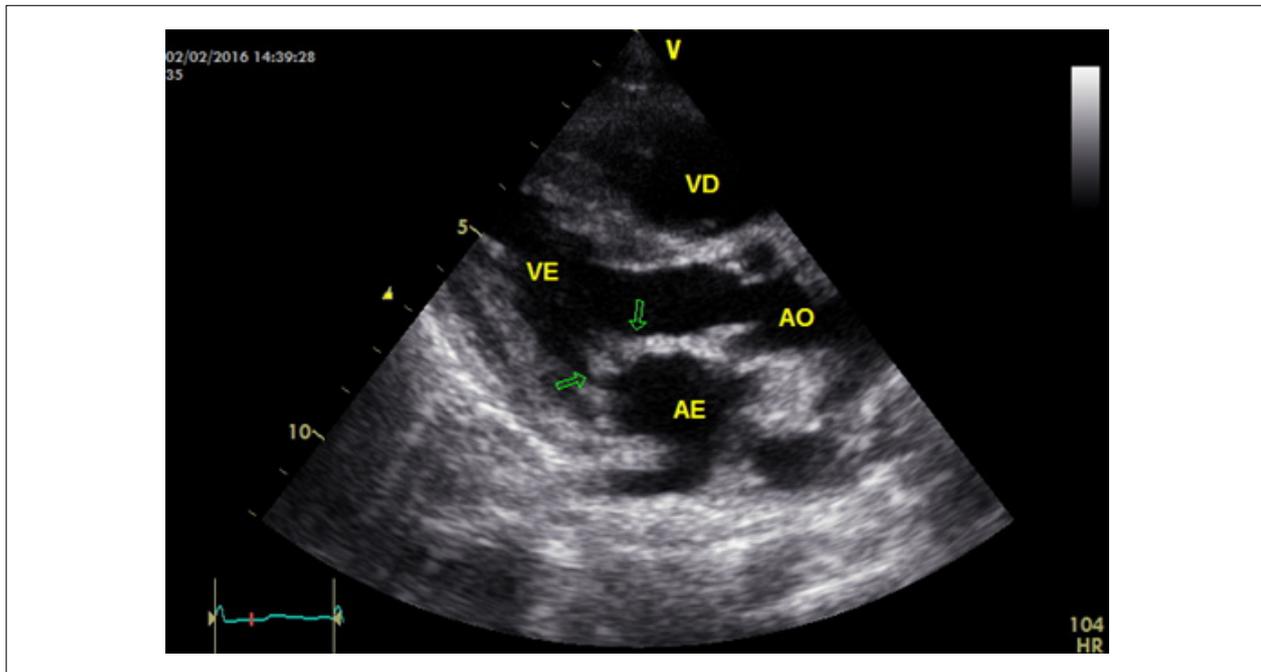


Figura 1 – Espessamento valvar mitral em corte paraesternal longitudinal após seis meses de terapia de reposição enzimática. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AO: Aorta; AE: átrio esquerdo.

Referências

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.