



A ECOCARDIOGRAFIA COMO INSTRUMENTO DE ACOMPANHAMENTO EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE

Guilherme Lima Costa¹; Ellen Tatiana Santos de Andrade²; Nayanne Leal do Monte³; Ezymar Gomes Cayana⁴

Universidade Federal de Campina Grande. Email: guilhermelimacosta@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) consistem em um grupo de doenças dos erros inatos do metabolismo, compostas por seis subtipos, os quais possuem distúrbios nas sínteses de enzimas específicas em cada um desses subtipos, causando um acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) nos lisossomos teciduais (ossos, cartilagens, pulmões, etc)⁵, que seriam metabolizados nas pessoas com níveis normais dessas enzimas e terminam elevando os níveis urinários dos GAGs, sendo a quantificação da excreção urinária uma medida útil não só no diagnóstico, mas no seguimento da eficácia da Terapia de Reposição Enzimática (TRE). No quadro abaixo, estão classificados os tipos de MPS, de acordo com a deficiência enzimática:

Grupo Alfanumérico	Epônimo	Deficiência Enzimática
Variante severa do tipo I	Síndrome de Hurler	a-iduronidase
Variante atenuada do tipo I	Síndrome de Hurler-Scheie	a-iduronidase
Variante atenuada do tipo I	Síndrome de Scheie	a-iduronidase
Variante severa do tipo II	Síndrome de Hunter, tipo A	Iduronate sulfatase
Variante atenuada do tipo II	Síndrome de Hunter, tipo B	Iduronate sulfatase
Tipo IIIA	Síndrome de Sanfilippo, tipo A	Heparan N sulfatase
Tipo IIIB	Síndrome de Sanfilippo, tipo B	a-N-acetyl-glucosaminidase
Tipo IIIC	Síndrome de Sanfilippo, tipo C	Acetyl CoA:a-glucosaminide acetyltransferase
Tipo IIID	Síndrome de Sanfilippo, tipo D	N-acetylglucosamine 6-sulfatase
Tipo IVA	Síndrome de Morquio, tipo A	Galactose-6 sulfatase
Tipo IVB	Síndrome de Morquio, tipo B	b-galactosidase
Tipo VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy	N-acetylgalactosamine 4-sulfatase
Tipo VII	Síndrome de Sly	b-glucuronidase
Tipo IX		hyaluronidase

Quadro 1 – Adaptado de Muenzer J, J.Pediatr 2004, 144, S27-S34⁷



Apesar de normal ao nascimento, o acúmulo de GAGs leva a fenótipo anormal e alterações progressivas¹. O comprometimento cardiovascular dos pacientes com MPS é variável, e inclui disfunções das valvas mitral e aórtica, cursando com estenose, regurgitação ou ambas; além de hipertrofia ventricular esquerda². Vale ressaltar que pelo caráter progressivo das anormalidades, o sistema cardiovascular contribui significativamente para a morbidade e mortalidade dos pacientes, sendo a hipertensão pulmonar a principal causa de morte nas crianças e, nos adultos, a disfunção sistólica ventricular⁶.

Nesse sentido, a avaliação cardiológica através da ecocardiografia se mostra importante não só na ocasião do diagnóstico, mas também para o acompanhamento das alterações cardíacas nos pacientes com MPS, e, sobretudo para o seguimento durante a TRE, aplicável a alguns subtipos.

METODOLOGIA

Foi realizada, para esta revisão literária, busca ativa utilizando como base de pesquisa a Biblioteca Virtual em Saúde. Os descritores da pesquisa foram “mucopolysaccharidosis” e “echocardiography”, e, como filtros, apenas os textos disponíveis online, com limite para “Humanos” e com idioma “Inglês” ou “Português”, sendo obtidos vinte e oito resultados, sendo seus resumos selecionados para a leitura. Foram selecionados, então, sete artigos destes, excluídos aqueles com títulos repetidos, aqueles cujo tema principal fugia do propósito desta revisão e aqueles cuja data de publicação antecedia o ano de 2003, já que este não fora utilizado previamente como filtro de pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos estudos analisados, a ecocardiografia vem sendo utilizada não só no momento do diagnóstico, quando é possível ver o dano causado pelo acúmulo dos GAGs, mas também no seguimento desses pacientes ao longo da TRE, podendo-se analisar algumas das anormalidades cardíacas nesses grupos de pacientes, como a hipertrofia ventricular e o progressivo espessamento das valvas mitral e aórtica, resultando em disfunções, como já supracitado: estenose, regurgitação ou ambas.. Em dois estudos utilizando a ecocardiografia no seguimento destes pacientes^{2,3}, foi visto que o acometimento da valva mitral foi a anormalidade encontrada mais comum e também a mais preocupante, já que não regrediu com a TRE a longo prazo, tendo um dos estudos acompanhado os pacientes por mais de quatro anos. Outro ponto sobre a não regressão do acometimento valvar pauta a idade de início da reposição enzimática, relacionando diretamente aos



anos de acúmulo de GAGs no coração, sugerindo que a reversão de anormalidades como o acometimento valvar possa ocorrer a depender da idade de início da TRE, já que um dos estudos a idade mínima da amostra foi de seis anos², enquanto de outro foi de 0,9 meses³. Outro benefício da TRE iniciada precocemente foi a regurgitação aórtica diminuída estatisticamente e fisiologicamente naqueles que iniciaram a terapia antes dos 12 anos de idade, ao contrário dos que iniciaram após essa idade, cuja redução se deu apenas estatisticamente, sem repercussões clínicas². Em um estudo brasileiro com pacientes sem o tratamento adequado⁸, apesar de 90% possuírem fração de ejeção normal ao ecocardiograma durante o ano de acompanhamento da pesquisa, relacionando que a piora ecocardiográfica não necessariamente é também clínica, cerca de 70% tinha algum tipo de valvopatia (aórtica e/ou mitral e/ou tricúspide). Quanto à hipertrofia do ventrículo esquerdo, outro acometimento comum, o número de pacientes quadruplicou, reforçando o acometimento progressivo causado pelo acúmulo dos GAGs.

Sendo a principal causa de morte nas crianças, a hipertensão arterial pulmonar (HAP) verificada nesses pacientes tem origem multifatorial, como lesões valvares esquerdas, depósito de GAGs no leito vascular pulmonar, deformidades torácicas, pneumonias frequentes e apneia obstrutiva do sono, sendo essa última relacionada diretamente com a HAP, verificada em até 80% portadores dessa última durante estudo de polissonografia.⁶

CONCLUSÃO

Em vista das explanações apresentadas nesta revisão, é possível caracterizar a ecocardiografia como exame indispensável no manejo do paciente portador de mucopolissacaridose, devendo ser realizado no mínimo, anualmente, devido ao caráter progressivo, e incluindo outros exames complementares, como a quantificação da excreção urinária dos GAGs, associada diretamente com a aceleração das manifestações clínicas². É necessário mais estudos a longo-prazo acerca da progressão natural da doença e do benefício da TRE quando iniciada precocemente, já que muitas das alterações parecem irreversíveis devido ao acúmulo de GAGs durante anos, sendo, então, peça fundamental e modificadora do curso natural da doença, sendo vista não só ajudar nas manifestações cardíacas, como também nas oftalmológicas e respiratórias.⁴

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORGES, Maria F. et al. Mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy): avaliação endócrina de três casos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 47, n. 1, p. 87-94, 2003.



2. BRAUNLIN, E. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. *Journal of inherited metabolic disease*, v. 36, n. 2, p. 385-394, 2013.
3. FESSLOVÁ, Vlasta et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiology in the Young*, v. 19, n. 02, p. 170-178, 2009.
4. GABRIELLI, Orazio et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC medical genetics*, v. 17, n. 1, p. 19, 2016.
5. HARMATZ, Paul et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Molecular genetics and metabolism*, v. 109, n. 1, p. 54-61, 2013.
6. LEAL, Gabriela N. et al. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiology in the Young*, v. 20, n. 03, p. 254-261, 2010.
7. MUENZER, Joseph. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *The Journal of pediatrics*, v. 144, n. 5, p. S27-S34, 2004.
8. PINTO, Louise Lapagesse Carmargo et al. Avaliação prospectiva de 11 pacientes brasileiros com mucopolissacaridose II. *J. Pediatr*, v. 82, n. 4, p. 273-8, 2006.