

Cardiomiopatia Dilatada em Lactente como Apresentação Inicial de Mucopolissacaridose

Dilated Cardiomyopathy as Initial Presentation of Mucopolysaccharidosis in Infant

Ludimila dos Anjos Teixeira Romão¹, Fátima Derlene da Rocha Araújo¹, Camila Magalhães Silva¹, Rodrigo Rezende Arantes¹, Zilda Maria Alves Meira¹

¹Hospital das Clínicas, Departamento de Cardiologia pediátrica e Genética Médica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Introdução

As mucopolissacaridoses são doenças genéticas raras causadas por deficiência de enzimas lisossômicas que atuam no catabolismo dos glicosaminoglicanos, polímeros da matriz extracelular do tecido conjuntivo. O acúmulo progressivo dos glicosaminoglicanos ocorre nos tecidos das vias aéreas, mucosas, pulmões, ossos, articulações, coração, fígado, olhos e ouvidos, sistema nervoso central e periférico. A multiplicidade de órgãos acometidos caracteriza manifestação multissistêmica com amplo espectro de gravidade e apresentação clínica. O fenótipo mais grave é a síndrome de Hurler (mucopolissacaridose tipo I), com incidência de 0,61 a 1,30 por 100 mil nascidos vivos.¹

O coração é afetado em mais de 50% dos casos de mucopolissacaridose² podendo haver tanto acometimento valvar como de miocárdio, além de possível associação com hipertensão arterial sistêmica (HAS).³

O tratamento específico consiste na terapia de reposição enzimática (TRE). Tanto a TRE quanto o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) prolongam a vida e melhoram os sintomas da criança, principalmente se iniciadas precocemente.⁴⁻⁶

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, nascido com 3.360g, sem intercorrências perinatais. Aos 8 meses de idade, apresentou sudorese durante as mamadas, vômitos e irritabilidade. Foi avaliado em pronto atendimento e submetido à radiografia de tórax, que exibiu notável cardiomegalia (Figura 1B). Na história pregressa, havia relato de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, infecções respiratórias de repetição, obstrução respiratória alta, hidrocefalia com necessidade de implante de derivação ventrículo-peritoneal e hérnia inguinal bilateral recidivante. Os pais eram jovens e não consanguíneos, sendo primeiro filho do casal um neomorto sem causa definida.

Aos 9 meses, foi avaliado em serviço terciário de cardiologia

pediátrica, já em uso de captopril. Apresentava sinais e sintomas persistentes de insuficiência cardíaca (IC), além de déficit pondero-estatural (8.880g) com escore-Z de -2,44. O exame geral evidenciou diversos distúrbios como fácies infiltrada (Figura 1A), palato alto e estreito, hipertrofia gengival, nariz em sela, *pectus carinatum*, hérnias inguinais, hérnia umbilical, mancha mongólica de grande extensão, giba lombar, opacificação corneana difusa bilateral e mão em garra. Ao exame cardiovascular foi observado ritmo cardíaco regular, sem sopros, frequência cardíaca de 130bpm, saturação de oxigênio de 98%, pressão arterial sistólica de 120mmHg (p:99,93) e diastólica de 60mmHg (p:99,74), fígado palpável a 5cm do rebordo costal direito e baço não palpável.

A ecocardiografia (Figura 1C) exibiu aumento importante de ventrículo esquerdo (VE), com diâmetros diastólico de 42mm (escore-Z de +4,4) e sistólico de 34mm (escore-Z de +5,6), além de hipocontratilidade difusa, com fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) de 39% e 42% pelos métodos de Teichholz e Simpson, respectivamente, e *strain* global longitudinal (SGL) de 13,7%. A função sistólica do ventrículo direito estava levemente comprometida, sendo a excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) de 10mm (escore-Z de -2,84) e S' lateral do anel tricúspide de 6,0cm/s (escore-Z de -3,60). As valvas mitral e aórtica apresentavam leve espessamento dos folhetos sem disfunção associada.

O paciente foi submetido a tratamento farmacológico para IC e encaminhado para avaliação genética, que confirmou o diagnóstico de mucopolissacaridose tipo I. A dosagem de glicosaminoglicanos na urina foi de 880mcg/mg, sendo os valores de referência (VR) de 133 a 274mcg/mg. Eletroforese de glicosaminoglicanos evidenciou presença de dermatan e heparan sulfato. Dosagens de alfa-iduronidase (IDUA) tanto no plasma como nos leucócitos estavam reduzidas, com valores de 0,10nmol/h/mg proteína (VR de 6,6 a 34 nmol/h/mg proteína) e 0,11nmol/h/mg proteína (VR de 27 - 71nmol/h/mg proteína), respectivamente. A análise genético-molecular detectou a variante W402X/W402X em ambos os alelos do gene IDUA. A avaliação radiográfica evidenciou disostose multiplex, vértebras ovoides, arcos costais em formato de remo, convergência da região proximal dos metacarpos, acetábulo raso e íliacos pequenos, que são sinais compatíveis com mucopolissacaridose.

O eletrocardiograma revelou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 136bpm, eixo do complexo QRS em +60°, intervalo PR de 80ms, intervalo QT corrigido de 366ms, onda T invertida em D2 e D3, onda Q profunda em V6 e sinais de sobrecarga de VE.

A TRE foi instituída aos 11 meses de idade, com redução do volume hepático e ganho ponderal, bem como melhora

Palavras-chave

Mucopolissacaridose I; Criança; Cardiomiopatia dilatada.

Correspondência: Ludimila dos Anjos Teixeira Romão •

ludimilanjost@gmail.com

Artigo recebido em 22/9/2021; revisado em 25/3/2022; aceito em 13/4/2022

DOI: 10.47593/2675-312X/20223502eabc255



Relato de Caso

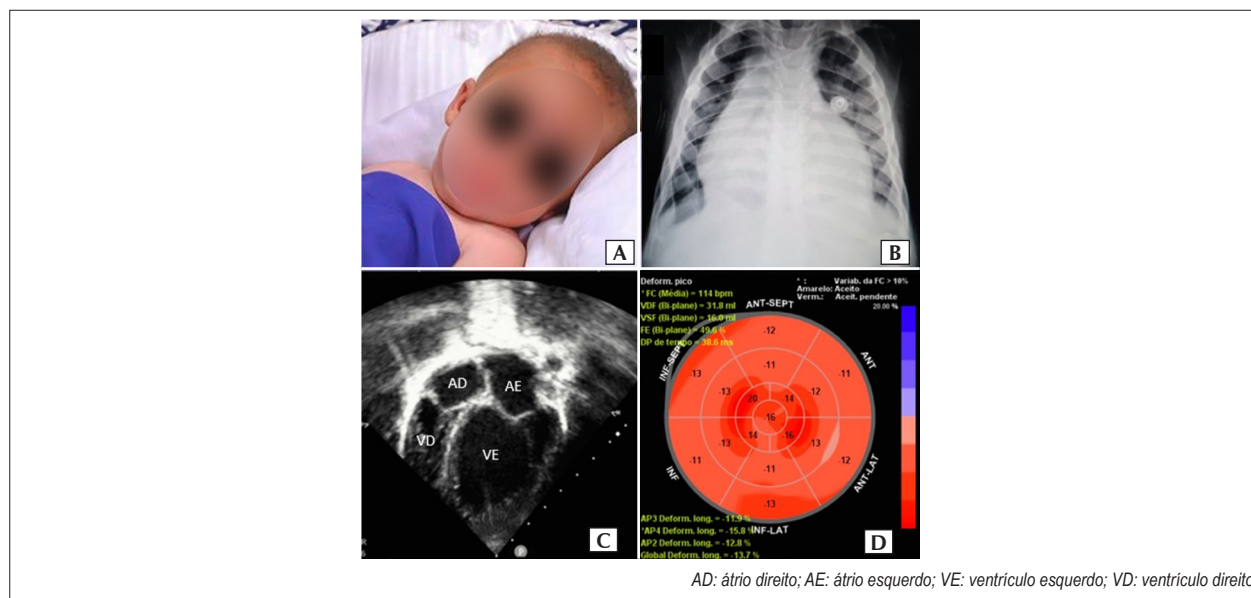


Figura 1 – Lactente com mucopolissacaridose tipo 1 e cardiomiopatia dilatada. Fácies infiltrada (A). Radiografia de tórax evidenciando cardiomegalia e congestão pulmonar (B). Imagens ecocardiográficas: aumento das câmaras esquerdas (C) e strain longitudinal global (D).

do estado geral, da obstrução respiratória alta e da aceitação das dietas. Aos 12 meses, foi indicado o TCTH, mas não houve consentimento familiar. Aos 16 meses de idade, o lactente apresentou intercorrência infecciosa respiratória, que resultou em descompensação aguda da IC refratária ao tratamento, culminando em óbito.

Discussão

A mucopolissacaridose é rara, porém associada a achados fenotípicos característicos, que devem despertar suspeição síndrômica. O olhar cuidadoso e pormenorizado, associado ao conhecimento da apresentação da doença, pode levar à suspeita do diagnóstico, que, uma vez confirmado, é passível de tratamento eficaz, com modificação da história natural da doença.^{5,7}

O paciente deste estudo possuía características fenotípicas de mucopolissacaridose, como face infiltrada, alterações do palato, hipertrofia gengival, nariz em sela, *pectus carinatum*, manchas mongólicas, giba lombar, restrição de mobilidade de joelhos e cotovelo, mãos em garra, opacidade corneana, hérnias inguinais e hérnia umbilical.

No sistema cardiovascular, ocorre depósitos dos glicosaminoglicanos em estruturas como endocárdio valvar, aparelho subvalvar, miocárdio, sistema de condução e vasos, especialmente nas coronárias.³ Essa condição pode ocasionar distúrbios de condução, hipertrofia miocárdica, disfunções valvares, doença coronariana e, ocasionalmente, HAS (Tabela 1).

Os achados ecocardiográficos mais comuns são alterações valvares mitral e aórtica.² Em geral, os folhetos são espessados, o aparato subvalvar mitral exibe cordas tendíneas encurtadas, e há espessamento dos músculos papilares, podendo associar-se a regurgitações ou estenoses valvares. Teodoro et al. relataram uma série de casos que reiterou os achados de alterações valvares na mucopolissacaridose.⁹ A disfunção miocárdica, por sua vez, não é

comum, mas os tipos I, II e VI correlacionam-se com envolvimento cardiovascular mais grave³ e de pior prognóstico. No caso relatado, as alterações valvares eram leves e sem repercussão, porém houve redução importante da FEVE e do SGL.

O sistema de condução pode apresentar anormalidade de amplo espectro, desde frequente achado de taquicardia sinusal até arritmias graves, com risco de morte súbita. No caso estudado, as alterações eletrocardiográficas foram atribuídas à dilatação das câmaras.

Mesmo com a deposição de glicosaminoglicanos no miocárdio, tão pronunciada como em outras doenças de depósito, a função ventricular está diminuída apenas em uma minoria dos pacientes. Davison et al. avaliaram 29 crianças com mucopolissacaridose tipo I, das quais cinco manifestaram cardiomiopatia dilatada na apresentação inicial da doença. De forma semelhante, Wiseman et al.⁴ estudaram um grupo de 44 crianças com mucopolissacaridose tipo I diagnosticada nos primeiros 4 meses de vida, sendo que apenas seis apresentavam cardiomiopatia dilatada grave, com FEVE entre 15 e 40%. Hirth et al.,⁵ por sua vez, também reafirmaram a raridade da IC como manifestação principal da mucopolissacaridose e detectaram várias mutações em seus pacientes, dentre elas a W402X/W402X, que foi identificada no caso relatado. Em todos, os pacientes recobraram a função ventricular após a TRE ou TCTH. Entretanto, o presente caso foi diagnosticado tardiamente e não houve tempo suficiente de tratamento para observar melhora na função ventricular, uma vez que ocorreu óbito por intercorrência infecciosa.

A presença de disfunção miocárdica de etiologia indefinida associada a características fenotípicas de mucopolissacaridose em lactentes deve alertar para a suspeita diagnóstica precoce da doença. A instauração dos tratamentos específicos e o manejo das diversas morbidades associadas impactam sobremaneira a qualidade de vida do paciente.

Relato de Caso

Tabela 1 – Achados clínicos, ecocardiográficos e eletrocardiográficos em lactentes com diagnóstico de mucopolissacaridose.

	Mais frequentes	Menos frequentes
História pessoal	Infecções respiratórias de repetição Défice pômoro-estatural Atraso de desenvolvimento neuropsiquicomotor	Síncope e pré-síncope Cansaço nas mamadas Intolerância ao exercício físico
Características clínicas	Fácies grosseira Macroglossia Anomalias ósseas (cifose toracolombar, restrição articular, camptodactilia dos dedos –mãos em garra – e síndrome do túnel do carpo) Hérnias inguinais e/ou umbilical Opacidades corneanas	Retinite Cegueira Manchas mongólicas extensas
Exame físico cardiovascular	Normal ou sopros cardíacos funcionais	Hipertensão arterial Sinais de insuficiência cardíaca (taquipneia, taquicardia, hepatomegalia e edema) Sopros cardíacos de insuficiência e/ou estenose de valvas mitral e/ou aórtica
Eletrocardiograma	Bloqueios atrioventriculares Taquicardia sinusal	Sinais de isquemia miocárdica (onda T invertida, alteração de segmento ST) Extrassístoles Taquicardia ventricular
Ecocardiograma	Folhetos valvares espessados, dismórficos e/ou pouco móveis Insuficiências valvares (mitral e aórtica) Aspecto de miocárdio infiltrado Endocárdio fibrótico e denso	Estenoses valvares (mitral e aórtica) Calcificação do aparelho subvalvar Cordoalhas encurtadas Músculos papilares espessos Disfunções ventriculares Dilatações das câmaras cardíacas Aneurisma apical do ventrículo esquerdo Discinesia de paredes ventriculares Fibroelastose endocárdica Dilatação da aorta ascendente Aumento de espessura de aorta Dilatação e espessamento de coronárias Coarctação da aorta

Contribuição dos autores

Concepção e desenho do relato: Romão LAT; obtenção de dados: Romão LAT, Arantes RR; redação do manuscrito: Romão LAT, Silva CM; análise e interpretação dos dados: Araújo FDR; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Araújo FDR, Meira ZMA.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

1.

Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:5. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-5>

2.

Park MK. Park Cardiologia Pediátrica. 6a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

3.

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 Nov 16;44(Suppl 2):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0560-3>

4.

Wiseman DH, Mercer J, Tylee K, Malaiya N, Bonney DK, Jones SA, et al. Management of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler's syndrome) presenting in infancy with severe dilated cardiomyopathy: a single institution's experience. J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):263-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9500-3>

5.

Hirth A, Berg A, Greve G. Successful treatment of severe heart failure in an infant with Hurler syndrome. J Inherit Metab Dis. 2007;30(5):820. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0613-z>

6.

Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). Pediatrics. 2007;120(1):e37-46. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2156>

7.

Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, Ponder KP, Roberts WC, Rosenfeld HM, Giugliani R. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. J Inherit Metab Dis. 2011;34(6):1183-97. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>

8.

Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. Ital J Pediatr. 2018;44(Suppl 2):133. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0550-5>

9.

Teodoro JVT, Ribeiro LA, Ferreira Neto JM, Ferreira VM, Grangeiro CH, Oliveira AN. Mucopolissacaridoses IV e VI: Aspectos ao Ecocardiograma Bidimensional com Strain pelo Speckle Tracking em uma Série de Casos. Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2021;34(2):eabc159

10.

Davison JE, Toledano M, Simmonds J, Cleary MA. Dilated cardiomyopathy at presentation of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome): Clinical characteristics and management outcome. Molecular Genetics and Metabolism. 2018;123(2):S37A.