

## Mucopolissacaridoses IV e VI: Aspectos ao Ecocardiograma Bidimensional com *Strain* pelo *Speckle Tracking* em uma Série de Casos

### *Mucopolysaccharidoses IV and VI: Aspects in Two-dimensional Speckle-tracking Strain Echocardiogram Imaging in a Case Series*

João Vitor Tiveron Teodoro<sup>1</sup>, Lavínia Ayumi Borges Ribeiro<sup>1</sup>, José Marques Ferreira Neto<sup>1</sup>, Vinícius Marques Ferreira<sup>1</sup>, Carlos Henrique Paiva Grangeiro<sup>1,2</sup>, Adriana de Nazaré Miziara Oliveira<sup>1</sup>

Universidade Federal do Triângulo Mineiro,<sup>1</sup> Uberaba, MG; Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará,<sup>2</sup> Fortaleza, CE, Brasil.

### Introdução

As Mucopolissacaridoses (MPSs) pertencem ao grupo das doenças de depósito lisossômico associadas à deficiência parcial ou total de 11 diferentes hidrolases lisossômicas responsáveis pela degradação dos Glicosaminoglicanos (GAGs).<sup>1</sup> O acúmulo desses GAGs pode comprometer as válvulas, o miocárdio e os vasos coronários. As formas que acumulam sulfato de dermatan (MPS I, II, VI e VII) estão associadas com espessamento valvar (E>D). Além disso, as MPSs são consideradas uma das causas mais comuns de espessamento do anel mitral na infância. O comprometimento cardíaco ainda inclui hipertrofia, encurtamento das cordas tendíneas e espessamento dos músculos papilares.<sup>2</sup> O ecocardiograma é uma técnica essencial para avaliação do comprometimento cardíaco nas MPSs.<sup>3</sup> O estudo da deformação miocárdica (*strain*) pelo *Speckle-Tracking* Bidimensional (2D-STE) confere avaliação mais sensível da deformação da fibra miocárdica, revelando acometimento do miocárdio precoce e subclínico, independentemente de alterações da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE).<sup>3,4</sup>

Esta série de casos revisa aspectos ecográficos relevantes do acometimento cardíaco, complementados pela técnica do 2D-STE em três pacientes com MPS em seguimento ambulatorial e em uso de Terapia de Reposição Enzimática (TRE).

### Relatos dos casos

#### Paciente 1

Paciente do sexo feminino, 25 anos, diagnóstico bioquímico de síndrome de Morquio (MPS IVA), aos 5 anos de idade, por baixa estatura e dismorfias craniofaciais. Os pais eram consanguíneos. A antropometria registrou: estatura de 111,5 cm; peso de 23,6 kg; índice de massa corporal de 18,6 kg/m<sup>2</sup>; frouxidão articular generalizada; deformidade em valgo dos joelhos; opacidade corneana; nistagmo horizontal; hipoestesia

### Palavras-chave

Mucopolissacaridose IV; Mucopolissacaridose VI; Ecocardiografia; Ecocardiografia Doppler; Doenças raras.

#### Correspondência: João Vitor Tiveron Teodoro •

Serviço de Métodos Gráficos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Av. Frei Paulino, S/N, Bairro Abadia, 38025-180. MG, Brasil. E-mail: jvitoriveron@gmail.com

Artigo recebido em 29/10/2020; revisado em 14/12/2020; aceito em 20/1/2021

DOI: 10.47593/2675-312X/20213402eabc159

tátil e dolorosa em luva e sopro sistólico suave em mesocárdio. O Ecocardiograma Transtorácico (ETT) revelou valva mitral espessada e prolapso da cúspide posterior competente. Havia aumento atrial esquerdo, sinais de disfunção diastólica com aumento das pressões de enchimento (grau II) e espessamento valvar aórtico sem disfunção. Pequena Comunicação Interatrial (CIA) era observada no terço médio do septo. 2D-STE mostrou encurtamento reduzido na parede anterior e *Strain Global Longitudinal* (SGL) normal. Recebia 2mg/kg de elosulfase alfa (Vimizim®) semanalmente há 6 anos. (Figura 1)

#### Paciente 2

Paciente do sexo feminino, 16 anos, diagnóstico bioquímico de síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI) aos 7 anos de idade por dismorfias craniofaciais. A antropometria registrou: estatura de 110cm; peso de 27,4 kg; índice de massa corporal de 22,6 kg/m<sup>2</sup>; macrocefalia; fâcies infiltrada; exoftalmia; hipertrofia gengival e restrição articular. O ETT revelou aumento atrial esquerdo, refluxo mitral discreto, estenose mitral (área valvar: 1,18 cm<sup>2</sup>), valva tricúspide espessada, valva aórtica espessada com insuficiência discreta, Ventrículo Esquerdo (VE) com remodelamento concêntrico (espessura relativa de 0,6; massa de 83 g/m<sup>2</sup>). (Figura 2) O 2D-STE demonstrou redução do encurtamento longitudinal da parede basal inferior e inferolateral e segmento médio anterior e anteroseptal, porém SGL normal. Recebia TRE com 1mg/kg de galsulfase (Naglazyme®) semanalmente há 8 anos.

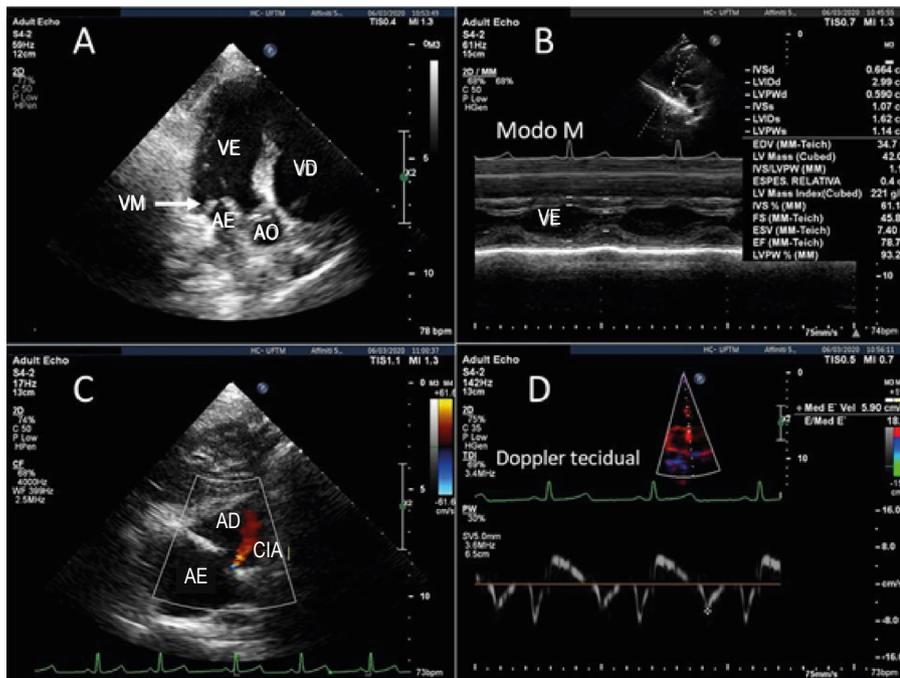
#### Paciente 3

Paciente do sexo masculino, 13 anos, diagnóstico bioquímico da síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI) aos 2 anos de idade por dismorfias craniofaciais. A antropometria registrou: estatura de 126 cm; peso de 26,6 kg; índice de massa corporal de 16,73 kg/m<sup>2</sup>; macrocefalia e rigidez articular. O ETT revelou valva mitral espessada, abertura reduzida, gradiente médio de 5 mmHg e máximo de 11 mmHg, área valvar estimada em 2,27 cm<sup>2</sup>, refluxo discreto (dupla lesão valvar mitral discreta), valva aórtica espessada sem disfunção. (Figura 3) O 2D-STE demonstrou redução do encurtamento longitudinal na parede anterior e SGL preservado. Recebia TRE com 1mg/kg de galsulfase (Naglazyme®) semanalmente há 11 anos.

Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo ecocardiografista. Foram feitos vídeos de boa qualidade em três janelas ecocardiográficas (quatro, três e duas câmaras). Os exames foram realizados com o equipamento Philips Affiniti 50. A análise do SGL por 2D-STE do VE foi realizada *off-line* por meio do software QLab. (Figura 4)

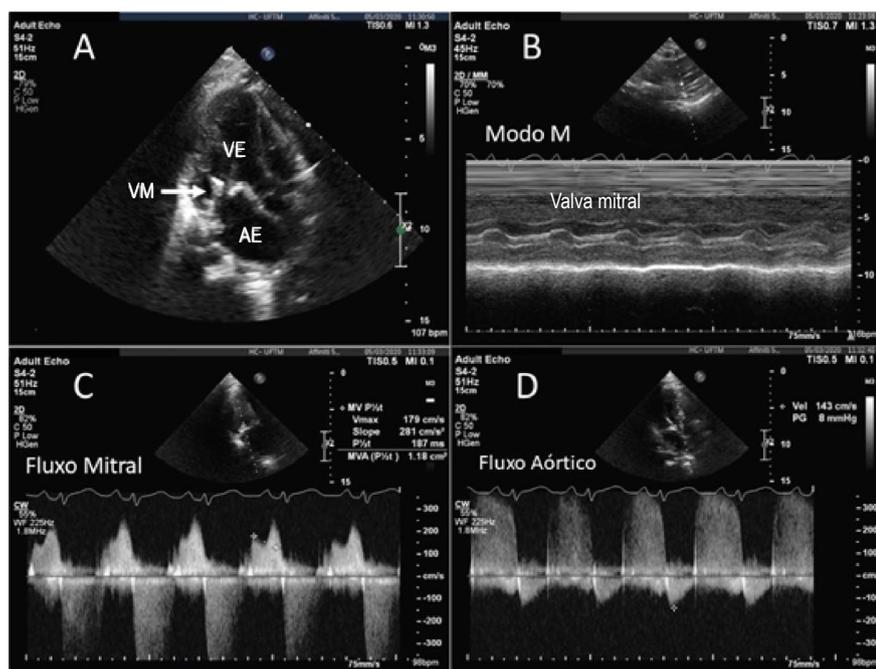


## Relato de Caso



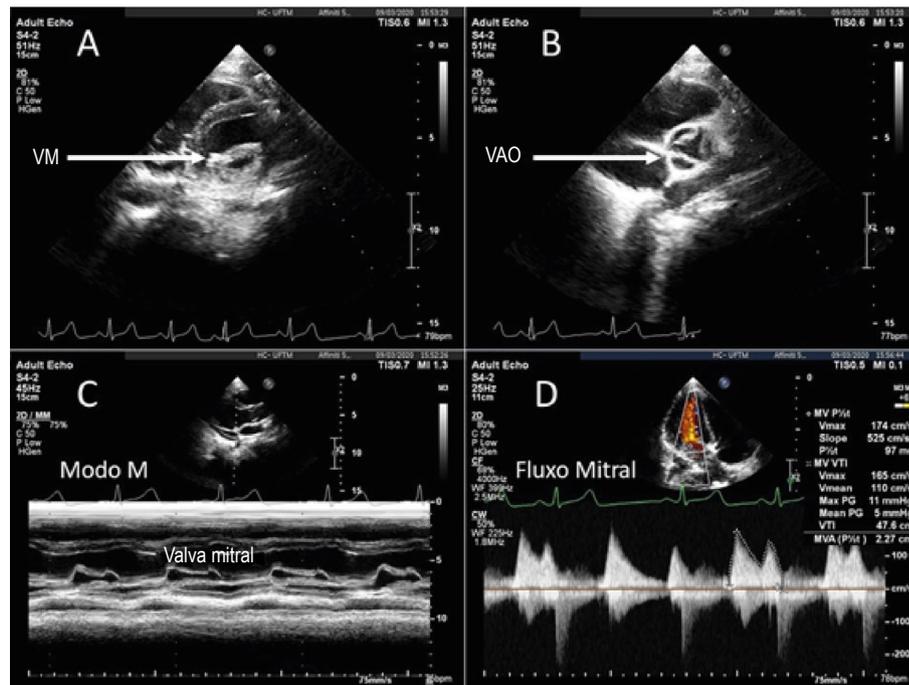
VM: valva mitral; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; AO: aorta; AD: átrio direito; CIA: comunicação interatrial.

**Figura 1** – Ecocardiograma da paciente 1. (A) Apical de cinco câmaras mostra espessamento valvar mitral e aórtico. (B) Modo M demonstra função sistólica preservada do ventrículo esquerdo. (C) Comunicação interatrial sem repercussão. (D) Doppler tecidual mostra aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo com onda E' reduzida.



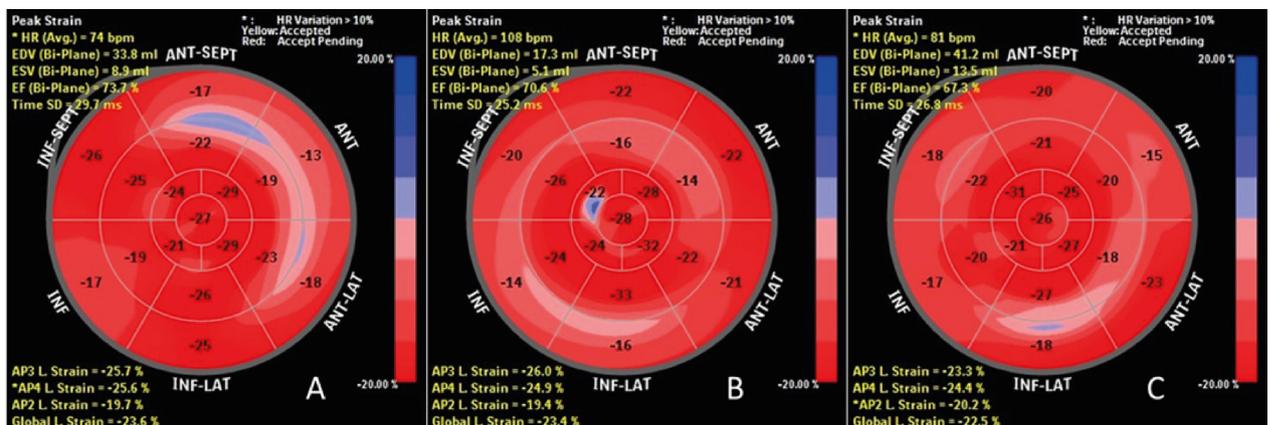
VM: valva Mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo.

**Figura 2** – Ecocardiograma da paciente 2. (A) Apical de três câmaras mostra valva mitral espessada. (B) Modo M demonstra abertura reduzida valvar mitral. (C) Doppler contínuo mostra estenose valvar mitral e refluxo. (D) Doppler contínuo com insuficiência aórtica.



VAO: valva aórtica; VM: valva mitral.

**Figura 3** – Ecocardiograma do paciente 3. (A) Paraesternal transverso mostra espessamento e abertura valvar mitral reduzida. (B) Paraesternal transverso dos vasos da base mostra valva aórtica espessada. (C) Modo M apresenta espessamento e abertura reduzida da valvar mitral. (D) Doppler contínuo demonstra insuficiência valvar mitral e elevação do gradiente médio.



**Figura 4** – Strain longitudinal 2D-STE, bullseye. (A) Paciente 1: encurtamento reduzido na parede anterior, sem repercussão sobre strain global longitudinal. (B) Paciente 2: redução do encurtamento longitudinal basal inferior e inferolateral; segmento médio anterior e anterosséptal, sem repercussão sobre strain global longitudinal. (C) Paciente 3: redução do strain na parede anterior e inferior, sem repercussão sobre strain global longitudinal.

## Discussão

A taxa de incidência mundial das MPSs é de 1 para cada 25 mil nascidos vivos,<sup>3</sup> configurando uma doença rara. Em se tratando de prevalência específica, a MPS IV, ou síndrome de Morquio, corresponde a um número entre 0,15 a 1,3 a cada 100 mil habitantes, enquanto a MPS VI, ou síndrome de Marateaux-Lamy, é mais rara, embora, no Brasil, represente em torno de 20% de todos os casos de MPSs.<sup>5</sup>

O acometimento cardíaco nas MPSs é progressivo e uma das principais causas de morbimortalidade precoce. As principais causas de eventos fatais são a insuficiência cardíaca, as arritmias graves levando à morte súbita e a oclusão coronariana.<sup>4</sup> A técnica 2D-STE tem ganhado importância para pacientes com MPS devido à possibilidade de detecção precoce do comprometimento cardíaco e de acompanhamento mais preciso desses casos.<sup>3</sup>

Os achados ecocardiográficos mais comuns nos pacientes em questão foram espessamento valvar mitral e aórtico com diferentes graus de disfunção valvar. Essa característica foi relatada em outros estudos, aparecendo em todos os pacientes com MPS VI, exceto para os mais lentamente progressivos,<sup>6</sup> e em quase metade dos pacientes com MPS IV.<sup>4</sup>

Observou-se comprometimento do VE na paciente 1, que apresentou sinais de disfunção diastólica grau II, e na paciente 2, que demonstrou aumento discreto da espessura miocárdica, o que pode estar relacionado a aumento da massa ventricular e/ou redução da complacência por depósitos intra e intercelulares. Após cerca de 1 ano com a TRE (se iniciada em tempo hábil), há relatos de regressão da hipertrofia.<sup>3</sup>

Os pacientes deste relato não demonstraram significativa alteração no SGL do VE, o que reflete a deformação sobretudo das fibras subendocárdicas,<sup>7</sup> sendo os valores globais obtidos normais para suas faixas etárias.<sup>3,7</sup> Contudo, há relatos de alteração no *strain global* circunferencial e radial de pacientes com MPSs, envolvendo, respectivamente, as fibras da camada média e subepicárdicas.<sup>7</sup> Na doença de Fabry, outra doença multissistêmica de depósito, há relatos de alteração da deformação miocárdica em todas as três direções avaliadas pelo 2D-STE, isto é, longitudinal, circunferencial e radial.<sup>7</sup> Nos pacientes deste relato, foram observadas, ainda, alterações regionais, lembrando um padrão heterogêneo, com mais frequência nos segmentos da parede anterior e basal inferolateral. Embora esta série de casos conte com um pequeno número de pacientes, o que não permite maiores inferências estatísticas, por se tratarem de doenças raras, considera-se o dado interessante para observações futuras.

Embora a aplicação do 2D-STE na prática clínica ainda não

seja universal, diversos estudos têm sido feitos para estabelecer sua acurácia e confiabilidade. Um aspecto que interfere em seu potencial uso de rotina é a possibilidade de variabilidade do SGL, que, embora apresente boa reprodutibilidade intra e interobservador e pequena curva de aprendizado, ele apresenta fatores que podem limitar a acurácia dos achados, como a variabilidade entre equipamentos distintos, que pode chegar a  $\pm 5\%$ , e a qualidade da imagem.<sup>8</sup>

A técnica 2D-STE é uma ferramenta útil e importante na detecção precoce de afecções do miocárdio, particularmente em pacientes com doenças de depósito, que se beneficiam de diagnóstico e introdução precoces do tratamento específico, além do uso de intervenções terapêuticas, no sentido de cardioproteção. Entretanto, mais estudos se fazem necessários nos aspectos prognósticos e de controle evolutivo do uso do método.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira ANMO e Grangeiro CHP; Obtenção de dados: Teodoro JVTT, Ribeiro LAB, Oliveira ANMO e Grangeiro CHP; Análise e interpretação dos dados: Teodoro JVTT, Ribeiro LAB, Ferreira Neto JM, Ferreira VM, Oliveira ANMO e Grangeiro CHP; Redação do manuscrito: Teodoro JVTT, Ribeiro LAB, Ferreira Neto JM, Ferreira VM, Oliveira ANMO e Grangeiro CHP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Teodoro JVTT, Ribeiro LAB, Ferreira Neto JM, Ferreira VM, Oliveira ANMO e Grangeiro CHP.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

### Referências

1. Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res.* 2020;9(1):1-9. doi: 10.5582/irdr.2020.01011
2. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol.* 2019;39:12-24. doi: 10.1016/j.carpath.2018.11.002
3. 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).* 2019;95(4):475-81. doi: 10.1016/j.jpmed.2018.05.006
4. 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 Inher Metab Dis.* 2011;34(6):1183-97. doi: 10.1007/s10545-011-9359-8
5. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227-40. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016
6. Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):122. doi: 10.1186/s13052-018-0560-3
7. Borgia F, Pezzullo E, Lomoriello VS, Sorrentino R, Lo Iudice F, Cocozza S, et al. Myocardial deformation in pediatric patients with mucopolysaccharidoses: A two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography.* 2017;34(2):240-9.
8. Mirea O, Corici OM, Berceanu M, Donoiu I, Militaru C, Istratoaie O. Variability of longitudinal strain measurements: levelling the playing field. *Acta Cardiologica.* 2019;74(3):188-97.