



PRPG Pró-Reitoria de Pós-Graduação  
PIBIC/CNPq/UFCG-2009



## **ALTERAÇÕES CARDÍACAS EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSE VI**

**Iluska Almeida Carneiro Martins de Medeiros<sup>1</sup>, Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros<sup>2</sup>**

### **RESUMO**

A mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI) é uma doença de rara causada pela deficiência da enzima lisossômica arilsulfatase B com consequente acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) em vários tecidos, incluindo-se o cardiovascular. Com o objetivo de descrever as alterações cardiovasculares, uma das principais causas de óbito na MPSVI, seis pacientes (4 a 13 anos) foram avaliados através do exame físico, eletrocardiograma e ecocardiograma. Todos os pacientes, exceto a paciente com a menor idade (4 anos), apresentaram sopro cardíaco e alterações ecocardiográficas. Os 6/6 pacientes apresentaram no eletrocardiograma desvio do eixo cardíaco para direita associado à sobrecarga atrial esquerda (1/6) ou distúrbio de condução (1/6)

**Palavras-chave:** Insuficiência Valvar, Mucopolissacaridose, MPS VI.

## **CARDIOVASCULAR CHANGES IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS VI**

### **ABSTRACT**

The mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) is a rare disease caused by deficiency in the arylsulfatase B lysosomes enzyme, which results in glycosaminoglycan (GAG) accumulation in various tissues, even the cardiovascular one. Aiming at describing the cardiovascular changes, a major death cause in MPSVI, six patients (aged 4 to 13 years) were evaluated by physical examination, electrocardiogram and echocardiogram. All patients, except younger one (aged 4) presented heart murmur and echocardiographic changes. For all patients, electrocardiogram showed cardiac axis deviation to the right associated with left atrial overload (1 / 6) or conduct disturbance (1 / 6)

**Keywords:** Valve insufficiency, Mucopolysaccharidosis, MPS VI.

<sup>1</sup> Aluna de Curso de Medicina, UFCG, Campina Grande, PB, E-mail: [iluska\\_martins@hotmail.com](mailto:iluska_martins@hotmail.com)

<sup>2</sup> Médica Geneticista, Prof. Doutor, Unidade de Medicina, UFCG, Campina Grande, PB, E-mail: [hampaula@uol.com.br](mailto:hampaula@uol.com.br)

## INTRODUÇÃO

Mucopolissacaridose tipo VI (MPS VI), também conhecida como Síndrome de Maroteaux-Lamy, é uma desordem autossômica recessiva rara, descrita a primeira vez em 1963. É causada pela deficiência da enzima arilsulfatase B, envolvida na degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs), cuja deficiência resulta no acúmulo de deparan sulfato nos tecidos e sua excreção aumentada na urina. Os pacientes apresentam um fenótipo clínico característico: baixa estatura, face grosseira, hérnia umbilical, deformidades osteoarticulares, opacificação de córnea, além do envolvimento cardíaco. O espectro clínico é bastante variado o que pode dificultar o diagnóstico.

O envolvimento cardíaco, uma das principais causas de morte precoce, tem sido descrito em todos os tipos de mucopolissacaridose e seu caráter progressivo bem documentado.<sup>1,2</sup> Os sinais clínicos e sintomas de disfunção cardíaca podem ser subestimados devido a presença de doença pulmonar restritiva e das alterações articulares que limitam bastante a vida desses pacientes. As alterações ecocardiográficas são frequentemente mais graves do que os achados do exame físico.<sup>3</sup>

Os problemas cardíacos mais frequentemente encontrados nas mucopolissacaridose são a miocardiopatia, doença arterial coronária, doença valvular, principalmente acometendo a válvula mitral, além de hipertensão arterial.

Há escassos estudos a respeito das alterações cardíacas nas mucopolissacaridoses no Brasil.<sup>4</sup> O presente estudo pretende caracterizar as alterações cardíacas nos pacientes com MPS VI do ponto de vista clínico-cardiológico e através do eletrocardiograma e ecocardiograma. Com a recente disponibilidade no Brasil da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) para MPS VI os dados obtidos nesse estudo poderão servir de base para avaliar os eventuais benefícios da TRE na evolução do comprometimento cardíaco.

## RELATO DE CASO

A amostra foi inicialmente constituída por 8 pacientes com idades entre 4 e 22 anos, seis do sexo feminino e dois do masculino com quadro clínico (figura 1) e radiológico característico de MPS VI e diagnóstico confirmado através da baixa atividade da arilsulfatase B e elevada excreção de GAGs urinários. Duas pacientes, as com maior idade (15 e 22 anos) faleceram por comprometimento cárdio-respiratório, antes da conclusão da avaliação. A amostra final foi constituída por 6 pacientes, sendo 4 do sexo feminino, com idades entre 4 a 13 anos, com média de 9 anos.



Figura 1: Paciente com MPS VI.

Os pacientes foram avaliados clinicamente por geneticista e cardiologista. Um mesmo examinador cardiologista avaliou os pacientes clinicamente e através do eletrocardiograma. Um segundo cardiologista realizou o estudo ecocardiográfico dos mesmos pacientes, utilizando um aparelho G3 da LG. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todos os responsáveis pelas crianças assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As alterações na ausculta cardíaca estavam presentes em 5/6 pacientes, excetuando-se a com menor idade (4anos) (Tabela 1); a PA estava elevada em 3/6 pacientes e em 6/6 pacientes observaram-se alterações eletrocardiográficas. Foram observadas alterações ecocardiográficas em 5/6 pacientes, excetuando-se a paciente mais jovem da amostra (Tabela 2).

Idade (anos)	Sexo	Exame Físico - Alterações
4	F	Sem alterações
6	F	Sopro protossistólico em fúrcula Sopro protomesossistólico em área mitral com irradiação para axila
9	M	Sopro sistólico em área mitral
9	F	Hipofonese de 1ª bulha Sopro protomesossistólico em foco mitral com irradiação para axila
13	M	Sopro protomesossistólico em foco mitral e tricúspide com irradiação para axila e dorso
13	F	Sopro protomesossistólico em foco mitral

Tabela 1: Descrição do exame físico dos pacientes avaliados.

Eletrocardiograma	Ecocardiograma			
	Alterações Valvulares			Outras Alterações
	Mitral	Aórtica	Tricúspide	
- Desvio do eixo cardíaco para direita (90°)	-	-	-	-
- Desvio do eixo cardíaco para direita (90°)	+ / +++	-	-	-
- Desvio do eixo cardíaco para direita (90°)	+ / +++	+ / +++	-	Disfunção diastólica tipo I
- Desvio do eixo cardíaco para direita (90°)	+ / +++	+ / +++	-	Disfunção diastólica tipo I
- Desvio do eixo cardíaco para direita (90°) - Sobrecarga atrial esquerda	++	+		Aumento leve do átrio esquerdo
- Desvio do eixo cardíaco para direita (90°) - Distúrbio de condução do ramo direito	+ / +++	-	-	Disfunção diastólica tipo I / Falso tendão, transverso, em cavidade do ventrículo esquerdo

Legenda: -: ausente, + leve; ++ moderado; +++ grave

Tabela 2. Dados do eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma (ECO).

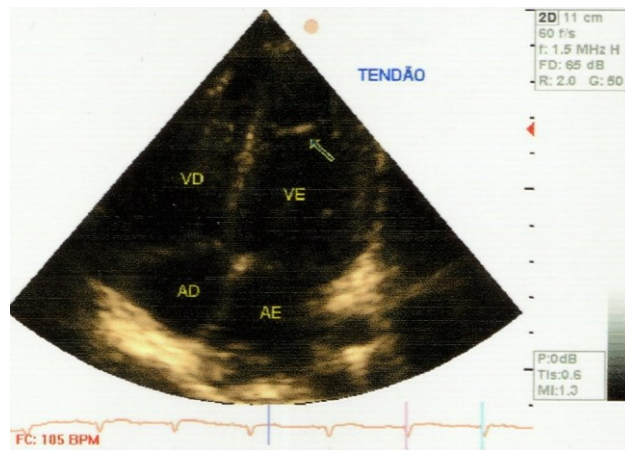


Figura 2: Imagem mostrando a presença de falso tendão no ventrículo esquerdo de uma das pacientes com MPS VI.

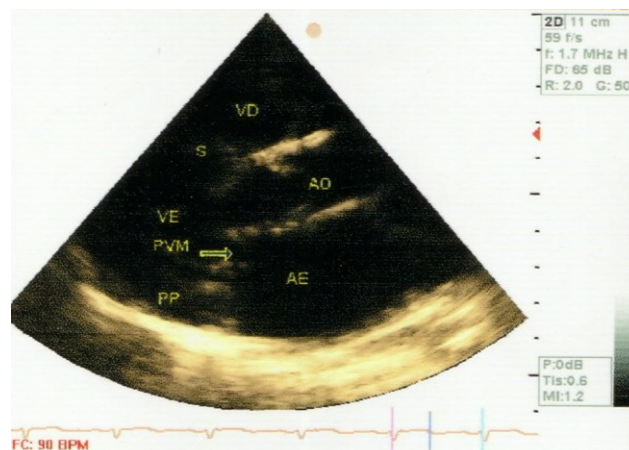


Figura 3: Imagem ecocardiográfica mostrando a presença de aumento do átrio esquerdo, encontrado em apenas um dos pacientes.

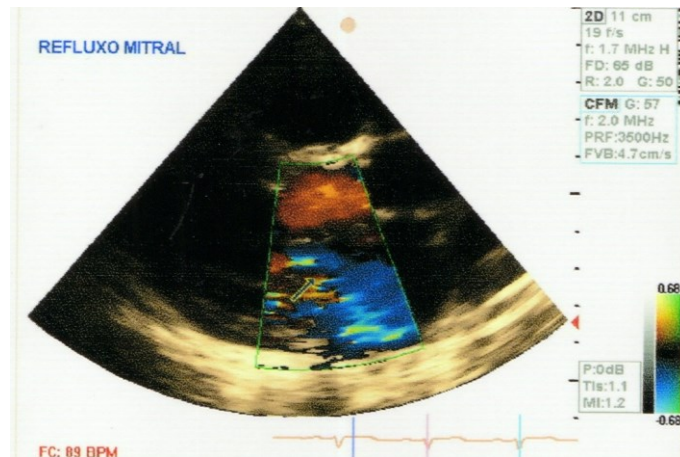


Figura 3: Caracterização do refluxo mitral presente em 5 dos 6 pacientes.

## DISCUSSÃO

A presença freqüente de alterações cardiovasculares na MPSVI tem sido descrita na literatura, e responde como uma das principais causas de morte. Em um estudo brasileiro inédito sobre mortalidade da MPS VI com 121 pacientes, sem tratamento enzimático, identificados em todas as regiões brasileiras, observou-se uma mortalidade de 11,6% (14 pacientes). Doze dos pacientes faleceram por problemas cárdio-respiratórios e demais por acidente anestésico.<sup>5</sup> Embora a amostra seja pequena, pois se trata de doença rara, observou-se no presente estudo elevada freqüência de comprometimento cardíaco.(5/6 pacientes).

No exame físico nem sempre se consegue avaliar o comprometimento cardíaco, sobretudo em sua fase inicial. Os sinais e sintomas clínicos podem ser discretos e incomuns, como a presença de sopro sistólico observado em 5/6 pacientes. Através do eletrocardiograma foi possível identificar desvio do eixo cardíaco para direita em todos os pacientes, provavelmente, pela deformidade torácica, visto que não há alterações significativas nas câmaras cardíacas.

O ecocardiograma se mostrou uma ferramenta importante para identificação precoce e mais precisa das lesões cardíacas, tendo como achado mais freqüente a lesão valvular. Dados da literatura mostram que as manifestações cardíacas mais comuns na MPS VI são a valvulopatia mitral e aórtica,<sup>8,9</sup> caracterizadas por estenose e regurgitação. O acúmulo de deparan sulfato nas válvulas causa deformidades, fazendo com que as mesmas percam suas funções. A válvula mitral foi a mais acometida nos pacientes avaliados, estando de acordo com estudos anteriores.<sup>2,3,7,10</sup> Foi descrito um maior comprometimento da cúspide anterior da válvula mitral em 4/6 pacientes, sendo uma importante causa conhecida de prolapso. Pesquisas revelam que os subtipos de mucopolissacaridose que acumulam deparan sulfato, como o tipo VI, apresentam lesões cardiovasculares mais graves.<sup>3,9</sup>

Observou-se ainda que a ocorrência e a gravidade das lesões aumentaram com a idade. Na amostra estudada, os pacientes mais velhos apresentaram uma maior gravidade de lesões cardíacas, e não havia lesão valvular na paciente mais jovem.

Além do acometimento do endocárdio e conseqüentemente das válvulas cardíacas, sabe-se que a infiltração de GAGs ocorre também no sistema de condução e no miocárdio, originando miocardiopatias restritivas e distúrbios de condução. Um dos pacientes apresentou distúrbio de condução do ramo direito

## CONCLUSÕES

- Foi constatada elevada freqüência (83,3%) do comprometimento cardíaco na MPS VI.
- A morte de 2/8 (25%) pacientes por falência cardio-respiratória, as com maior idade (15 e 22 anos), e a ausência de lesão cardíaca na paciente com menor idade (4 anos), ratificam o curso progressivo e a morbiletalidade das lesões cardíacas na MPS VI.
- Com o surgimento da TRE e, portanto o prolongamento da expectativa de vida desses pacientes, as alterações cardíacas devem merecer particular atenção

## AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pela bolsa de Iniciação Científica

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pyeritz RE. Genetics and cardiovascular disease. In: Braunwald E (ed) Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine, 4th edn. Ed. W.B. Saunders: 1991; p 1622-1649.
2. Nelson J, Shields MD, Mulholland HC (1990) Cardiovascular studies in mucopolysaccharidoses. J Med Genet 1990; 27:94-100.
3. Gross DM, Williams JC, Caprioli C, Dominguez B, Howell RR. Echocardiographic abnormalities in the mucopolysaccharide storage diseases. Am J Cardiol 1988; 61:170-176.
4. Pinto LL, Schwartz IV, Puga AC, Vieira TA, Munoz MV, Giugliani R, et al. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. J Pediatr (Rio J). 2006;82:273-8.
5. Martins AM, Micheletti C, Kerstenetzky M, Ribeiro EM, Horovitz DG, Gomy I, Medeiros PFV, Amorim T, Acosta AX, Bonfim D, Boy R, Cipriano M, Pereira TM, Giovanetti D. Mortality rate of patients with MPS during the period of 16 months tracked by patients associations in Brazil. J Inherit Metab Dis 2008 31 (Suppl 1)
6. Lorincz AE. The mucopolysaccharidoses: advances in understanding and treatment. Pediatr Ann 1978; 7:104-22.
7. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, et al. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. Acta Paediatr 2002; 91:799-804.
8. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditides. In: Braunwald E(ed). Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders Company Philadelphia/London/Toronto/Montreal/Sydney/Tokyo; 1997. p. 1404-1449.
9. McKusick VA, Neufeld EF (1983) Mucopolysaccharide storage disease. In: Stanbury JB, Fredrickson JB, Goldstein JL, Brown MS (eds) The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York; 1983, p. 751-777.
10. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Benke I, Jungst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. Eur J Pediatr 1995; 154:98-101.