

Achados Ecocardiográficos em Pacientes com Mucopolissacaridose II e VI: Relato de Dois Casos

Ecocardiographic Findings in Patients with Mucopolissacaridose II And VI: Report of Two Cases

Stella de Souza Carneiro¹, Elisangela Gonçalves Vescovi¹, Patrick Ventorim Costa¹

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES – Brasil

Introdução

Mucopolissacaridoses (MPS) são distúrbios do armazenamento lisossomal, caracterizados pela deficiência funcional, causada pela mutação genética de uma das enzimas lisossomais que atuam no catabolismo de Glicosaminoglicanos (GAG), anteriormente conhecidos como mucopolissacarídeos.¹ É uma doença hereditária, com forma autossômica recessiva, ou recessiva ligada ao X, e diferentes fenótipos.² O acometimento cardiovascular é comum, ocorrendo com mais frequência nos tipos I, II e VI.^{1,3,4} A ecocardiografia bidimensional transtorácica é o método de escolha para o diagnóstico e seguimento quando há acometimento cardíaco, sendo de extrema relevância o conhecimento desta entidade pelos ecocardiografistas. Relatamos o caso de dois pacientes com diagnóstico de MPS (tipos II e VI), com acometimento cardíaco valvar.

Relatos dos casos

Caso 1

Paciente do sexo masculino, 13 anos, com diagnóstico aos 6 anos de idade, de MPS tipo II (deficiência de iduronato-sulfatase). Ao exame físico, apresentava face grosseira, cifose torácica leve, mãos em garra especialmente causadas pelo acometimento das articulações interfalângicas distais e pés cavos. Ausculta cardíaca sem alterações. Ecocardiograma apresenta acometimento valvar, com espessamento das valvas aórtica, mitral e tricúspide, e prolapso das cúspides da valva mitral com regurgitação leve a moderada (Figuras 1 e 2; Vídeo 1). Está em Terapia de Reposição Enzimática (TRE) com elaprase, apresentando boa evolução.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 14 anos, com diagnóstico aos 4 anos de idade de MPS tipo VI (deficiência de arilsulfatase B). Ao exame físico, apresenta face grosseira, cabeça continuamente hiperestendida, respiração ruidosa, rigidez

articular. Ausculta cardíaca com ritmo regular, bulhas normofonéticas e sopro sistólico grau III/VI em foco mitral com irradiação para região axilar esquerda. Polissonografia compatível com distúrbio respiratório do sono do tipo apneia obstrutiva do sono grave. Eletrocardiograma com sobrecarga biatrial. Ecocardiograma com hipertrofia concêntrica leve do Ventrículo Esquerdo (VE) e função sistólica preservada (fração de ejeção de 77%), espessamento da valva mitral com estenose importante e regurgitação moderada (área valvar de 0,9 cm²); aumento biatrial moderado (Figuras 3 e 4; Vídeos 2 a 4); dilatação do Ventrículo Direito (VD) com função sistólica preservada; regurgitação tricúspide leve com Pressão Sistólica da Arteria Pulmonar (PSAP) elevada (60 mmHg) e derrame pericárdico leve. Paciente em TRE com Naglazyme e com acompanhamento multidisciplinar.

Discussão

As MPS foram descritas clinicamente por Hunter em 1917,⁵ sendo consideradas um grupo de distúrbios de armazenamento lisossomal resultantes de enzimas deficientes na degradação de GAG. Estes se acumulam nos lisossomas das células, levando à disfunção progressiva dos tecidos e dos órgãos, que varia com o GAG específico depositado e a mutação enzimática presente. Sabe-se que a deficiência em 11 enzimas diferentes causa sete fenótipos de MPS que são hereditários, de forma autossômica recessiva (MPS I, III, IV, VI, VII e IX) ou recessiva ligada ao X (MPS II).^{1,2}

O envolvimento cardíaco foi relatado em todas as síndromes da MPS, constituindo característica comum e precoce, particularmente para aqueles com MPS I, II e VI, que são as síndromes em que o catabolismo do sulfato de dermatano é prejudicado.¹ Espessamentos das valvas cardíacas, disfunções valvares e hipertrofias ventriculares estão comumente presentes; anormalidades de condução, das artérias coronárias e outros acometimentos vasculares também podem ocorrer.^{1,6} Sinais e sintomas cardíacos são subestimados pelo envolvimento da doença em outros órgãos.^{1,4}

A MPS II (ou síndrome de Hunter) apresenta herança ligada ao X, sendo causada pela atividade deficiente da enzima Iduronato Sulfatase (IDS), com conseqüente aumento da concentração urinária dos GAG dermatano sulfato e heparano sulfato. A incidência da MPS II é estimada em 1:68 mil a 1:320 mil recém-nascidos vivos. No Brasil, a MPS II parece ser um dos tipos mais frequentes.^{5,7}

Caracteriza-se clinicamente com face grosseira, alterações esqueléticas, baixa estatura, contraturas articulares, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, infecções recorrentes

Palavras-chave

Mucopolissacaridose II; Mucopolissacaridose IV.

Correspondência: Stella de Souza Carneiro •

Rua Dom Pedro II, 354 - Bloco 6 - apto 310. CEP 29167-168, Colina de Laranjeiras – Serra, ES – Brasil.

E-mail:

DOI: 10.5935/2318-8219.20190024

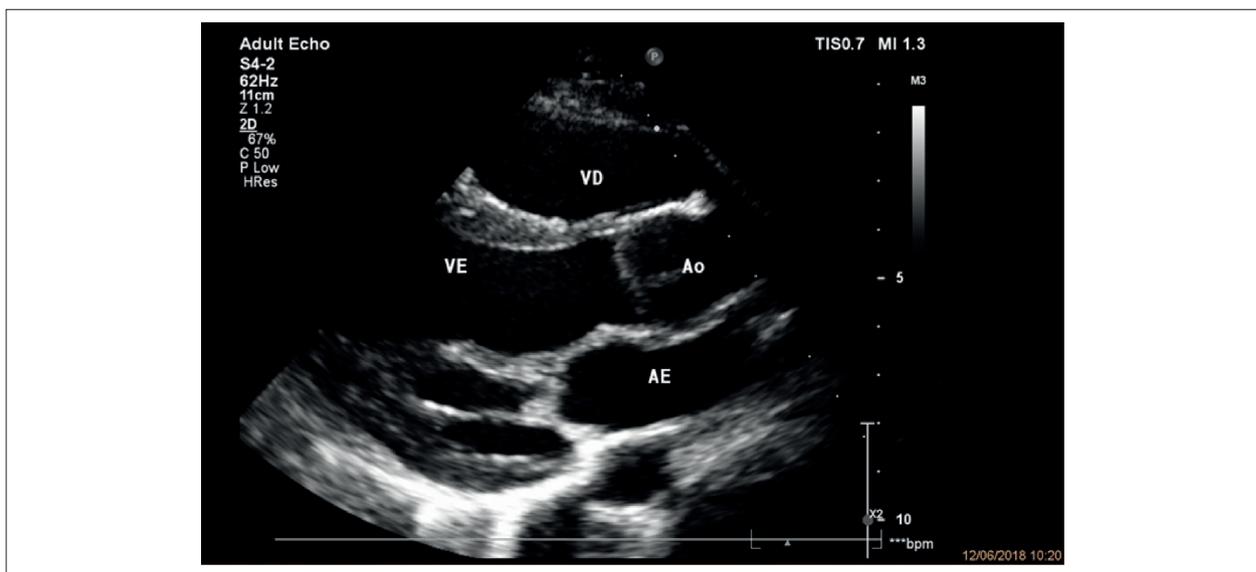


Figura 1 – Janela paraesternal longitudinal evidenciando espessamento valvar mitral e discreto prolapso valvar aórtico. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; Ao: aorta; AE: átrio esquerdo.

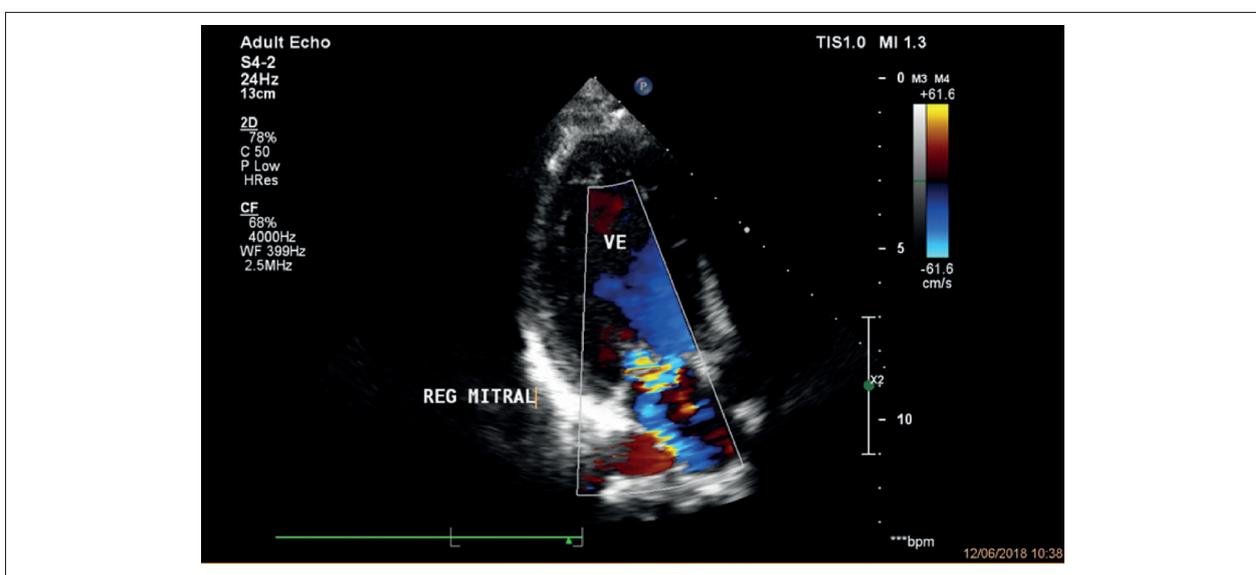


Figura 2 – Janela apical longitudinal evidenciando insuficiência valvar mitral com jato algo excêntrico graduado como leve a moderado.

de vias aéreas superiores e inferiores, surdez e cardiopatia. A MPS II está associada a uma grande heterogeneidade clínica e costuma ser classificada de acordo com a presença de atraso de desenvolvimento e/ou retardo mental, em formas neuropática ou não neuropática.^{5,7}

A MPS VI (ou síndrome de Maroteaux-Lamy) é uma transcrição autossômica recessiva rara, com incidência de 0,05 a 0,43 em 100 mil nascidos vivos. É causada pela atividade deficiente da arilsulfatase B (N-acetilgalactosamina-4-sulfatase) resultando em acumulação intra e extracelular de GAG, principalmente sulfato de dermatan.³

As manifestações clínicas da MPS VI e sua gravidade são variáveis, mas geralmente incluem dismorfismo facial, baixa estatura, hepatoesplenomegalia, disostose múltipla, rigidez articular, turvação da córnea e estenose craniocervical. No entanto, independentemente da taxa de progressão, todos os pacientes desenvolvem uma série de manifestações debilitantes e, muitas vezes, ameaçadoras à vida. Há uma pequena amostra de estudos e relatos de casos disponíveis descrevendo as manifestações cardíacas desta doença, mas quase todos notam envolvimento cardiovascular substancial e progressivo,



Vídeo 1 – Janela paraesternal eixo curto evidenciando espessamento valvar mitral. Acesse o vídeo aqui:
http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2019/v32_2/video_v32_2_achados_portugues.asp

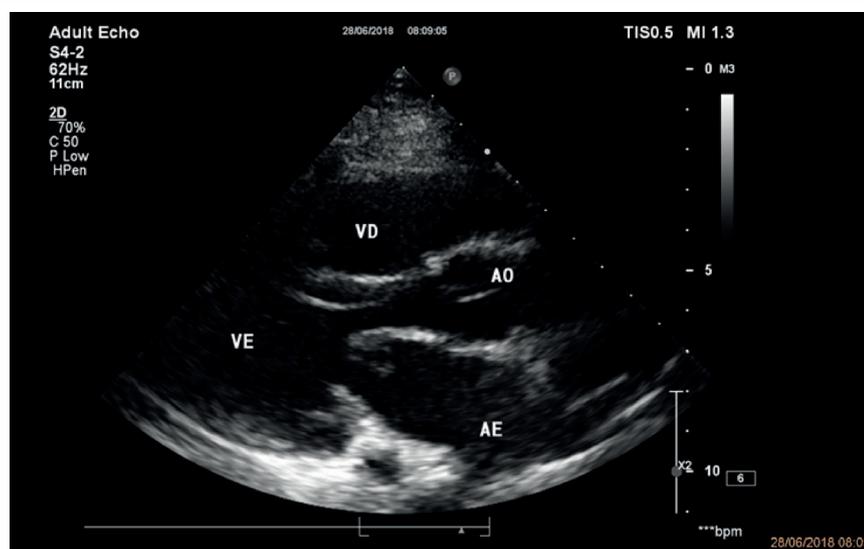


Figura 3 – Janela paraesternal longitudinal evidenciando valva mitral com espessamento principalmente da ponta das cúspides. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; Ao: aorta; AE: átrio esquerdo.

com acometimento valvar e hipertrofia ventricular.³ A doença cardiorrespiratória tende a progredir com a idade e é a causa mais comum de morte.³

Independentemente do fenótipo, todas as formas de MPS estão associadas à morbidade e à mortalidade precoces.

Quanto ao diagnóstico, a ecocardiografia bidimensional transtorácica é o método de imagem de escolha utilizada para avaliar a anatomia e a função cardíaca em pacientes com MPS. A Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computadorizada (TC) são técnicas avançadas, porém não utilizadas rotineiramente.¹

A patologia valvar cardíaca progressiva é a manifestação cardíaca mais proeminente e uniforme (60 e 90%) dos pacientes com MPS. O espessamento valvular cardíaco com disfunção associada foi relatado em mais de 80% dos pacientes com MPS I (incluindo fenótipos de evolução lenta), 57% dos pacientes com MPS II e em todos os indivíduos com MPS VI, exceto para os mais lentamente progressivos.¹

A maioria dos estudos relatou que a regurgitação valvar é mais comum do que a estenose, e a valva mitral é mais comumente afetada do que a valva aórtica. Em geral, as válvulas mitral e aórtica são mais gravemente afetadas do que as demais.

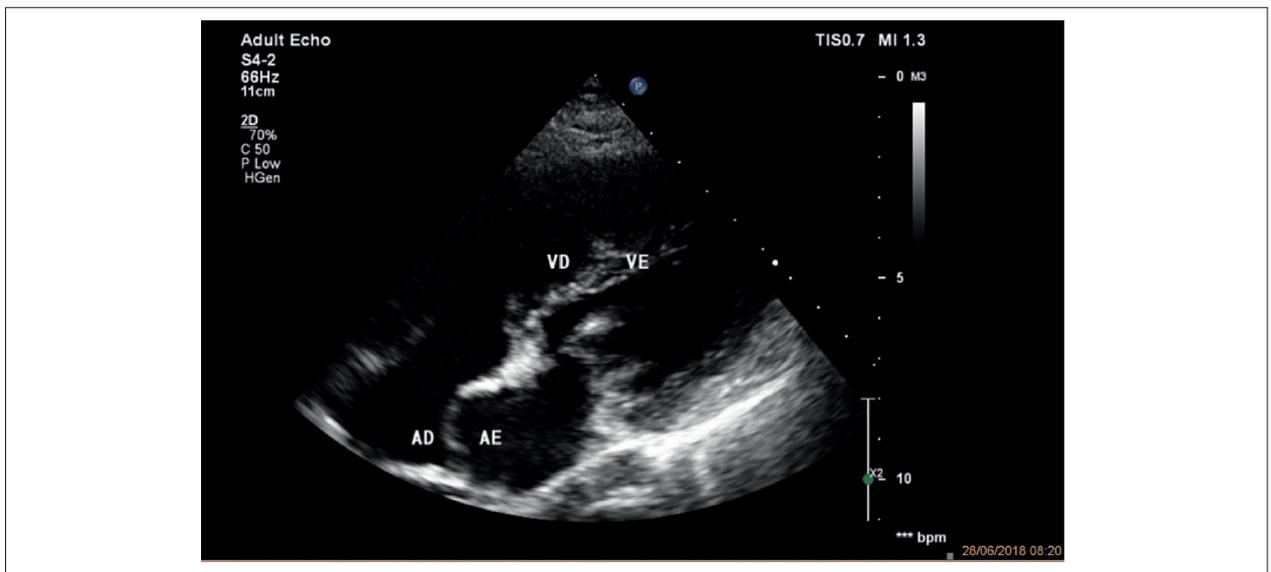
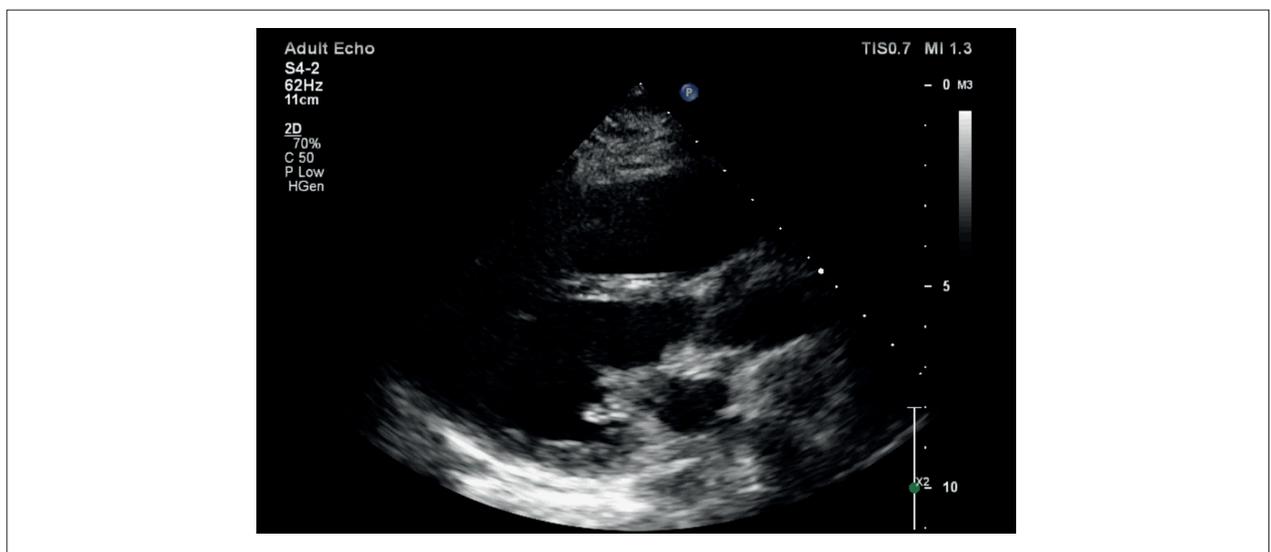


Figura 4 – Janela apical 4 câmaras modificada, evidenciando o significativo acometimento mitral com espessamento e acometimento subvalvar, além de desvio do septo interatrial para a direita. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; Ao: aorta; AE: átrio esquerdo.



Vídeo 2 – Janela paraesternal longitudinal evidenciando importante espessamento valvar mitral, com restrição de sua abertura. Acesse o vídeo aqui: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2019/v32_2/video_v32_2_achados_portugues.asp

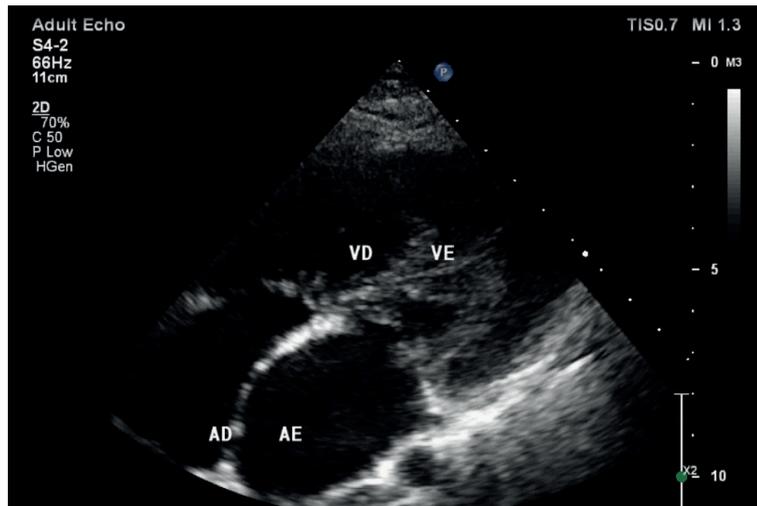
As cúspides da válvula mitral são marcadamente espessadas e semelhantes à cartilagem, com bordas particularmente espessas. O aparelho subvalvar da válvula mitral pode apresentar cordas tendíneas encurtadas e músculos papilares espessos, resultando em folhetos dismórficos e pouco móveis.¹

Além disso, concomitante ao acometimento valvar, a Hipertensão Pulmonar (HP) é uma importante causa de morbimortalidade nesses pacientes, principalmente na infância.^{6,8} Por este motivo, é necessário atentar à sua detecção e aos tratamentos precoces nessa população.⁶

Os fatores implicados na gênese da hipertensão pulmonar

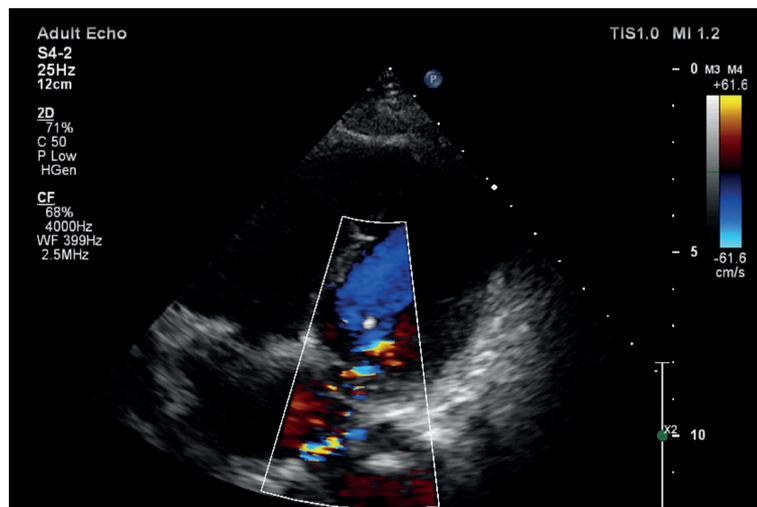
são frequentes em pacientes com MPS: lesões da valva cardíaca esquerda, depósitos de GAG nos leitos vasculares pulmonar e sistêmico e no tecido linfático, deformidades torácicas, infecções de vias aéreas superiores e inferiores frequentes, e apneia obstrutiva.⁶

O acúmulo de GAG no tecido linfático proporciona espessamento da gengiva, tonsilas e adenoide, ocasionando obstrução das vias aéreas. Essa obstrução progressiva pode resultar em apneia do sono, cursando com hipoxemia grave. Há, ainda, um grupo de propensos a apneia central, devido à compressão medular alta por



Vídeo 3 – Janela apical 4 câmaras modificada evidenciando espessamento valvar mitral.

Acesse o vídeo aqui: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2019/v32_2/video_v32_2_achados_portugues.asp



Vídeo 4 – Janela apical 4 câmaras modificada evidenciando a dupla lesão mitral.

Acesse o vídeo aqui: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/2019/v32_2/video_v32_2_achados_portugues.asp

instabilidade atlanto-axial e displasia odontoide. A hipoxemia crônica por obstrução das vias aéreas e doença pulmonar pode levar à hipertensão pulmonar, que, por sua vez, pode exacerbar a insuficiência cardíaca direita causada pela patologia mitral.⁸

O tratamento da MPS é feito com reposição enzimática, que pode ser utilizada nas MPS I, II, IV e VI.⁴ Esta terapia consiste na infusão de enzima recombinante para substituir a atividade ausente ou deficiente da enzima envolvida.^{1,3}

O transplante de células-tronco hematopoiéticas também pode ser realizado. Ambas as terapias podem alterar a progressão global da doença com a regressão da hipertrofia ventricular e a manutenção da função ventricular. A doença valvar cardíaca geralmente não responde ou, na melhor das hipóteses, é estabilizada, embora a TRE nos primeiros meses de vida possa impedir o envolvimento valvular ou prevenir danos cardíacos graves, fato que enfatiza a importância do diagnóstico e tratamento precoces na MPS.^{1,9,10}

Contribuição dos autores

Obtenção de dados: Carneiro SS, Vescovi EG, Costa PV;
Análise e interpretação dos dados: Carneiro SS, Costa PV;
Redação do manuscrito: Carneiro SS; Revisão crítica do

manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Carneiro SS, Vescovi EG, Costa PV.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

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. Sweet ME, Mestroni. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mestroni%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29525649 L, Taylor MRG. Genetic Infiltrative Cardiomyopathies. *Heart Fail Clin.* 2018;14(2):215-24.
3. Kampmann C, Lampe C, Whybra-Trümpfer C, Wiethoff CM, Mengel E, Arash L, et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):269-76.
4. Andrade MFA, Guimarães ICB, Acosta AX, Leão EKEA, Moreira MIG, Mendes CMC. Left ventricular assessment in patients with mucopolysaccharidosis using conventional echocardiography and myocardial deformation by two-dimensional speckle-tracking method. *J Pediatr (Rio J).* 2018. pii: S0021-7557(17)31009-4.
5. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child.* 1995 Mar;72(3):263-7.
6. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young.* 2010 Jun;20(3):254-61.
7. Pinto LLC, Schwartz IVD, Puga ACS, Vieira TA, Munoz MV, Giugliani R. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(4):273-8.
8. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore).* 1988;67(4):209-19.
9. Quaio CR, Grinberg H, Vieira ML, Paula AC, Leal GN, Gomy I, et al. Report of a Large Brazilian Family With a Very Attenuated Form of Hunter Syndrome (MPS II). *JIMD Rep.* 2012;4:125-8.
10. Leal GN, de Paula AC, Morhy SS, Andrade JL, Kim CA. Advantages of early replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VI: echocardiographic follow-up of siblings. *Cardiol Young.* 2014;24(2):229-35.