

**GABRIELA NUNES LEAL**

**Estudo ecocardiográfico de pacientes  
pediátricos com mucopolissacaridoses**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Chong Ae Kim

**SÃO PAULO  
2009**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Leal, Gabriela Nunes

Estudo ecocardiográfico de pacientes pediátricos com mucopolissacaridoses /  
Gabriela Nunes Leal. -- São Paulo, 2009.

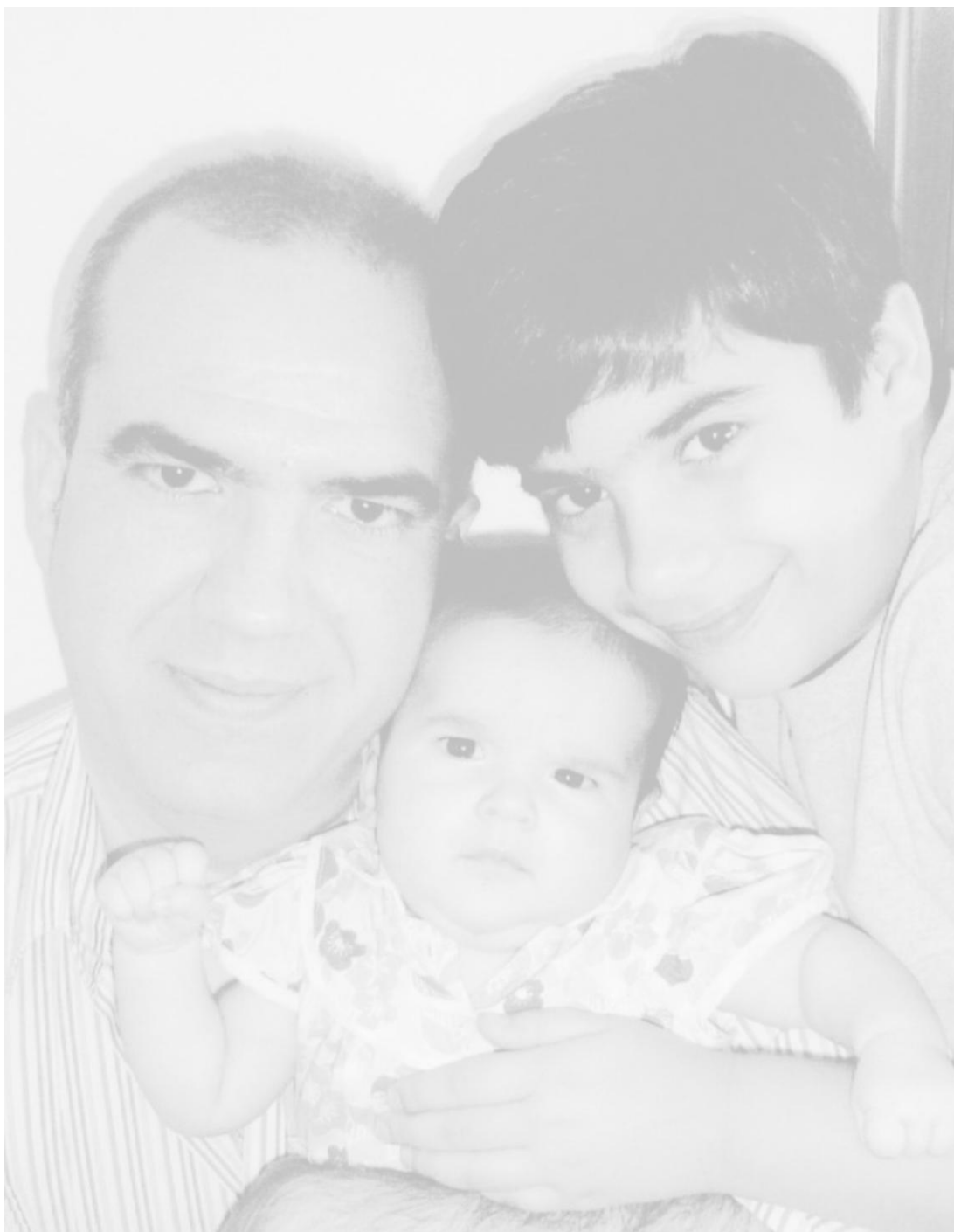
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientador: Chong Ae Kim.

Descritores: 1.Mucopolissacaridoses 2.Ecocardiografia 3.Valva mitral 4.Valva  
aórtica 5.Hipertofia ventricular esquerda 6.Hipertensão pulmonar

USP/FM/SBD-278/09



*Minhas maiores conquistas e razões do meu viver*

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Dra. Magda Maria Sales Carneiro-Sampaio, Professora Titular do Departamento de Pediatria do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por seus ensinamentos, amizade e incentivo para a realização deste trabalho.

À Professora Dra. Chong Ae Kim, pela valiosa orientação na realização deste estudo.

À Professora Dra. Telma Okay, pela amizade e dedicação ao programa de pós-graduação.

Ao Professor Dr. Cláudio Leone, por seu auxílio no estudo estatístico deste trabalho.

À Dra. Ana Carolina de Paula, por ter despertado em mim a paixão por estudar as mucopolissacaridoses.

Aos demais professores, colegas e funcionários do Serviço de Apoio Diagnóstico e Terapêutico, do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, por seus ensinamentos e paciência.

À Maria Helena Vargas, por sua dedicação e inestimável ajuda na editoração do texto.

A todos os pacientes e seus responsáveis que participaram deste estudo.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste sonho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 As Mucopolissacaridoses.....	2
1.2 Comprometimento cardiovascular em mucopolissacaridoses.....	9
1.2.1 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo I.....	13
1.2.2 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo II.....	16
1.2.3 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo III.....	17
1.2.4 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo IV.....	19
1.2.5 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo VI.....	21
1.2.6 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo VII.....	22
1.3 Justificativa.....	24
2 OBJETIVOS.....	25
3 MÉTODOS.....	27
3.1 Análise dos Prontuários.....	29
3.2 Descrição da Avaliação Ecocardiográfica.....	29
3.2.1 Obtenção dos diâmetros ventriculares, da espessura de septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo.....	30
3.2.2 Obtenção dos Volumes do Ventrículo Esquerdo e Avaliação da Função Sistólica.....	30
3.2.3 Avaliação da função diastólica.....	31
3.2.4 Avaliação da valva mitral.....	33
3.2.5 Avaliação da valva aórtica.....	34
3.2.6 Avaliação da pressão arterial pulmonar.....	35
3.3 Análise Estatística.....	35
4 RESULTADOS.....	36
4.1 Avaliação Global.....	37
4.2 Pacientes com MPS tipo I.....	42
4.3 Pacientes com MPS tipo II.....	48
4.4 Pacientes com MPS tipo III.....	50
4.5 Pacientes com MPS tipo IV.....	53
4.6 Pacientes com MPS tipo VI.....	61
4.7 Pacientes com MPS tipo VII.....	67
4.8 Comparação entre os grupos D+ e D-.....	70

5 DISCUSSÃO.....	72
5.1 Pacientes com MPS tipo I .....	78
5.2 Pacientes com MPS tipo II .....	79
5.3 Pacientes com MPS tipo III .....	79
5.4 Pacientes com MPS tipo IV .....	80
5.5 Pacientes com MPS tipo VI .....	81
5.6 Pacientes com MPS tipo VII .....	82
5.7 Considerações Finais .....	82
7 CONCLUSÕES.....	84
8 ANEXOS.....	86
9 REFERÊNCIAS .....	88



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	-	Onda de enchimento lento
Ae	-	Átrio esquerdo
Ar	-	Onda reversa
CPAP	-	Pressão positiva contínua em vias aéreas
D	-	Diastólica
D-	-	Pacientes que não acumulam dermatan sulfato
D+	-	Pacientes que acumulam dermatan sulfato
DDVE	-	Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DSVE	-	Diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo
E	-	Estatura
<i>E</i>	-	Onda de enchimento rápido
ECG	-	Eletrocardiograma
FE	-	Fração de ejeção
GAGs	-	Glicosaminoglicanos
HAS	-	Hipertensão arterial sistêmica
HP	-	Hipertensão pulmonar
IAO	-	Insuficiência aórtica
IM	-	Insuficiência mitral
MPSs	-	Mucopolissacaridoses
P	-	Peso
PAS	-	“Peroxidase acid schiff”
PDAP	-	Pressão diastólica de artéria pulmonar
PMAP	-	Pressão média de artéria pulmonar
PSAP	-	Pressão sistólica de artéria pulmonar
S	-	Sistólica
SAOS	-	Síndrome de apnéia obstrutiva do sono
SC	-	Superfície corpórea
TD	-	Tempo de desaceleração

- TRIV - Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo
- UTI - Unidade de Terapia Intensiva
- VD - Ventrículo direito
- VE - Ventrículo esquerdo
- VSVE - Via de saída de ventrículo esquerdo

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Distribuição dos glicosaminoglicanos.....	2
Quadro 2 - Classificação de MPS .....	3
Quadro 3 - Valores normais por faixa etária, adaptado de O'Leary et al. (1998) .....	32
Quadro 4 - Quantificação do grau de regurgitação mitral.....	34
Quadro 5 - Quantificação do grau de regurgitação aórtica.....	34
Quadro 6 - Quantificação do grau de estenose aórtica .....	34

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Parâmetros de avaliação da função diastólica ao Doppler mitral.....	31
Figura 2 -	Parâmetros de avaliação da função diastólica ao Doppler de veias pulmonares.....	32
Figura 3 -	Padrões de enchimento ventricular .....	33
Figura 4 -	Pacientes agrupados segundo o acúmulo ou não de dermatan sulfato.....	70

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Escore Z - Resultados.....	37
Gráfico 2 - Diâmetro diastólico de VE .....	38
Gráfico 3 - Espessura do septo.....	39
Gráfico 4 - Espessura da parede posterior de VE.....	39
Gráfico 5 - Valva mitral - Resultados .....	40
Gráfico 6 - Valva aórtica - Resultados .....	41
Gráfico 7 - Valva mitral - Comparação.....	70
Gráfico 8 - Valva aórtica - Comparação.....	71

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Avaliação das valvas mitral e aórtica em cada tipo de MPS .....	69
Tabela 2 - Avaliação da valva aórtica em cada tipo de MPS.....	69

## RESUMO

Leal GN. *Estudo ecocardiográfico de pacientes pediátricos com mucopolissacaridoses* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

**Introdução:** as mucopolissacaridoses (MPSs) são doenças lisossômicas de depósito, caracterizadas pela degradação enzimática deficiente dos glicosaminoglicanos (GAGs): ácido hialurônico, condroitin sulfato, dermatan sulfato, heparan sulfato e queratan sulfato. A classificação baseia-se na enzima comprometida, tendo sido descritos sete tipos com manifestações clínicas heterogêneas: MPS tipo I, II, III, IV, VI, VII e IX. O comprometimento cardiovascular é variável, porém a falência cardiopulmonar contribui significativamente para a morbidade e mortalidade. Lesões valvares esquerdas e a hipertrofia do ventrículo esquerdo são os achados mais citados, ainda que não haja concordância quanto à relação entre o comprometimento cardíaco e o tipo de MPS. Especula-se que o acometimento é mais grave em pacientes cujo defeito enzimático traz acúmulo do dermatan sulfato (MPS tipos I, II, VI e VII), visto que esse GAG predomina naturalmente em válvulas e vasos sanguíneos. Frente à perspectiva de tratamento específico dessas patologias através de reposição enzimática, torna-se fundamental conhecer o comprometimento cardiovascular inicial, para determinar com segurança o impacto destas terapêuticas sobre as crianças a elas submetidas. O propósito deste estudo foi caracterizar as alterações ecocardiográficas de pacientes pediátricos com MPSs, além de testar a associação entre o acúmulo de dermatan sulfato e a gravidade das lesões cardiovasculares. **Métodos:** foram analisados retrospectivamente os prontuários e os ecocardiogramas de 28 pacientes (15M: 13F) entre 2 e 14 anos ( $9 \pm 3$  anos), acompanhados no Ambulatório de Genética do Instituto da Criança de setembro de 2003 a novembro de 2005: 6 com MPS tipo I, 2 com tipo II, 7 com tipo III, 6 com tipo IV, 5 com tipo VI e 2 com tipo VII. No período estudado nenhum paciente realizava terapia de reposição enzimática. Um único ecocardiografista executou 53 avaliações, visto que 17 indivíduos submeteram-se a múltiplos exames, com intervalo de  $10,3 \pm 5,6$  meses. Todos os ecocardiogramas foram realizados segundo as normas da Sociedade Americana de Ecocardiografia. Os pacientes foram analisados quanto aos aspectos clínicos e parâmetros

ecocardiográficos, sendo realizada em seguida a comparação entre o grupo que acumula (D+) e o que não acumula dermatan sulfato (D-). O grupo D+ incluiu os tipos I, II, VI e VII e o grupo D-, os tipos III e IV. O programa estatístico utilizado foi o *Statistical Package for Social Sciency* e os testes aplicados foram o Exato de Fisher e o de Correlação de Spearman, com um valor de  $p$  significativo  $\leq 0,05$ . **Resultados:** 26 (93%) pacientes exibiram alterações ecocardiográficas ao exame final. No entanto, em apenas 16 (57%) havia registro de ausculta anormal e em 6 (21%) alguma queixa cardiovascular. Hipertrofia de septo e de parede posterior foram detectadas em 12 pacientes (43%) e em 5 (18%) ocorreu hipertrofia septal isolada. Somente 2 (7%) apresentaram dilatação ventricular. Em 22 casos foi possível avaliar a função diastólica de ventrículo esquerdo. Destes, 6 (27%) apresentaram disfunção de grau leve. Todos apresentaram função sistólica preservada. Detectou-se hipertensão pulmonar em 10 pacientes (36%). Quatro foram admitidos à Unidade de Terapia Intensiva e dois evoluíram a óbito, todos por agravamento de hipertensão pulmonar. Valva mitral normal foi o achado em 5 (17,8%) e espessamento sem disfunção em 6 (21,4%). Espessamento valvar com disfunção ocorreu em 17 pacientes (60,8%): 12 (42,8%) com insuficiência, 2 (7,2%) com estenose e 3 (10,8%) com dupla lesão. A valva aórtica foi normal em 5 (17,8%) e espessada sem disfunção em 13 (46,4%). Espessamento com disfunção ocorreu em 10 pacientes (35,8%): todos com insuficiência de grau leve ou moderado. Verificou-se forte associação entre o acúmulo de dermatan sulfato e a presença de: disfunção valvar mitral ( $p = 0,0003$ ), disfunção valvar aórtica ( $p = 0,006$ ) e hipertensão pulmonar ( $p = 0,006$ ). Entre os 17 indivíduos com múltiplos exames, 14 (82%) mostraram piora ecocardiográfica justificada por: surgimento (4/14) ou agravamento (6/14) de lesões valvares, surgimento (5/14) ou progressão (6/14) da hipertrofia ventricular, desenvolvimento de disfunção diastólica (1/14) e de hipertensão pulmonar (4/14). **Conclusões:** as alterações ecocardiográficas em pacientes pediátricos com mucopolissacaridoses são freqüentes e têm caráter progressivo, enquanto os sinais e sintomas são escassos. Lesões valvares esquerdas, hipertrofia ventricular e hipertensão pulmonar foram os achados mais comuns, havendo associação significativa entre o acúmulo de dermatan sulfato e o comprometimento cardiovascular. Diferentemente do que é descrito em adultos, a hipertensão pulmonar foi a causa mais importante de óbito e não a disfunção sistólica de ventrículo esquerdo.

Descritores: Mucopolissacaridoses. Ecocardiografia. Valva mitral. Valva aórtica. Hipertrofia ventricular esquerda. Hipertensão pulmonar.



## SUMMARY

Leal GN. *Echocardiographic study of pediatric patients with mucopolysaccharidosis* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

**Introduction:** mucopolysaccharidosis (MPSs) are lysosomal storage diseases, characterized by deficient enzymatic degradation of glycosaminoglycans (GAGs): hyaluronic acid, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, heparan sulfate and keratan sulfate. The classification is based on the defective enzyme and seven types with heterogeneous clinical manifestations have been described: MPS type I, II, III, IV, VI, VII and IX. The cardiovascular involvement is variable, but the cardiopulmonary failure contributes significantly towards the morbidity and mortality. Left valve lesions and left ventricle hypertrophy are the most commented findings, although there is still no agreement about the relationship between the heart involvement and the type of MPS. It is speculated that the lesions are more severe in patients whose enzymatic defect lead to the accumulation of dermatan sulfate (MPS types I, II, VI and VII), because this GAG prevails naturally in valves and blood vessels. Due to the perspective of specific treatment for the pathology through enzymatic replacement, it is essential to know the initial cardiovascular abnormalities to determine the impact of this therapeutics on pediatric patient. The purpose of this study was to characterize the echocardiographic alterations of the pediatric patients with MPSs, besides testing the association between the accumulation of dermatan sulfate and the severity of the cardiovascular lesions. **Methods:** the medical records and echocardiograms of 28 patients (15M: 13F) aged 2 to 14 ( $9 \pm 3$  years), seen at the Genetic Clinic between September 2003 and November 2005, were retrospectively analyzed: 6 with MPS type I, 2 with type II, 6 with type III, 7 with type IV, 5 with type VI and 2 with type VII. During the period of study no patient had enzymatic replacement. A single pediatric cardiologist executed 53 echocardiograms, since 17 individuals underwent multiple exams, with an interval of  $10.3 \pm 5.6$  months. All the echocardiograms were performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography. Patients were analyzed according to both clinical and echocardiographic parameters, and then a comparison was made among the group that accumulates (D+) and the one that does not

accumulate dermatan sulfate (D-). The group D+ included the types I, II, VI and VII and the group D- included types III and IV. The statistical program used was the Statistical Package for Social Science and the applied tests were the Fisher's exact test and the Spearman correlation, where a p-value < 0.05 was considered significant. **Results:** echocardiographic alterations were detected in 26 patients (93%), whereas 16 (57%) had abnormal auscultation, and only 6 (21%) presented cardiovascular complaint. Septum and posterior wall hypertrophy were diagnosed in 12 patients (43%) and five (18%) showed signs of isolated septal hypertrophy. Only 2 (7%) presented ventricular dilation. In 22 patients it was possible to evaluate the diastolic function of the left ventricle. Of these, 6 presented mild dysfunction. However, all patients had preserved systolic function. Pulmonary hypertension was detected in 10 patients (36%). 4 patients were admitted in the Intensive Care Unit and 2 died, due to aggravation of pulmonary hypertension. Normal mitral valve was found in 5 (17.8%) and thickening without dysfunction in 6 cases (21.4%). Valve thickening with dysfunction occurred in 17 (60.8%): 12 (42.8%) with regurgitation, 2 (7.2%) with stenosis and 3 (10.8%) with double lesion. The aortic valve was normal in 5 (17.8%) and thickened without dysfunction in 13 cases (46.4%). Thickening with dysfunction happened in 10 patients (35.8%): all with mild or moderate aortic regurgitation. A strong association was observed between accumulation of dermatan sulfate and presence of mitral valve dysfunction ( $p = 0.0003$ ), aortic valve dysfunction ( $p = 0.006$ ) and pulmonary hypertension ( $p = 0.006$ ). Among 17 individuals with multiple exams, 14 (82%) had a worsening evolution justified by the appearance (4/14) or aggravation (6/14) of valve lesions, appearance (5/14) or progression (6/14) of ventricular hypertrophy, development of left ventricle diastolic dysfunction (1/14) and of pulmonary hypertension (4/14). **Conclusions:** echocardiographic alterations in pediatric patients with Mucopolysaccharidosis are frequent and have a progressive character. Left valve lesions, ventricular hypertrophy and pulmonary hypertension were the most common findings and there was association between accumulation of dermatan sulfate and cardiovascular involvement. Unlike in adults, pulmonary hypertension was the main cause of death, not left ventricle systolic dysfunction.

Descriptors: Mucopolysaccharidosis. Echocardiography. Mitral valve. Aortic valve. Left ventricular hypertrophy. Pulmonary hypertension.

# **1 INTRODUÇÃO**

## 1.1 As Mucopolisacaridoses

As mucopolissacaridoses (MPSs) são doenças lisossômicas de depósito, caracterizadas pela degradação enzimática deficiente dos glicosaminoglicanos (GAGs): ácido hialurônico, condroitin sulfato, dermatan sulfato, heparan sulfato e queratan sulfato (Muenzer, 2004).

Os GAGs são componentes da matriz extracelular, distribuindo-se pelos mais diferentes tecidos (Quadro 1) (Aumailley e Gayraud, 1998). Sendo assim, acúmulos intra e extracelulares destas substâncias não metabolizadas acarretam disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (Guertl *et al.*, 2001).

### Quadro 1 - Distribuição dos glicosaminoglicanos

Ácido Hialurônico	Articulações e líquidos oculares
Condroitin Sulfato	Cartilagens, tendões e ossos
Dermatan Sulfato	Pele, válvulas e vasos sanguíneos
Heparan Sulfato	Superfícies celulares
Queratan Sulfato	Cartilagens e córneas

A classificação é baseada nas enzimas comprometidas, tendo sido descritos sete tipos com manifestações clínicas bastante heterogêneas e de caráter progressivo (Quadro 2) (Robins *et al.*, 1989).

**Quadro 2 - Classificação de MPS**

<b>Tipo</b>	<b>Epônimo</b>	<b>Enzima</b>	<b>GAGs</b>
I	Hurler	$\alpha$ -L-iduronidase	ds/hs
II	Hunter	Iduronato-L-sulfatase	ds/hs
III	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	hs
	Sanfilippo B	$\alpha$ -N-acetilglicosaminidase	hs
	Sanfilippo C	$\alpha$ -glicosamina acetiltransferase	hs
	Sanfilippo D	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	hs
IV	Morquio A	Galactosidase 6 sulfatase	qs
	Morquio B	$\beta$ -Galactosidase	qs
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase	ds
VII	Sly	$\beta$ -Glicuronidase	ds/hs
IX	Natowicz	Hialuronidase	ah

ds = dermatan sulfato; hs = heparan sulfato; qs = queratan sulfato; ah = ácido hialurônico

A identificação de GAGs eliminados na urina destes pacientes permite uma triagem inicial, além de orientar a solicitação da dosagem enzimática que define o subtipo de MPS. A pesquisa da enzima lisossômica é feita geralmente em culturas de fibroblastos ou de leucócitos (Muenzer, 2004).

O padrão de transmissão genética é autossômico recessivo, exceto no tipo II, onde é ligado ao cromossomo X. De acordo com estudos internacionais, a incidência conjunta é de 1,9 a 4,5 para cada 100.000 nascimentos, sendo que os tipos I e III são os mais freqüentes e o tipo VII o mais raro (Neufeld e Muenzer, 2001).

Coelho *et al.* (1997) mostraram que as doenças lisossômicas de depósito são as formas mais comuns de erros inatos do metabolismo entre os brasileiros (59,8% dos diagnósticos). As mucopolissacaridoses, por sua vez, representam 54,5% das doenças lisossômicas de depósito na mesma população.

Em setembro de 2006 foram registrados no Brasil 249 pacientes vivos com diagnóstico de MPS: 60 com MPS I, 82 com MPS II, 31 com MPS III, 15 com MPS IV, 57 com MPS VI e quatro com MPS VII (Vieira *et al.*, 2008).

Segundo Wraith (1995), os pacientes com MPS apresentam-se do ponto de vista clínico como: portadores de síndrome dismórfica (tipos I, II e VII), deficiência mental severa (tipo III) ou grave displasia óssea acompanhada por dismorfismo moderado e inteligência preservada (tipos IV e VI).

A MPS I é causada pela deficiência ou ausência da enzima  $\alpha$ -L-iduronidase e é classificada em três síndromes clínicas, de acordo com a gravidade da apresentação: Hurler, Hurler-Scheie e Scheie (Neufeld e Muenzer, 2001).

Diferentes mutações podem gerar variações na atividade desta enzima, justificando em parte a variabilidade clínica observada no curso da doença (Matte *et al.*, 2003). As manifestações mais freqüentes incluem face grotesca, opacificação de córnea, macroglossia, perda auditiva, hidrocefalia, cardiopatia, problemas respiratórios, hepatoesplenomegalia, hérnia inguinal e umbilical, disostose múltipla com limitação articular, gibosidade e perda cognitiva progressiva (Pastores *et al.*, 2007).

A Síndrome de Hurler consiste no fenótipo mais grave. Os sintomas surgem logo após o nascimento e progridem rapidamente. A maioria dos pacientes graves não tratados evolui a óbito antes dos 10 anos de idade, devido a complicações relacionadas ao dano cerebral ou à falência cardiopulmonar (Neufeld e Muenzer, 2001).

Na Síndrome de Hurler-Scheie as primeiras manifestações surgem na infância, mas com gravidade menor do que na síndrome de Hurler. O desenvolvimento cognitivo está geralmente preservado, porém os sintomas reduzem a expectativa de vida para a segunda ou terceira décadas (Neufeld e Muenzer, 2001).

Já nos pacientes com síndrome de Scheie, que é a forma atenuada da doença, os sintomas surgem tardiamente e apresentam lenta progressão. Mostram inteligência normal e podem viver até a idade adulta (Vijay e Wraith, 2005).

A MPS II, ou síndrome de Hunter, é causada por deficiência da enzima iduronato-2-sulfatase. As manifestações são muito semelhantes às encontradas em MPS I, com exceção da opacidade das córneas, que está ausente nos pacientes com MPS II (Vijay e Wraith, 2005).

Afecções otorrinolaringológicas dominam o quadro clínico, com grande incidência de apnéia obstrutiva do sono. A maioria dos pacientes apresenta otites de repetição e praticamente todos desenvolvem algum grau de perda auditiva. As manifestações oculares incluem papiledema, atrofia do nervo óptico e distrofia de retina. Em relação às anomalias esqueléticas, estão presentes: rigidez articular, displasia pélvica, alterações em vértebras e costelas. Há descrição de alterações dentárias, bem como hiperplasia e hipertrofia gengival. Hepatomegalia, esplenomegalia, hérnias umbilicais e inguinais são achados comuns. Apresentam também alterações de pele como hirsutismo, manchas mongólicas e lesões papulares típicas, causadas por depósitos de GAGs em subcutâneo (Neufeld e Muenzer, 2001).

Nas formas mais severas da doença, nota-se degeneração neurológica progressiva e severa (Young e Harper, 1983).

Os pacientes com as formas mais leves podem cursar com inteligência preservada, mas costumam apresentar compressão da medula cervical como consequência de hiperplasia da dura-máter. As manifestações cardiológicas são a principal causa de óbito e são observadas ao redor dos cinco anos de idade (Young e Harper, 1982).

Os pacientes com MPS tipo III, ou síndrome de Sanfilippo, formam um grupo clinicamente semelhante, apesar de bioquimicamente diverso. A classificação se faz de acordo com a deficiência de quatro enzimas envolvidas na degradação do heparan sulfato: heparan-N-sulfatase no tipo A,  $\alpha$ -N-acetilglicosaminidase no tipo B,  $\alpha$ -glicosamina acetiltransferase no tipo C e N-acetilglicosamina 6-sulfatase no tipo D (Neufeld e Muenzer, 2001).

A MPS III é caracterizada por retardo mental profundo e por alterações somáticas leves. As primeiras manifestações costumam aparecer entre dois e seis anos, em indivíduos previamente normais. Incluem hiperatividade, comportamento agressivo, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hirsutismo, distúrbios do sono e hepatomegalia. O envolvimento esquelético é mínimo, com estatura normal para a idade e discreta rigidez articular, sem grandes comprometimentos funcionais. Perda auditiva severa e convulsões são achados comuns.

A MPS IV, ou síndrome de Mórquio, é causada pela degradação ineficiente de queratan sulfato. Caracteriza-se por nanismo, finos depósitos



corneanos, displasia espôndilo-epifisária e inteligência preservada (Neufelde Muenzer, 2001).

As manifestações clínicas mais importantes são relacionadas às deformidades esqueléticas e seus efeitos sobre o sistema nervoso central. A aparência ao nascimento é normal. Nos primeiros anos de vida surgem cifose, prognatismo da mandíbula, atraso de crescimento, perdas auditivas, tórax e pescoço curtos, “pectus carinatum”, “genu valgum”, displasia de quadril e uma tendência à queda. Outras anormalidades freqüentes são: platispondilia, hipoplasia do odontóide, deformidades vertebrais e de metacarpos. A hipoplasia do odontóide acarreta a sua instabilidade e pode provocar subluxação atlanto-axial e lesão da medula (Wraith, 1995).

A síndrome de Maroteaux-Lamy, ou MPS VI, é causada por deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase. As alterações somáticas são similares às descritas na MPS I, porém a inteligência encontra-se preservada. No entanto, o desenvolvimento psicomotor pode ser prejudicado pelo comprometimento visual (opacidade de córneas, papiledema, glaucoma) e auditivo (neurossensorial e condutivo), comuns em MPS VI (Wraith, 1995).

A lordose acentuada e a restrição da mobilidade articular que atinge joelhos, quadris e cotovelos, fazem com que o paciente pareça estar agachado. Mãos em garra desenvolvem-se por contraturas em flexão dos dedos e muitos apresentam também síndrome do túnel do carpo (Neufeld e Muenzer, 2001).

A face pode estar apenas discretamente comprometida ou apresentar traços grosseiros, como na síndrome de Hurler. A mandíbula hipoplásica, o

pescoço curto, a epiglote elevada e a traqueomalácea contribuem para as queixas respiratórias, sendo a apnéia do sono uma complicação freqüente. O crescimento costuma ser normal nos primeiros anos de vida, porém estaciona por volta dos seis a oito anos. Hepatomegalia está sempre presente após cinco anos e esplenomegalia ocorre em metade dos casos (Neufeld e Muenzer, 2001).

Segundo os autores, a compressão medular causada por hipertrofia da dura-máter é achado comum, por vezes sendo necessário realizar laminectomia.

O óbito ocorre em geral na segunda ou terceira décadas de vida, precipitado por falência cardíaca (Wraith, 1995).

A MPS VII é causada por deficiência da enzima  $\beta$ -Glicuronidase e foi descrita pela primeira vez por Sly. O paciente apresentava fenótipo semelhante ao da síndrome de Hurler: face grotesca, gibosidade lombar, opacidade de córneas, deformidade das vértebras, hepatomegalia, esplenomegalia, hérnia umbilical e deficiência mental. A avaliação radiológica indicou disostose múltipla de grau moderado (Sly *et al.*, 1973).

Desde então, outros casos tem sido relatados, com amplo espectro de apresentação. Os pacientes mais graves mostram hidropsia fetal, disostose múltipla e características dismórficas já ao nascimento, uma exceção entre as doenças lisossômicas de depósito. Muitos casos evoluem como perdas fetais, o que justifica a raridade deste tipo de MPS entre os nascidos vivos (Cheng *et al.*, 2003).

Neufeld e Muenzer (2001) afirmam que as formas mais leves podem desenvolver alterações esqueléticas e atraso do desenvolvimento após os quatro anos, preservando a inteligência.

Somente um caso de MPS IX foi descrito até o momento, documentando-se deficiência de hialuronidase. Os achados mais importantes foram nódulos periarticulares eventualmente dolorosos, dismorfismo facial leve, baixa estatura, além de movimentação articular normal e inteligência preservada (Neufeld e Muenzer, 2001).

## **1.2 Comprometimento cardiovascular em mucopolissacaridoses**

O comprometimento cardiovascular é variável nas mucopolissacaridoses, porém a falência cardiopulmonar permanece como a principal causa de óbito (Muenzer, 2004).

Histologicamente, inúmeros vacúolos citoplasmáticos repletos de GAGs são observados em macrófagos, células endoteliais, miócitos e fibroblastos, comprometendo a arquitetura e função de valvas, endocárdio, miocárdio, coronárias, vasculatura pulmonar e sistêmica, grandes vasos e sistema de condução (Robins *et al.*, 1989). Estes vacúolos contêm finos grânulos de material que se cora com azul de toluidina e se mostra positivo à coloração de “peroxidase acid Schiff” (PAS).

Espécimes oriundos de cirurgias e autópsias revelam, à macroscopia, espessamentos irregulares e nodulações na superfície dos folhetos e no anel valvar, além de calcificação e fusão de músculos papilares e de cordas tendíneas (Butman *et al.*, 1989). Notam-se, à microscopia, menor quantidade e desarranjo das fibras de elastina em valvas que sofreram acúmulo de dermatan sulfato (Hinek e Wilson, 2000).

Estas alterações morfológicas acarretam limitação da movimentação valvar, culminando com insuficiência, estenose ou mesmo dupla lesão (Fischer *et al.*, 1999; Kraiem *et al.*, 2001). A deterioração valvar tem caráter progressivo, como demonstrou Dangel (1998) ao documentar piora ecocardiográfica em 78% dos pacientes com exames seriados.

A hipertrofia ventricular costuma ser um achado precoce, podendo haver predomínio de espessamento septal (Rigante e Segni, 2002).

É interessante notar que em muitos casos a hipertrofia ventricular não se traduz por maior amplitude dos complexos QRS ao eletrocardiograma, uma vez que os GAGs depositados não são condutores de eletricidade. Além disso, as deformidades torácicas podem afastar o coração da superfície dos eletrodos, contribuindo para a redução da voltagem dos complexos (Nelson *et al.*, 1990).

A infiltração do miocárdio e o desenvolvimento de fibroelastose endocárdica comprometem o enchimento ventricular, justificando o surgimento de disfunção diastólica (Fong *et al.*, 1987; Soliman *et al.*, 2007). É descrita também a evolução para miocardiopatia dilatada (Donaldson *et al.*, 1989; Hayflick *et al.*, 1992), sendo a redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo um dos fatores de risco comprovados para óbito (Mohan *et al.*, 2002).

A obstrução coronariana em pacientes com MPS ocorre por proliferação da camada íntima, com grande infiltração de histiócitos contendo GAGs (células claras) (Brosius e Roberts, 1981). Este estreitamento pode provocar espasmos e perfusão coronariana anormal, acarretando isquemia miocárdica, disfunção ventricular, morte súbita e, em raros casos, formação de aneurismas de ventrículo esquerdo (Kettles *et al.*, 2002).

A hipertensão pulmonar (HP) em MPS é secundária a uma série de fatores, entre os quais estão a obstrução de vias aéreas, a Síndrome de apnéia obstrutiva do sono (SAOS) (Chan *et al.*, 2003), as deformidades torácicas, as pneumonias de repetição e as lesões cardíacas esquerdas. Além disto, já foi documentada a presença de GAGs nas paredes das arteríolas, justificando aumento da resistência vascular pulmonar (Neufeld e Muenzer, 2001).

Tanto em modelos murinos quanto em humanos, as paredes da aorta apresentam-se espessadas à custa de células intersticiais contendo GAGs, que se depositam entre fibras de elastina (Braunlin *et al.*, 2006b). Especula-se que tanto a diminuição da luz de arteríolas causada pelos depósitos (Krovetz *et al.*, 1972), quanto o estreitamento da aorta abdominal e das artérias renais destes pacientes (Taylor *et al.*, 1991) estejam implicados na gênese de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Outro fator comprovadamente ligado ao desenvolvimento da HAS é a presença de SAOS (Melluso Filho e Reimão, 2002), muito freqüente em pacientes com MPS (Semenza e Pyeritz, 1988).

É também descrito o comprometimento do sistema de condução, gerado pela compressão do feixe de His que é exercida por linfócitos e macrófagos contendo GAGs. Este processo traz degeneração e perda das células condutoras, propiciando bloqueio atrioventricular e por vezes morte súbita (Hishitani *et al.*, 2000).

Gross *et al.*, (1988), em seu estudo, comprovaram que as limitações ao exercício acarretadas pelo comprometimento osteoarticular, respiratório e neurológico dificultam a caracterização da queixa cardiovascular nos

pacientes com MPS. Além disso, a ausculta cardíaca é freqüentemente prejudicada pelas deformidades torácicas. Uma vez que os sinais e sintomas cardiovasculares podem ser mascarados pelo curso natural da doença, torna-se essencial o seguimento ecocardiográfico destes pacientes. Os autores identificaram 13 casos com alterações ecocardiográficas evidentes entre 16 pacientes com ausculta cardíaca aparentemente normal.

As lesões valvares esquerdas e a hipertrofia de septo e parede posterior do ventrículo esquerdo são os diagnósticos ecocardiográficos mais citados na literatura, ainda que não haja concordância entre os autores quanto à freqüência das lesões (Gross *et al.*, 1988; Nelson *et al.*, 1990; Dangel, 1998; Mohan *et al.*, 2002; Rigante e Segni, 2002).

Enquanto Nelson *et al.* (1990) detectaram apenas um caso de espessamento valvar mitral e dois casos de espessamento valvar aórtico em uma série de 22 pacientes, Dangel (1998) encontrou 72% de alterações ecocardiográficas num grupo de 64 pacientes e Rigante e Segni (2002) praticamente 100% num grupo de 39 pacientes.

Os trabalhos publicados também apresentam dados conflitantes no que tange à relação entre o tipo de MPS e o comprometimento cardíaco.

Pierpont e Moller (1989) descreveram a insuficiência aórtica como sendo a lesão mais freqüente nos pacientes do tipo IV, ao contrário de John *et al.*(1990) que documentaram maior envolvimento mitral nos 10 pacientes deste tipo por eles avaliados.

Mohan *et al.* (2002) referiram predomínio de lesão mitral no tipo I, enquanto Dangel (1998) não identificou lesões específicas para cada tipo de

MPS e sugeriu que o acometimento cardíaco é mais grave em pacientes cujo defeito enzimático traz acúmulo de Dermatan Sulfato (tipos I, II, VI e VII), o que parece lógico visto que este GAG predomina naturalmente em válvulas e vasos sanguíneos.

### **1.2.1 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo I**

Em 1988, Gross *et al.* avaliaram 13 pacientes com MPS tipo I: sete com Síndrome de Hurler (MPS I H), dois com Scheie (MPS I S) e quatro com Hurler-Scheie (MPS I H-S). As idades variaram de 1,25 a 23 anos e em nenhum caso o ecocardiograma foi considerado normal. A lesão mais comum foi o espessamento da valva mitral, presente em todos os pacientes. Apenas três casos exibiram lesão aórtica: estenose em um e dupla lesão em dois pacientes. Dois dos sete pacientes com MPS I H exibiram insuficiência mitral discreta e em quatro casos detectou-se dilatação de VE, já com déficit sistólico (miocardiopatia dilatada). Não ocorreram lesões em valva aórtica. Os dois casos com MPS I S apresentaram valva mitral insuficiente e valva aórtica com dupla lesão. Entre os quatro pacientes com MPS I H-S, dois mostraram insuficiência mitral isolada e um apresentou insuficiência mitral associada à estenose aórtica e à hipertrofia do septo interventricular. Em dois casos ocorreu também dilatação do ventrículo esquerdo, sem perda de função sistólica (aparentemente secundária à presença de insuficiência mitral).

O trabalho de Nelson *et al.* (1990) contou com cinco pacientes com MPS I: dois com MPS I H e três com MPS I H-S. As idades variaram de quatro meses a 20 anos. A freqüência e o grau de comprometimento valvar

foram significativamente menores do que descrito por outros autores. Encontraram espessamento valvar mitral em apenas um caso e não foi diagnosticada nenhuma lesão aórtica. Quatro mostraram hipertrofia de septo interventricular e de parede posterior do VE e dois apresentaram ainda disfunção sistólica.

Donaldson *et al.* (1989) encontraram cinco pacientes com MPS I (3 a 11 meses de vida) cuja primeira manifestação clínica que chamou à atenção foi a insuficiência cardíaca congestiva, secundária à miocardiopatia dilatada. Destes, três evoluíram a óbito no primeiro ano de vida e um aos seis anos. Os autores destacaram que, apesar de ser uma causa rara, a Síndrome de Hurler deve ser sempre considerada diante de um caso de miocardiopatia dilatada de etiologia desconhecida na infância, principalmente na presença de deformidades esqueléticas, hipotonia e atraso motor.

Dangel (1998) avaliou sete pacientes com idades entre seis e 15 anos, todos com alterações ecocardiográficas: cinco com MPS I H e dois com MPS I S. Dois pacientes com MPS IH apresentaram importante hipertrofia de septo e de parede posterior do VE, além de espessamento do aparelho subvalvar e estenose mitral. Outro caso de MPS IH mostrou dilatação ventricular esquerda acompanhada de disfunção sistólica e derrame pericárdico, bem como espessamento das valvas semilunares e das coronárias. Todos evoluíram a óbito ainda durante o período de estudo. Os quatro casos restantes (MPS I H e MPS I S) exibiram espessamento valvar mitral e aórtico, acompanhado de algum grau de disfunção.



Entre seus 99 pacientes, Mohan *et al.* (2002) estudaram 29 casos com MPS IH e dois com MPS I S. Insuficiência mitral foi a lesão mais freqüente, ocorrendo em 12 (38,7%) dos pacientes: 11 com insuficiência discreta e um com insuficiência moderada. Diagnosticaram estenose mitral em três outros casos. A valva aórtica apresentou insuficiência em apenas três casos e estenose em um. Nove pacientes exibiram hipertrofia ventricular esquerda e seis desenvolveram disfunção sistólica moderada, com fração de ejeção entre 30 e 45%. Os autores comprovaram que a razão de risco para óbito é 3,1 vezes maior em pacientes com MPS tipo I do que em crianças com outros subtipos da doença.

Rigante e Segni (2002) avaliaram oito pacientes com MPS I, tendo descrito como achados principais: espessamento valvar mitral acompanhado de disfunção (insuficiência/estenose), hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão pulmonar. A idade média no momento do diagnóstico foi de 6,3 (0,8-22) anos. Os autores concluíram que em sua amostra o comprometimento valvar foi mais severo nos pacientes com MPS tipo I e II.

Recentemente, Soliman *et al.* (2007) observaram que pacientes adultos (21 a 43 anos) com fenótipo atenuado de MPS tipo I apresentam não só lesões valvares, mas também sinais de disfunção sistólica e diastólica do VE, através da análise das velocidades obtidas ao Doppler tecidual em anel mitral lateral. Verificaram que, mesmo em vigência de dimensões ventriculares e de fração de ejeção normais, as velocidades anulares já se encontram reduzidas.

### **1.2.2 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo II**

O grupo estudado por Gross *et al.* (1988) contou com sete pacientes com MPS tipo II, com idades entre dois e 21 anos. Todos apresentaram espessamento da valva mitral. Os autores detectaram insuficiência mitral isolada em dois casos e insuficiência mitral associada à insuficiência aórtica em um caso. Em um paciente ocorreu dupla lesão aórtica.

Resultados semelhantes foram obtidos por Young e Harper (1982), que analisaram uma coorte de 31 pacientes com forma leve de MPS tipo II: 14 apresentaram evidências clínicas ou necroscópicas de comprometimento valvar mitral e/ou aórtico.

Dois pacientes com MPS tipo II avaliados por Nelson *et al.* (1990) (dois e 13 anos) apresentaram espessamento valvar aórtico. Não ocorreu espessamento da valva mitral. Um paciente exibiu hipertrofia importante do septo interventricular e o outro mostrou dilatação ventricular esquerda sem disfunção sistólica.

Dangel (1998) examinou 27 pacientes com MPS tipo II (dois a 11 anos), tendo encontrado apenas cinco com ecocardiograma normal. A valva comprometida com maior frequência foi a mitral. Diagnosticou-se espessamento da valva mitral em 19 casos, acompanhado de disfunção em 12. Já a valva aórtica mostrou-se espessada em apenas cinco casos, com disfunção em dois. O autor detectou também hipertrofia isolada do septo interventricular em sete pacientes e fibrose endocárdica em cinco. Nenhum desenvolveu disfunção sistólica do VE.

O estudo de Mohan *et al.* (2002) incluiu 33 pacientes com MPS II, tendo sido encontrada insuficiência mitral em dez e estenose mitral em três casos. Entre os pacientes que desenvolveram insuficiência aórtica, a maior parte foi do tipo II. Hipertrofia ventricular esquerda foi achado comum entre estes pacientes (12 casos ou 36%). Dois apresentaram disfunção sistólica de grau moderado (FE entre 30 e 45%) e um mostrou disfunção severa (FE menor do que 30%).

Para Rigante e Segni (2002), as alterações mais comuns nos 14 pacientes com MPS tipo II (0,9 a 8,7 anos) foram: displasia das valvas atrioventriculares e semilunares com diversos graus de severidade, infiltração do septo interventricular e hipertrofia de ventrículo esquerdo.

### **1.2.3 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo III**

Herd *et al.* (1973) descreveram pela primeira vez um caso de comprometimento cardíaco em MPS tipo III: um paciente de três anos cuja valva mitral apresentava insuficiência importante, justificando troca por prótese biológica.

Gross *et al.* (1988) foram os primeiros autores a registrar acometimento cardíaco em uma série de pacientes com MPS tipo III (sete a 23 anos). Apesar de discretas, lesões cardíacas foram identificadas em três dos seis pacientes por ele avaliados: dois casos de espessamento valvar mitral e um de hipertrofia do septo interventricular.

Nelson *et al.* (1990) não encontraram lesões valvares significativas entre os seus quatro pacientes com MPS tipo III (cinco a 13 anos). No

entanto, todos apresentaram hipertrofia de septo interventricular e em dois ocorreu disfunção sistólica do VE.

Dos 20 pacientes com MPS III (quatro a 15 anos) estudados por Dangel (1998), metade apresentou ecocardiograma normal. Dez pacientes mostraram espessamento mitral, sendo que em cinco ocorreu disfunção discreta. Espessamento aórtico com disfunção foi diagnosticado em quatro casos. Em cinco casos ocorreu hipertrofia de septo interventricular e em apenas um caso houve importante dilatação de VE com déficit sistólico.

Mohan *et al.* (2002) avaliaram 15 pacientes com MPS III, dos quais quatro mostraram espessamento valvar mitral, três insuficiência mitral discreta e um insuficiência mitral importante. Não ocorreu nenhuma lesão valvar aórtica. Três pacientes exibiram hipertrofia discreta e outros três mostraram disfunção sistólica do VE de grau moderado.

Rigante e Segni (2002) analisaram 11 pacientes com MPS III, com idades entre 3,1 e 12,4 anos. Não se detectou lesão mitral e somente um caso apresentou insuficiência aórtica discreta. A alteração mais encontrada foi a hipertrofia de septo e de parede posterior, sendo que apenas o paciente mais velho desenvolveu disfunção sistólica de VE.

#### 1.2.4 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo IV

Em 1965, McKusick *et al.* documentaram a ocorrência de insuficiência aórtica em pacientes com a Síndrome de Mórquio. Desde então, esta lesão valvar foi apontada por vários autores como característica de pacientes com MPS tipo IV (Pierpont e Moller, 1989, Mohan *et al.*, 2002).

Em 1981, Ireland e Rowlands relataram o primeiro caso de comprometimento das quatro valvas cardíacas nestes pacientes, com franco predomínio de estenose mitral. Uma paciente de 48 anos, sem ausculta cardíaca sugestiva, evoluiu a óbito em edema agudo de pulmão. Um ecocardiograma prévio havia sugerido presença de estenose mitral, que foi confirmada em necrópsia.

Gross *et al.* (1988) encontraram apenas um paciente com insuficiência aórtica discreta e dois sem qualquer lesão valvar, entre os três casos com MPS tipo IV de sua casuística (quatro, nove e 12 anos). Apenas um paciente exibiu hipertrofia do septo interventricular, com movimento anterior sistólico da valva mitral.

Nelson *et al.* (1990) não detectaram lesão valvar significativa entre seus 11 pacientes com MPS IV, com idades entre oito meses e 36 anos. No entanto, quatro apresentaram hipertrofia septal e três desenvolveram disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

John *et al.*, (1990) avaliaram uma série de 10 pacientes, em um estudo ecocardiográfico específico de MPS tipo IV. As idades variaram de três a 40 anos (mediana de 12,5 anos) e seis casos mostraram alguma alteração ao exame (60%). Quatro casos apresentaram espessamento mitral

com insuficiência e um recebeu diagnóstico de dupla lesão mitral (o paciente mais velho). A valva aórtica mostrou-se espessada sem disfunção em um caso e espessada com insuficiência em outros três. Os autores verificaram, também, hipertrofia concêntrica biventricular em um paciente, já com sinais de restrição ao enchimento de VE.

Assim como John *et al.*, (1990), Dangel (1998) detectou insuficiência mitral em todos e insuficiência aórtica em apenas três dos seus seis pacientes com MPS IV (sete a 25 anos). Além disso, no mesmo trabalho este autor encontrou 12 pacientes com outros tipos de MPS cujas valvas aórticas também apresentavam disfunção, não sendo possível afirmar que a patologia aórtica fosse patognomônica de MPS tipo IV.

Além de ter referido uma menor frequência de lesões valvares em seus 16 pacientes com MPS IV, Mohan *et al.* (2002) ainda evidenciaram predomínio de comprometimento aórtico. Ocorreram dois casos de insuficiência mitral, quatro casos de insuficiência aórtica e um de estenose aórtica. Nenhum paciente exibiu hipertrofia ou disfunção ventricular.

Rigante e Segni também descreveram como lesão predominante em seus cinco pacientes com MPS IV (1,2 a 5,9 anos) a displasia valvar aórtica com insuficiência discreta a moderada.

### **1.2.5 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo VI**

Gross *et al.* (1988) e Nelson *et al.* (1990) não incluíram pacientes com MPS tipo VI em seus grupos de estudo. Já Dangel (1998) avaliou três casos (6 a 12 anos), sendo que em apenas um o ecocardiograma foi considerado normal. Os outros dois apresentaram dupla lesão mitral, acompanhada de importante espessamento de cordas tendíneas e de músculos papilares. Um destes desenvolveu também estenose aórtica importante e hipertrofia ventricular esquerda. Acabou evoluindo a óbito por falência cardíaca, após cinco anos de acompanhamento.

Mohan *et al.* (2002) analisaram quatro pacientes com MPS VI e, contrapondo-se a Dangel (1998), encontraram somente um caso com insuficiência mitral de grau moderado. Concluíram então, ser este o tipo de MPS onde ocorrem lesões cardíacas com menor frequência.

Rigante e Segni (2002) acompanharam apenas um paciente com MPS VI, que exibiu aos 3,7 anos importante displasia da valva aórtica com insuficiência.

Fong *et al.* (1987) publicaram um interessante relato, no qual descreveram a presença de fibroelastose endocárdica de grau importante acompanhada de miocardiopatia dilatada, em dois irmãos com menos do que um ano de vida. O comprometimento cardíaco ficou evidente muito antes de qualquer manifestação clínica de MPS tipo VI, causando o óbito de um deles. O diagnóstico foi firmado através da pesquisa de enzimas lisossômicas em tecidos de autópsia.

Hayflick *et al.* (1992) também descreveu um caso de um lactente cuja primeira manifestação de MPS tipo VI foi insuficiência cardíaca congestiva, secundária à miocardiopatia dilatada. Não havia neste paciente sinal de fibroelastose endocárdica. A biópsia miocárdica realizada por cateterismo evidenciou edema de miócitos e infiltrado intersticial de macrófagos repletos de lisossomos secundários.

Azevedo *et al.* (2004) realizaram estudo de aspectos clínicos e bioquímicos de 28 pacientes com MPS tipo VI (quatro a 15,5 anos). Como principais alterações ecocardiográficas encontraram: insuficiência mitral (96,4%), hipertensão pulmonar (46,4%), insuficiência aórtica (42,8%) estenose mitral (7,1%) e estenose aórtica (7,1%). Não foram fornecidos dados acerca da geometria ou da função ventricular ao ecocardiograma, porém nenhum paciente apresentou sinais clínicos de insuficiência cardíaca.

### **1.2.6 Comprometimento cardiovascular em MPS tipo VII**

Devido à raridade deste tipo de MPS, os trabalhos publicados acerca do comprometimento cardiovascular em humanos não incluem grandes casuísticas.

Em 1994, Vogler *et al.* descreveram os achados bioquímicos e patológicos obtidos na autópsia do primeiro caso de MPS VII identificado por Sly *et al.* (1973). O paciente faleceu aos 19 anos e apresentava espessamento importante das valvas atrioventriculares e da valva aórtica, além de macrófagos repletos de lisossomos contendo GAGs na camada média da aorta, à microscopia.



Honjo *et al.* (2005) relataram um caso de coarctação de aorta tóraco-abdominal em um paciente de quatro anos portador de MPS VII. A aortografia evidenciou estreitamento difuso em aorta descendente. Um tubo sintético foi colocado entre as porções proximal e distal da aorta abdominal (“bypass”) e uma angioplastia por cateter balão foi necessária para corrigir a estenose abaixo da origem das artérias renais. Uma nova aortografia, realizada dois anos após a cirurgia, demonstrou perviedade da prótese e confirmou total oclusão do segmento localizado entre as anastomoses do tubo com a aorta.

Nampoothiri *et al.* (2008) descreveram o caso de um lactente de seis meses que foi inicialmente encaminhado para atendimento médico por insuficiência cardíaca congestiva. O ecocardiograma evidenciou grande espessamento dos folhetos da valva mitral, com prolapso do folheto posterior e insuficiência de grau importante. Como apresentava alterações fenotípicas sugestivas, foi realizada pesquisa urinária de GAGs e em seguida dosagem enzimática, diagnosticando-se MPS tipo VII.

Em modelo experimental canino de MPS tipo VII, Sleeper *et al.* (2004) comprovaram a presença de espessamento valvar mitral precoce e de insuficiência mitral discreta a moderada aos cinco meses de vida. Os autores demonstraram melhora das lesões cardíacas após terapia gênica com vetor retroviral, que provocou aumento da produção e da secreção de  $\beta$ -glicuronidase por hepatócitos.

Schuldt *et al.* (2004) identificaram em modelo murino de MPS VII hipertrofia e dilatação de ventrículo esquerdo, bem como dilatação da raiz

aórtica. Documentou acúmulo de GAGs em miocárdio, células do estroma valvar, do sistema de condução e também em células das camadas adventícia, média e íntima da aorta. Houve considerável melhora das alterações cardíacas após transplante de medula, realizado no período neonatal.

### **1.3 Justificativa**

Diante de tantos achados controversos e da carência de estudos que descrevam as principais alterações ecocardiográficas em nosso meio, faz-se necessário aprimorar os conhecimentos neste tema com o intuito de melhorar o atendimento aos pacientes pediátricos com MPS.

Além disso, frente à perspectiva de tratamento específico desta doença pela reposição enzimática (Braunlin *et al.*, 2006a), torna-se fundamental definir o comprometimento cardiovascular inicial para no futuro determinar o impacto desta terapêutica sobre os pacientes pediátricos a ela submetidos ao longo de seu desenvolvimento.

## **2 OBJETIVOS**

a) Descrever as alterações ecocardiográficas de pacientes pediátricos com mucopolissacaridoses.

b) Caracterizar a evolução das lesões no período avaliado.

c) Estabelecer se há correlação entre a gravidade das lesões cardíacas e o acúmulo de dermatan sulfato neste grupo de pacientes.

## **3 MÉTODOS**

Foram analisados retrospectivamente os prontuários e os ecocardiogramas dos 28 pacientes (15M: 13F) acompanhados no Ambulatório de Genética do Instituto da Criança, entre setembro de 2003 e novembro de 2005: seis do tipo I, dois tipo II, seis do tipo III, sete do tipo IV, cinco do tipo VI e dois tipo VII. Neste período não era realizada ainda a reposição enzimática em nosso serviço, hoje disponível para os tipos I, II e VI.

Um mesmo cardiologista pediátrico realizou 53 ecocardiogramas, visto que 17 indivíduos submeteram-se a dois ou mais exames, com um intervalo de  $10,3 \pm 5,6$  meses.

A idade no momento do último exame variou de 2 a 14 anos (média de  $9,1 \pm 3,1$  anos).

Os exames foram realizados em repouso, sem sedação e nenhum paciente recebia medicações cardiovasculares no momento da avaliação.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para análise de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob nº 0223/07 (Anexo A).

### **3.1 Análise dos Prontuários**

Foram levantados os dados referentes à queixa cardiovascular e à ausculta, registrados pelo pediatra por ocasião da realização dos ecocardiogramas: cansaço aos esforços ou em repouso, palpitações, ortopnéia e dispnéia paroxística noturna; bem como presença de sopros, taquicardia, hiperfonese de bulhas e ausculta de terceira ou quarta bulhas.

Na maior parte dos casos não havia sido aferida a pressão arterial sistêmica na consulta pediátrica, o que inviabilizou a análise deste parâmetro.

Foram anotados os resultados de eletrocardiograma (ECG) e de polissonografia, quando presentes.

Buscou-se ainda referência a internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e a óbito no período avaliado.

### **3.2 Descrição da Avaliação Ecocardiográfica**

Todos os ecocardiogramas incluíram os modos uni e bidimensional, além do estudo Doppler com mapeamento de fluxo em cores. O registro de eletrocardiograma foi realizado concomitantemente aos exames. Todos os pacientes estavam em ritmo sinusal e a frequência cardíaca encontrava-se dentro dos limites esperados para a faixa etária.

Os aparelhos utilizados foram o GE-Logiq 500 e o GE-Vivid 3, ambos equipados com transdutores eletrônicos de 2 a 7.5 MHz.

A cada exame foram registrados peso (P) e estatura (E), possibilitando obter a superfície corpórea (SC) através da fórmula de Dubois e Dubois (1916):

$$SC = 0,007184 \times E^{0,725} \times P^{0,425}$$

### 3.2.1 Obtenção dos diâmetros ventriculares, da espessura de septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo

Ao Modo Unidimensional foi realizada a medida do diâmetro diastólico de ventrículo direito (VD), diâmetro diastólico (DDVE) e diâmetro sistólico (DSVE) do ventrículo esquerdo (VE), bem como da espessura do septo e da parede posterior.

Estes valores foram comparados à média esperada para a SC, segundo Kampmann *et al.* (2000). Foram considerados normais valores de escore Z entre -2 e +2. Valores superiores a +2 caracterizaram dilatação ventricular, hipertrofia de septo e de parede.

### 3.2.2 Obtenção dos Volumes do Ventrículo Esquerdo e Avaliação da Função Sistólica

Os volumes diastólico e sistólico do VE foram calculados pelo método de Teichholz, segundo as fórmulas:

$$\text{Volume diastólico} = \left[ \frac{7}{(2,4 + DDVE)} \right] \times DDVE^3$$

$$\text{Volume sistólico} = \left[ \frac{7}{(2,4 + DSVE)} \right] \times DSVE^3$$



A função sistólica do VE foi avaliada através do cálculo da fração de ejeção, sendo considerados normais valores  $\geq 55\%$ .

$$\text{Fração de ejeção} = \frac{\text{Volume diastólico} - \text{Volume sistólico}}{\text{Volume diastólico}} \times 100\%$$

### 3.2.3 Avaliação da função diastólica

A função diastólica de VE foi avaliada segundo o padrão de fluxo mitral combinado ao fluxo de veias pulmonares, quando não havia lesão significativa daquela valva. Não foram incluídos os pacientes com insuficiência de grau moderado ou importante, estenose e dupla lesão mitral.

A cada exame foram registradas ao Doppler mitral (Figura 1): as velocidades da onda de enchimento rápido (*E*), da onda de enchimento lento (*A*), a relação *E/A*, o tempo de desaceleração (*TD*) e o tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (*TRIV*).

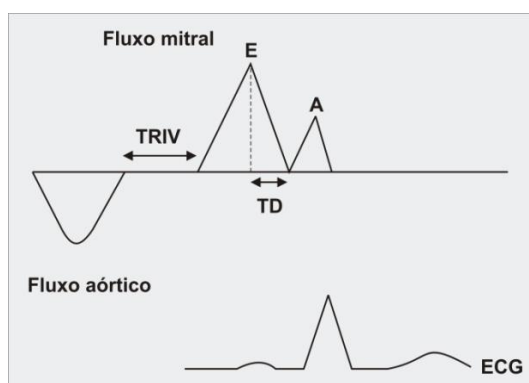
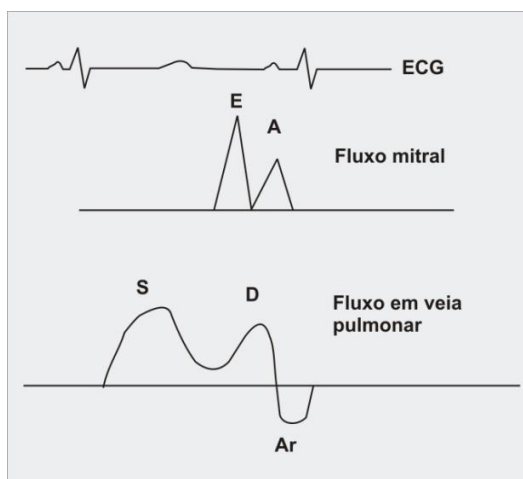


Figura 1 - Parâmetros de avaliação da função diastólica ao Doppler mitral

Já ao Doppler de veia pulmonar (Figura 2), foram determinadas as velocidades das ondas sistólica (*S*), diastólica (*D*) e da onda reversa (*Ar*).



**Figura 2 - Parâmetros de avaliação da função diastólica ao Doppler de veias pulmonares**

Os valores obtidos foram comparados aos esperados para a idade (Quadro 3).

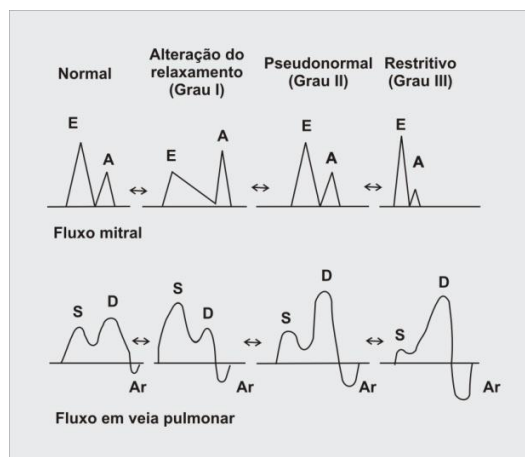
**Quadro 3 - Valores normais por faixa etária, adaptado de O'Leary *et al.* (1998)**

	Idade (anos)		
	2 - 8	9 - 12	13 - 17
<b>Fluxo mitral</b>			
Pico onda E (cm/s)	92 (14)*	86 (15)	88 (14)
Pico onda A (cm/s)	42 (11)	41 (9)	39 (8)
E/A	2,4 (0,7)	2,2 (0,6)	2,3 (0,6)
TD (ms)	145 (18)	157 (19)	172 (22)
TRIV (ms)	62 (10)	67 (10)	74 (13)
<b>Fluxo veias pulmonares</b>			
Pico onda S (cm/s)	46 (9)	45 (9)	41 (10)
Pico onda D (cm/s)	59 (8)	54 (9)	41 (10)
Pico da onda Ar (cm/s)	21(4)	21(5)	21(7)

\*Valor médio (um desvio padrão)

E = Onda de enchimento rápido; A = Onda de enchimento lento; TD = Tempo de desaceleração; TRIV = Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo; S = Sistólica; D = Diastólica; Ar = Onda reversa

O padrão de enchimento ventricular (Figura 3) foi então caracterizado como: normal, disfunção diastólica grau I (alteração do relaxamento), grau II (pseudonormal) ou grau III (restritivo).



**Figura 3 - Padrões de enchimento ventricular**

### 3.2.4 Avaliação da valva mitral

Ao modo bidimensional foi avaliado o aspecto morfológico da valva e do aparelho subvalvar. Determinou-se assim a presença ou não de espessamento destas estruturas, bem como de restrição à movimentação dos folhetos.

A área do orifício valvar mitral foi estimada através da planimetria, ao corte paraesternal eixo-curto. Foi considerada estenótica a valva cuja área foi inferior ao terceiro percentil esperado para a SC, segundo Riggs *et al.* (1983). O grau de regurgitação Mitral foi determinado pela relação entre a área do jato regurgitante ao Doppler e a área do átrio esquerdo, segundo orientações da “American Society of Echocardiography” (Zoghbi *et al.*, 2003) (Quadro 4).

**Quadro 4 - Quantificação do grau de regurgitação mitral**

<b>Insuficiência Mitral</b>	<b>Discreta</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
Área do jato regurgitante/ Área do Ae (%)	< 20%	20% a 40%	> 40%

Ae = Átrio esquerdo

**3.2.5 Avaliação da valva aórtica**

Ao modo bidimensional foi avaliado o aspecto morfológico da valva. Determinou-se assim a presença ou não de espessamento e de restrição à movimentação dos folhetos.

O grau de regurgitação aórtica foi determinado através da relação entre a espessura do jato regurgitante ao Doppler e o diâmetro da via de saída do VE, segundo orientações da “American Society of Echocardiography” (Quadro 5).

**Quadro 5 - Quantificação do grau de regurgitação aórtica**

<b>Insuficiência Aórtica</b>	<b>Discreta</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
Espessura do jato regurgitante/ diâmetro da VSVE (%)	< 25%	25% a 64%	≥ 65%

VSVE = Via de saída de ventrículo esquerdo

O grau de estenose aórtica foi determinado pela da velocidade máxima do fluxo aórtico ao Doppler (Shavelle e Otto, 2002) (Quadro 6).

**Quadro 6 - Quantificação do grau de estenose aórtica**

<b>Estenose Aórtica</b>	<b>Discreta</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
Velocidade máxima do jato (m/s)	< 3	3 a 4	> 4

### **3.2.6 Avaliação da pressão arterial pulmonar**

A pressão sistólica de artéria pulmonar foi estimada através da insuficiência tricúspide e a pressão média através da insuficiência pulmonar, ambas detectadas ao Doppler. Diagnosticou-se hipertensão pulmonar sempre que a pressão sistólica (PSAP) excedeu 35 mmHg, a pressão média (PMAP) excedeu 25 mmHg e/ou a pressão diastólica (PDAP) excedeu 15 mmHg (Lopes, 2005).

### **3.3 Análise Estatística**

Inicialmente os pacientes foram analisados quanto aos aspectos clínicos e parâmetros ecocardiográficos em conjunto e em seguida foram descritos os achados em cada tipo de MPS. Por fim, realizou-se a comparação entre o subgrupo que acumula (D+) e o que não acumula Dermatan Sulfato (D-).

O programa estatístico utilizado foi “Statistical Package for Social Sciency” e os testes estatísticos aplicados foram o Exato de Fisher e o de Correlação de Spearman, considerando-se um valor de p significativo  $\leq 0,05$ .

## **4 RESULTADOS**

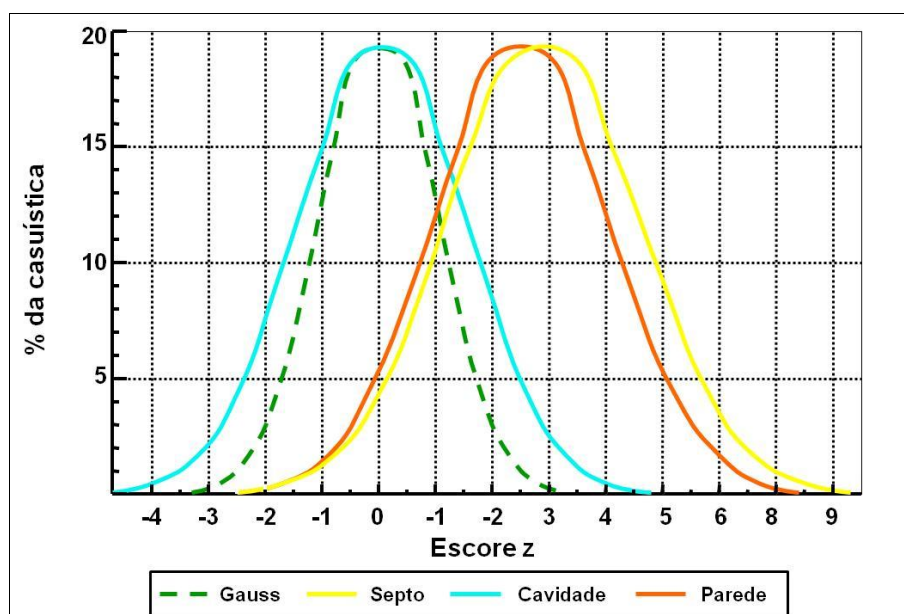
#### 4.1 Avaliação Global

Dos 28 pacientes estudados, 26 (93%) exibiram alguma alteração ecocardiográfica ao exame final. No entanto, em apenas 16 (57%) havia registro de ausculta anormal e em seis (21%) alguma queixa cardiovascular.

Foi diagnosticada dilatação de ventrículo direito em 10 pacientes, oito dos quais apresentaram também hipertensão pulmonar.

O escore Z médio do diâmetro diastólico de VE foi  $0 \pm 1,5$ , da espessura do septo interventricular  $+2,9 \pm 1,7$  e da parede posterior  $+2,5 \pm 1,5$  (Gráfico 1).

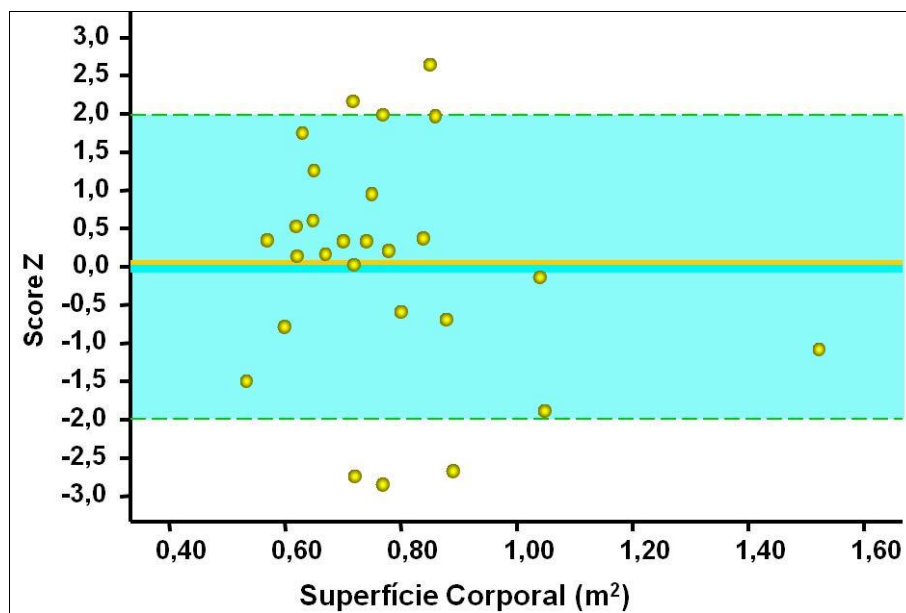
**Gráfico 1 - Escore Z - Resultados**



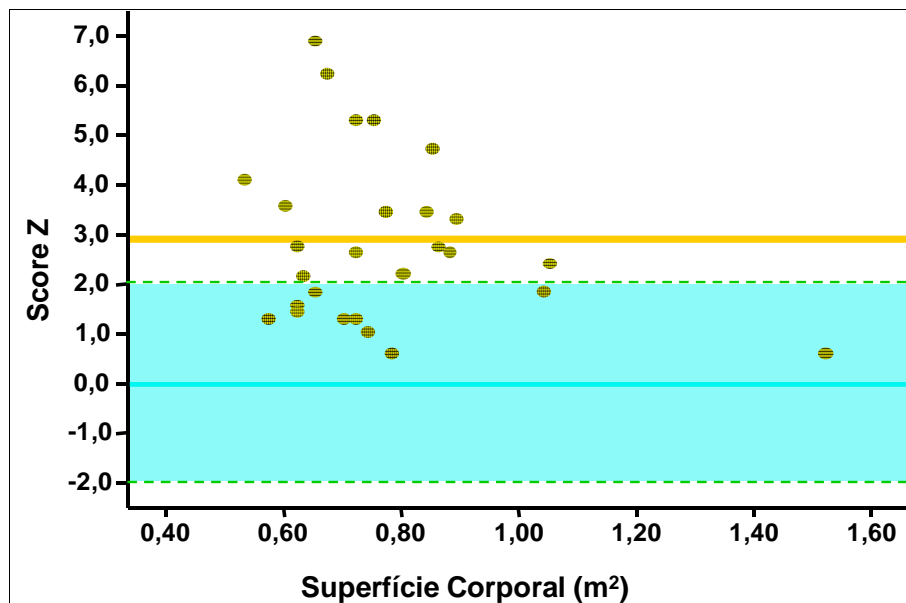
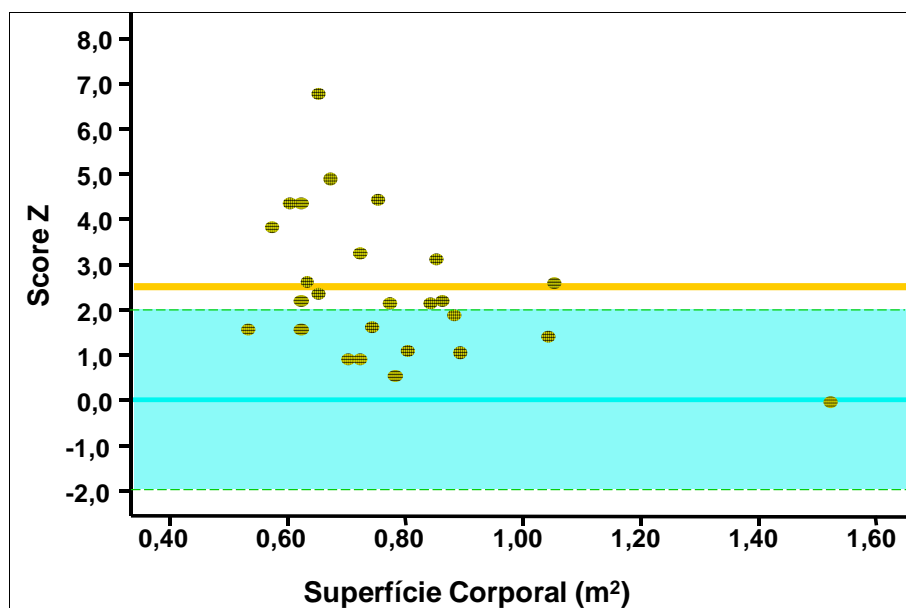
Somente dois pacientes (7%) apresentaram dilatação ventricular esquerda. Em três casos (10,7%) o diâmetro diastólico ficou abaixo do limite inferior esperado para a SC, devido à presença de hipertrofia concêntrica. (Gráfico 2).

Foi diagnosticada hipertrofia do septo e de parede posterior em 12 casos (43%), hipertrofia septal isolada em cinco (18%) e hipertrofia exclusiva da parede posterior em três (10%) (Gráficos 3 e 4).

**Gráfico 2 - Diâmetro diastólico de VE**





**Gráfico 3 - Espessura do septo****Gráfico 4 - Espessura da parede posterior de VE**

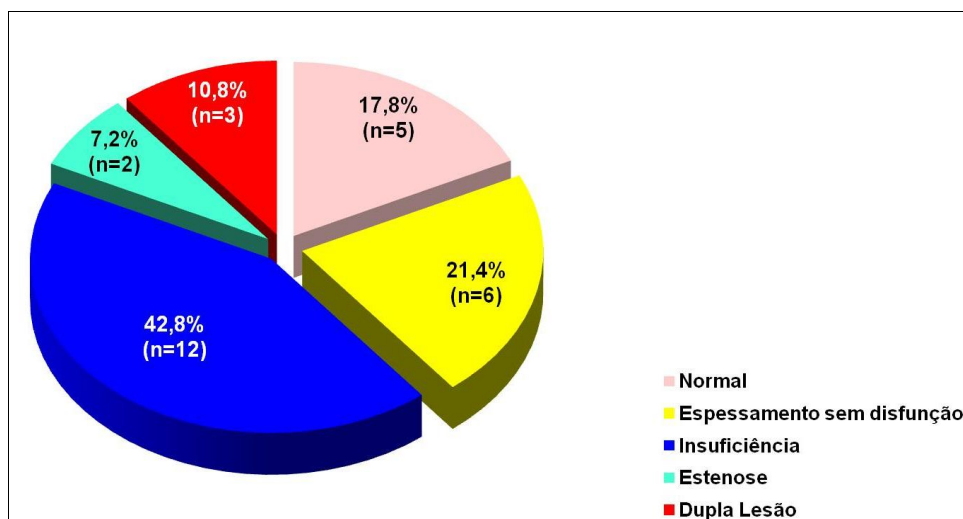
Todos os pacientes do estudo apresentaram função sistólica preservada, com FE variando de 60% a 84%. Em 22 casos foi possível avaliar também a função diastólica de ventrículo esquerdo. Destes, seis (27%) apresentaram disfunção diastólica de grau I: três com MPS I e três com MPS IV.

Nenhum paciente apresentou sinais de fibroelastose endocárdica ou espessamento de coronárias ao ecocardiograma.

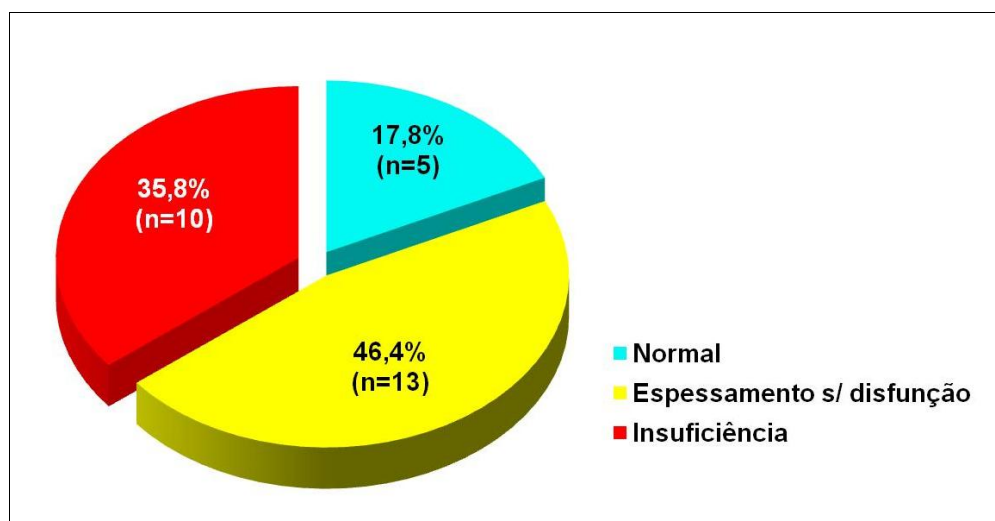
As valvas tricúspide e pulmonar não mostraram espessamento digno de nota, tendo apresentado insuficiência significativa apenas no contexto de hipertensão pulmonar.

Valva mitral normal foi o achado em cinco (17,8%) e espessamento sem disfunção em seis casos (21,4%). Espessamento valvar acompanhado de disfunção ocorreu em 17 pacientes (60,8%): 12 (42,8%) com insuficiência mitral, dois (7,2%) com estenose mitral e três (10,8%) com dupla lesão (Gráfico 5). Foi diagnosticado espessamento do aparelho subvalvar mitral em nove casos (32%).

**Gráfico 5 - Valva mitral - Resultados**



A valva aórtica foi considerada normal em cinco (17,8%) e espessada sem disfunção em 13 casos (46,4%). Espessamento com disfunção ocorreu em 10 pacientes (35,8%): todos com insuficiência aórtica, de grau discreto ou moderado (Gráfico 6).

**Gráfico 6 - Valva aórtica - Resultados**

Detectou-se hipertensão pulmonar em dez casos (36%): quatro com MPS I, um com MPS II, um com MPS III e quatro com MPS VI. Durante o período de estudo, quatro pacientes foram admitidos na UTI (um com MPS I, um com MPS II e dois com MPS VI) e dentre estes dois evoluíram a óbito (um com MPS I e um com MPS II), todos por piora da hipertensão pulmonar em vigência de infecção respiratória.

Quinze pacientes realizaram polissonografia e foi confirmado o diagnóstico de síndrome de apnéia obstrutiva em nove (60%) dos casos.

Dos 17 pacientes com dois ou mais exames, 14 (82%) mostraram piora ecocardiográfica justificada por surgimento (4/14) ou agravamento (6/14) de lesões valvares, surgimento (5/14) ou progressão (6/14) da hipertrofia ventricular, surgimento (4/14) ou agravamento de hipertensão pulmonar (1/14) e desenvolvimento de disfunção diastólica (1/14).

A cada avaliação ecocardiográfica, os 28 pacientes realizaram também eletrocardiograma. Apenas os pacientes com hipertensão pulmonar

apresentaram sobrecarga ventricular direita e em nenhum caso foram detectados sobrecarga ventricular esquerda, bloqueio atrioventricular, ou sinais de isquemia, segundo parecer de um cardiologista independente.

#### **4.2 Pacientes com MPS tipo I**

Foram estudados seis pacientes com diagnóstico de MPS tipo I (um com síndrome de Hurler e cinco com Hurler-Scheie), com idade média de  $6,8 \pm 3,5$  anos no momento do último exame.

Em nenhum caso houve registro de queixa cardiovascular e apenas dois pacientes apresentaram sopro cardíaco, segundo o pediatra. Quatro pacientes realizaram apenas uma avaliação ecocardiográfica e dois submeteram-se a ecocardiogramas seriados.

O ventrículo direito apresentou dilatação em quatro casos, todos com hipertensão pulmonar. Não foi detectado nenhum caso de dilatação de ventrículo esquerdo, no entanto cinco pacientes exibiram hipertrofia de septo e/ou de parede posterior.

Foi possível avaliar a função diastólica de ventrículo esquerdo nos seis pacientes, tendo sido identificada disfunção de grau I em metade deles.

A valva mitral foi considerada normal em apenas um caso e apresentou insuficiência de grau discreto nos outros cinco. Foi detectado espessamento do aparelho subvalvar mitral em apenas dois pacientes.

A valva aórtica foi descrita como normal em um, espessada sem disfunção em dois e ocorreu insuficiência de grau discreto em três casos.

Diagnosticou-se hipertensão pulmonar em quatro pacientes. Dentre estes, três realizaram polissonografia que evidenciou SAOS. Os outros dois pacientes com MPS I que não apresentaram hipertensão pulmonar também foram submetidos a estudo do sono, que nestes casos foi normal.

<b>Caso 1: RG 6109396I, masculino, 2 anos</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	0,53
Queixa cardiovascular	Ausente
Ausulta cardíaca	Normal
Geometria ventricular	<i>Hipertrofia do septo: escore Z = + 4,1</i>
Função ventricular esquerda	FE = 84% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Normal
Valva aórtica	Espessada sem disfunção
Pressão pulmonar	Normal
Polissonografia	Normal

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

O caso 1 apresentou hipertrofia do septo interventricular e espessamento da valva aórtica já aos dois anos, sem que houvesse qualquer suspeita clínica de lesão cardíaca.

<b>Caso 2: RG 13619027B, 2 anos e 7 meses</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	0,57
Queixa cardiovascular	Ausente
Ausulta cardíaca	Normal
Geometria ventricular	Dilatação de VD <i>Hipertrofia de parede posterior: escore Z = + 3,9</i>
Função ventricular esquerda	FE = 74% (nl); disfunção diastólica grau I
Valva mitral	Insuficiência discreta
Valva aórtica	Normal
Pressão pulmonar	Hipertensão pulmonar: PSAP = 46 mmHg
Polissonografia	SAOS

SC = Superfície corpórea; VD = Ventrículo direito; nl = Normal, FE = Fração de ejeção; PSAP = Pressão sistólica de artéria pulmonar

Chamou à atenção no caso 2 a presença de hipertensão pulmonar em idade precoce (dois anos e sete meses), associada à SAOS. A função sistólica de VE mostrou-se preservada, porém já se detectou disfunção diastólica de grau I.

<b>Caso 3, RG 6084060I, feminino, 8 anos</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	1,04
Queixa cardiovascular	Ausente
Ausculta cardíaca	Normal
Geometria ventricular	Normal
Função ventricular esquerda	FE = 64% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Insuficiência discreta
Valva aórtica	Insuficiência discreta
Pressão pulmonar	Normal
Polissonografia	Normal

SC = Superfície corpórea; nl = Normal, FE = Fração de ejeção

Apesar de não ter sido auscultado sopro cardíaco ao exame físico, foi identificada insuficiência das valvas mitral e aórtica de grau discreto no caso 3.

<b>Caso 4: RG 6103019F, masculino, 8 anos e 8 meses</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	0,65
Queixa cardiovascular	Ausente
Ausculta cardíaca	Sopro sistólico em área mitral
Geometria ventricular	Dilatação de VD <i>Hipertrofia do septo:</i> escore Z = +6,9 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = +6,8
Função ventricular esquerda	FE = 81% (nl); disfunção diastólica grau I
Valva mitral	Insuficiência discreta
Valva aórtica	Insuficiência discreta
Pressão pulmonar	Hipertensão pulmonar: PMAP = 45 mmHg
Polissonografia	Não realizou (foi a óbito)

SC = Superfície corpórea; VD = Ventrículo direito; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PMAP = Pressão média de artéria pulmonar

Além das lesões valvares esquerdas, o caso 4 apresentou importante hipertrofia do septo e da parede posterior de VE, acompanhada de disfunção diastólica.

Uma pneumonia agravou o quadro de hipertensão pulmonar e acarretou o óbito deste paciente na UTI aos nove anos, antes que fosse possível realizar polissonografia.

<b>Caso 5: RG 6101203F, feminino</b>			
	7 anos e 11 meses	8 anos e 11 meses	9 anos e 7 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,67	0,67	0,67
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente	Ausente
Ausculta cardíaca	Normal	Normal	Normal
Geometria ventricular	VD normal <i>Septo com espessura normal:</i> escore Z = +0,3 <i>Parede posterior com espessura normal:</i> escore Z = +1,5	Dilatação de VD <i>Septo com espessura normal:</i> escore Z = +1,6 <i>Parede posterior com espessura normal:</i> escore Z = +1,5	Dilatação de VD <i>Hipertrofia do septo:</i> escore Z = +6,3 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = +4,9
Função ventricular esquerda	FE = 75% (nl); função diastólica normal	FE = 60% (nl); função diastólica normal	FE = 78% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Insuficiência discreta Espessamento do aparelho subvalvar	Insuficiência discreta Espessamento do aparelho subvalvar	Insuficiência discreta Espessamento do aparelho subvalvar
Valva aórtica	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção
Pressão Pulmonar	Normal	Hipertensão Pulmonar: PSAP = 40 mmHg	Hipertensão Pulmonar: PSAP = 40 mmHg
Polissonografia	Não realizou	SAOS	Não realizou

SC = Superfície corpórea; VD = Ventrículo direito; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PSAP = Pressão sistólica de artéria pulmonar; SAOS = Síndrome de apnéia obstrutiva do sono

Apesar de não ter apresentado piora das lesões valvares ao longo dos exames, notou-se no caso 5 o rápido desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (intervalo menor do que um ano entre o segundo e terceiro ecocardiogramas).

Outro aspecto interessante é o diagnóstico de hipertensão pulmonar, que se fez concomitantemente à detecção da SAOS, aos oito anos e 11 meses.

<b>Caso 6: RG 3331898H, masculino</b>			
	8 anos e 7 meses	8 anos e 11 meses	9 anos e 4 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,66	0,66	0,72
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente	Ausente
Ausculta cardíaca	Sopro sistólico em área mitral	Sopro sistólico em área mitral	Sopro sistólico em área mitral
Geometria ventricular	Dilatação de VD <i>Hipertrofia de septo: escore Z = +3,3</i> <i>Hipertrofia de parede posterior: escore Z = +3,3</i>	Dilatação de VD <i>Hipertrofia do septo: escore Z = +5,3</i> <i>Hipertrofia de parede posterior: escore Z = +4,5</i>	Dilatação de VD <i>Hipertrofia do septo: escore Z = +5,3</i> <i>Hipertrofia de parede posterior: escore Z = +4,8</i>
Função Ventricular Esquerda	FE = 68% (nl); função diastólica normal	FE = 77% (nl); função diastólica normal	FE = 80% (nl); disfunção diastólica de grau I
Valva mitral	Insuficiência discreta espessamento do aparelho subvalvar	Insuficiência discreta espessamento do aparelho subvalvar	Insuficiência discreta espessamento do aparelho subvalvar
Valva aórtica	Insuficiência discreta	Insuficiência discreta	Insuficiência discreta
Pressão Pulmonar	Hipertensão pulmonar: PSAP = 45 mmHg	Pressão pulmonar normal (em CPAP): PSAP = 31 mmHg	Pressão pulmonar normal (em CPAP): PSAP = 32 mmHg
Polissonografia	SAOS: 147 eventos /hora	SAOS: 17,7 eventos /hora (em CPAP)	Não realizou

SC = Superfície corpórea; VD = Ventrículo direito; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PSAP = Pressão sistólica de artéria pulmonar; SAOS = Síndrome de apnéia obstrutiva do sono



No caso 6 também não houve piora das lesões valvares descritas no primeiro exame, porém ocorreu nítida a progressão da hipertrofia tanto de septo quanto de parede posterior do VE, como demonstram os valores de escore Z obtidos.

Houve também piora do padrão de enchimento ventricular, com o desenvolvimento disfunção diastólica de grau I aos nove anos e quatro meses.

Este paciente apresentou SAOS de grau acentuado aos oito anos e sete meses (147 eventos/hora), o que justificou a indicação de pressão positiva contínua em vias aéreas durante o sono. Esta medida contribuiu para a redução substancial do número de apnéias/hipopnéias (17,7/hora) e para a queda da pressão sistólica pulmonar (de 45 para 31 mmHg), como demonstrado pelo segundo ecocardiograma realizado aos oito anos e 11 meses.

### 4.3 Pacientes com MPS tipo II

Foram avaliados dois pacientes com MPS tipo II: o caso 7 com 11 anos e seis meses e o caso oito com 10 anos e quatro meses, por ocasião do último exame.

Somente no caso 7 houve queixa de cansaço aos esforços, porém foi detectado sopro sistólico em área mitral em ambos. O caso 7 submeteu-se a três ecocardiogramas e o caso 8 a somente um.

<b>Caso 7: RG 6120340H, masculino</b>			
	10 anos e 2 meses	11 anos	11 anos e 6 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,97	0,85	0,85
Queixa cardiovascular	Cansaço aos médios esforços	Cansaço aos médios esforços	Cansaço aos pequenos esforços
Ausculta cardíaca	Sopro sistólico em área mitral	Sopro sistólico em área mitral	Sopro sistólico em área mitral
Geometria ventricular	VD normal VE normal: escore Z = +0,3 Hipertrofia de septo: escore Z = +4,7 Hipertrofia de parede posterior: escore Z = +2,1	VD normal VE normal: escore Z = +2,0 Hipertrofia de septo: escore Z = +4,8 Hipertrofia de parede posterior: escore Z = +3,1	Dilatação de VD Dilatação de VE: escore Z = +2,7 Hipertrofia de septo: escore Z = +4,8 Hipertrofia de parede posterior: escore Z = +3,1
Função ventricular esquerda	FE = 75% (nl); função diastólica não avaliada	FE = 77% (nl); função diastólica não avaliada	FE = 68% (nl); função diastólica não avaliada
Valva mitral	Insuficiência discreta	Insuficiência moderada Espessamento do aparelho subvalvar	Insuficiência moderada Espessamento do aparelho subvalvar
Valva aórtica	Insuficiência moderada	Insuficiência moderada	Insuficiência moderada
Pressão pulmonar	Pressão pulmonar normal	Pressão pulmonar normal	Hipertensão pulmonar: PSAP = 55 mmHg
Polissonografia	SAOS	Não realizou	Não realizou

SC = Superfície corpórea; VD = Ventrículo direito; VE = Ventrículo esquerdo; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PSAP = Pressão sistólica de artéria pulmonar; SAOS = Síndrome de apnéia obstrutiva do sono

O caso 7 desenvolveu hipertrofia e por fim dilatação de ventrículo esquerdo. A valva mitral, que inicialmente exibia apenas insuficiência discreta, passou a apresentar insuficiência moderada e espessamento do aparelho subvalvar aos 11anos. A valva aórtica manteve insuficiência de grau moderado, ao longo de todo o período de estudo.

Neste paciente foi também diagnosticada SAOS e mais tarde hipertensão pulmonar importante. Evoluiu a óbito aos 12 anos na UTI, por aumento da pressão pulmonar em vigência de pneumonia e sepse.

<b>Caso 8: RG 5237245K, masculino, 10 anos e 4 meses</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	0,78
Queixa cardiovascular	Ausente
Ausculta cardíaca	Sopro sistólico em área mitral
Geometria ventricular	Normal
Função ventricular esquerda	FE = 73% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Insuficiência discreta
Valva aórtica	Normal
Pressão pulmonar	Normal
Polissonografia	Não realizou

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

A função diastólica foi avaliada somente no caso 8 e foi normal. Neste mesmo paciente detectou-se ainda insuficiência mitral de grau discreto.

#### 4.4 Pacientes com MPS tipo III

Foram avaliados seis pacientes com MPS III (três do subtipo A e três do subtipo B), com idade média de  $9,3 \pm 2,3$  anos no momento do último exame. Duas pacientes eram irmãs gêmeas (casos 12 e 13)

Todos os pacientes mostraram-se assintomáticos e em apenas um caso foi detectado sopro à ausculta cardíaca. Um paciente submeteu-se a dois exames (caso 14) e os demais realizaram apenas uma avaliação.

O ventrículo direito exibiu dilatação apenas no caso 10, o qual apresentou também SAOS e hipertensão pulmonar.

Em três pacientes ocorreu hipertrofia septal isolada (casos 11,12 e 13) e em um foi identificada hipertrofia combinada de septo e parede (caso 10). Não houve disfunção sistólica ou diastólica de ventrículo esquerdo.

A valva mitral foi considerada espessada em quatro pacientes (casos 10, 11,12 e 14) e a valva aórtica em três (casos 11,13 e 14), porém sem nenhum sinal de disfunção.

Apenas o caso 9 apresentou ecocardiograma normal.

<b>Caso 9: RG 6084304K, feminino, 6 anos e 4 meses</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	0,75
Queixa cardiovascular	Ausente
Ausculta cardíaca	Normal
Geometria ventricular	Normal
Função ventricular esquerda	FE = 76% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Normal
Valva aórtica	Normal
Pressão pulmonar	Normal
Polissonografia	Não realizou

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

<b>Caso 10: RG 6071084I, feminino, 10 anos e 2 meses</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	1,05
Queixa cardiovascular	Ausente
Ausculta cardíaca	Normal
Geometria ventricular	Dilatação de VD <i>Hipertrofia do septo:</i> escore Z = +2,4 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = +2,6
Função ventricular esquerda	FE = 64% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Espessada sem disfunção
Valva aórtica	Normal
Pressão pulmonar	PMAP = 38 mmHg
Polissonografia	SAOS

SC = Superfície corpórea; VD = Ventriculo direito; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PMAP = Pressão média de artéria pulmonar; SAOS = Síndrome de apnéia obstrutiva do sono

<b>Caso 11: RG 6088440A, feminino, 6 anos e 5 meses</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	0,86
Queixa cardiovascular	Ausente
Ausculta cardíaca	Normal
Geometria ventricular	<i>Hipertrofia do septo:</i> escore Z = +2,8
Função ventricular esquerda	FE = 72% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Espessada sem disfunção
Valva aórtica	Espessada sem disfunção
Pressão pulmonar	Normal
Polissonografia	Não realizou

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

<b>Caso 12: RG 6114156D, feminino, 9 anos e 2 meses</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	0,89
Queixa cardiovascular	Ausente
Ausculta cardíaca	Normal
Geometria ventricular	<i>Hipertrofia de septo: escore Z = +3,3</i>
Função ventricular esquerda	FE = 73% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Espessada sem disfunção
Valva aórtica	Normal
Pressão pulmonar	Normal
Polissonografia	Não realizou

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

<b>Caso 13: RG 6114154F, feminino, 9 anos e 2 meses</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	0,88
Queixa cardiovascular	Ausente
Ausculta cardíaca	Normal
Geometria ventricular	<i>Hipertrofia de septo: escore Z = +2,7</i>
Função ventricular esquerda	FE = 84% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Normal
Valva aórtica	Espessada sem disfunção
Pressão pulmonar	Normal
Polissonografia	Não realizou

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

<b>Caso 14: RG 6103187E, masculino</b>		
	13 anos e 7 meses	14 anos e 5 meses
SC (m <sup>2</sup> )	1,50	1,50
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente
Ausculta cardíaca	Sopro sistólico em área aórtica	Sopro sistólico em área aórtica
Geometria ventricular	normal	normal
Função ventricular esquerda	FE = 84% (nl); função diastólica normal	FE = 83% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Normal	Espessada sem disfunção
Valva aórtica	Espessada	Espessada
Pressão pulmonar	Normal	Normal
Polissonografia	Normal	Não realizou

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

#### 4.5 Pacientes com MPS tipo IV

Foram acompanhados sete pacientes com MPS IV (todos do subtipo A), com idade média de  $9,5 \pm 3,7$  anos ao último exame.

Todos se mostraram assintomáticos, porém quatro apresentaram alteração de ausculta cardíaca. Ao todo foram realizados 17 exames, com uma média de 2,4 ecocardiogramas por paciente.

O ventrículo direito apresentou dilatação em dois casos, não associada à presença de hipertensão pulmonar.

Ocorreu hipertrofia concomitante de septo e de parede em três casos, hipertrofia septal isolada em um caso e hipertrofia exclusiva de parede posterior também em um caso. Somente dois pacientes conservaram geometria ventricular normal.

Foi possível avaliar a função diastólica de ventrículo esquerdo em todos os pacientes e foi diagnosticada disfunção de grau I em três deles.

A valva mitral foi descrita como normal em dois, espessada sem disfunção em dois e apresentou insuficiência de grau discreto nos outros três casos. A valva aórtica foi normal em apenas um paciente, exibindo espessamento sem disfunção em cinco e insuficiência discreta em um caso.

Nenhum paciente desenvolveu hipertensão pulmonar.

Verificou-se piora ecocardiográfica em cinco dos sete casos, justificada por: surgimento de nova lesão valvar (2/5), agravamento de lesão valvar prévia (1/5), surgimento de hipertrofia (4/5) e piora da hipertrofia de septo e/ou parede posterior de VE (1/5).

<b>Caso 15: RG 6090448E, masculino</b>			
	6 anos e 6 meses	6 anos e 11 meses	7 anos e 11 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,69	0,70	0,70
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente	Ausente
Ausculta cardíaca	Normal	Normal	Normal
Geometria ventricular	Normal	Normal	Normal
Função ventricular esquerda	FE = 77% (nl); função diastólica normal	FE = 84% (nl); função diastólica normal	FE = 78% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção	Insuficiência mitral discreta
Valva aórtica	Normal	Normal	Valva aórtica espessada, sem disfunção
Pressão pulmonar	Pressão pulmonar normal	Pressão pulmonar normal	Pressão pulmonar normal
Polissonografia	Não realizou	Não realizou	Normal

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

No caso 15 ocorreu progressão da lesão valvar mitral e desenvolvimento de espessamento valvar aórtico, ao longo do último ano de acompanhamento.



<b>Caso 16: RG 6086002D, masculino</b>			
	4 anos e 4 meses	5 anos e 5 meses	6 anos e 6 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,69	0,70	0,70
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente	Ausente
Ausculta cardíaca	Normal	Normal	Normal
Geometria ventricular	VD normal Septo com espessura normal: escore Z = +1 Parede posterior com espessura normal: escore Z = +1	VD normal Septo com espessura normal: escore Z = +1,2 Parede posterior com espessura normal: escore Z = +1,2	VD normal Hipertrofia de septo: escore Z = + 2,8 Hipertrofia de parede posterior: escore Z = + 4,4
Função ventricular esquerda	FE = 77% (nl); função diastólica normal	FE = 77% (nl); função diastólica normal	FE = 77% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Normal	Normal	Normal
Valva aórtica	Normal	Valva aórtica espessada, sem disfunção	Valva aórtica espessada, sem disfunção
Pressão pulmonar	Pressão pulmonar normal	Pressão pulmonar normal: PSAP = 29 mmHg	Pressão pulmonar normal
Polissonografia	Não realizou	Normal	Não realizou

SC = Superfície corpórea; VD = Ventrículo direito; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

A piora no caso 16 deveu-se ao desenvolvimento de hipertrofia de VE.

<b>Caso 17: RG 4070210C, masculino</b>		
	13 anos e 5 meses	14 anos
SC (m <sup>2</sup> )	0,78	0,80
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente
Ausculta cardíaca	Sopro sistólico em área mitral	Sopro sistólico em área mitral
Geometria ventricular	VD normal <i>Hipertrofia do septo:</i> escore Z = + 2,2 <i>Parede posterior com espessura normal</i> escore Z = +1	VD dilatado <i>Hipertrofia do septo:</i> escore Z = + 2,2 <i>Parede posterior com espessura normal</i> escore Z = +1
Função ventricular esquerda	FE = 77% (nl); função diastólica normal	FE = 77% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção
Valva aórtica	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção
Pressão pulmonar	Normal: PSAP = 25 mmHg	Normal
Polissonografia	Não realizou	Não realizou

SC = Superfície corpórea; VD = Ventrículo direito; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PSAP = Pressão sistólica de artéria pulmonar

Ocorreu hipertrofia septal no caso 17, sem progressão das lesões valvares ou desenvolvimento de disfunção ventricular. A pressão pulmonar também se manteve dentro de parâmetros normais.

<b>Caso 18: RG 6070586C, masculino</b>			
	11 anos e 6 meses	12 anos e 4 meses	12 anos e 8 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,80	0,84	0,84
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente	Ausente
Auscultação cardíaca	Normal	Normal	Sopro sistólico em área mitral
Geometria ventricular	VD normal Septo com espessura normal: escore Z = +1,4 Parede posterior com espessura normal: escore Z = +1,1	Dilatação de VD Hipertrofia de septo: escore Z = + 2,6 Parede posterior com espessura normal: escore Z = +1,5	Dilatação de VD Hipertrofia de septo: escore Z = + 3,5 Hipertrofia de parede posterior: escore Z = + 2,2
Função ventricular esquerda	FE = 79,8% (nl); disfunção diastólica de grau I	FE = 70% (nl); disfunção diastólica de grau I	FE = 68% (nl); disfunção diastólica de grau I
Valva mitral	Insuficiência discreta e Espessamento do aparelho subvalvar	Insuficiência discreta e Espessamento do aparelho subvalvar	Insuficiência discreta Espessamento do aparelho subvalvar
Valva aórtica	Insuficiência discreta	Insuficiência discreta	Insuficiência discreta
Pressão pulmonar	Pressão pulmonar normal	Pressão pulmonar normal	Pressão pulmonar normal
Polissonografia	Não realizou	Não realizou	Não realizou

SC = Superfície corpórea; VD = Ventrículo direito; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

No caso 18 constatou-se dilatação do ventrículo direito, não associada à presença de hipertensão pulmonar.

O paciente passou a exibir hipertrofia do septo aos 12 anos e quatro meses e de parede posterior aos 12 anos e oito meses, porém não houve piora das lesões valvares no período de observação. Manteve ainda disfunção diastólica de ventrículo esquerdo de grau I, ao longo de todos os exames.

<b>Caso 19: RG 6102607C, feminino</b>		
	3 anos	4 anos e 4 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,55	0,62
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente
Ausculata Cardíaca	Normal	Normal
Geometria ventricular	Normal	Normal
Função ventricular esquerda	FE = 77% (nl); função diastólica normal	FE = 60 % (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Normal	Normal
Valva aórtica	Normal	Normal
Pressão pulmonar	Normal	Normal
Polissonografia	Não realizou	Não realizou

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

O caso 19 foi o único no qual não foram identificadas alterações ecocardiográficas, entre os portadores de MPS tipo IV.

<b>Caso 20: RG 6056486K, masculino</b>		
	9 anos e 1 mês	10 anos e 2 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,53	0,60
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente
Ausculta cardíaca	Sopro sistólico em área mitral	Sopro sistólico em área mitral
Geometria ventricular	VD normal <i>Hipertrofia de septo:</i> escore Z = + 2,3 <i>Parede posterior com espessura normal:</i> escore Z = +1,0	Dilatação de VD <i>Hipertrofia de septo:</i> escore Z = +3,6 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = + 4,4
Função ventricular esquerda	FE = 82% (nl); função diastólica normal	FE = 79 % (nl); Disfunção diastólica de grau I
Valva mitral	Insuficiência discreta	Insuficiência discreta Espessamento do aparelho subvalvar
Valva aórtica	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção
Pressão pulmonar	Normal	Normal
Polissonografia	Não realizou	Não realizou

SC = Superfície corpórea; VD = Ventrículo direito; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

Concomitantemente à piora da hipertrofia septal e ao surgimento de hipertrofia da parede posterior, detectou-se disfunção diastólica de grau I no caso 20.

<b>Caso 21: RG 4070211B, masculino</b>		
	10 anos e 8 meses	11 anos e 10 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,62	0,63
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente
Ausculta cardíaca	Sopro sistólico em área mitral	Sopro sistólico em área mitral
Geometria ventricular	<i>Septo com espessura normal:</i> escore Z = +1 <i>Parede posterior com espessura normal:</i> escore Z = +1	<i>Septo com espessura normal:</i> escore Z = +2 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = +2,7
Função ventricular esquerda	FE = 79 % (nl); Disfunção diastólica de grau I	FE = 76 % (nl); Disfunção diastólica de grau I
Valva mitral	Insuficiência discreta	Insuficiência discreta
Valva aórtica	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção
Pressão pulmonar	Normal	Normal
Polissonografia	Não realizou	Não realizou

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal

O caso 21 desenvolveu hipertrofia da parede posterior e a espessura do septo atingiu o limite superior da normalidade aos 11 anos e 10 meses. Foi identificada também disfunção diastólica do ventrículo esquerdo de grau I, desde a primeira avaliação.

#### 4.6 Pacientes com MPS tipo VI

Foram avaliados cinco pacientes com MPS VI, com idade média de  $11,1 \pm 1,0$  anos, no momento do último exame.

Três apresentaram sintomas cardiovasculares e todos mostraram alguma alteração de ausculta cardíaca. Ao todo foram realizados 12 exames, com uma média de 2,4 ecocardiogramas por paciente.

Em três pacientes ocorreu dilatação de ventrículo direito, em associação com a presença de SAOS e de hipertensão pulmonar.

Em apenas um paciente diagnosticou-se geometria ventricular esquerda normal. Três exibiram hipertrofia combinada de septo e de parede e um apresentou ventrículo esquerdo hipertrófico e dilatado.

Não foi possível avaliar a função diastólica de VE segundo o padrão de fluxo mitral, uma vez que todos os pacientes apresentaram lesões significativas desta valva: dois com estenose e três com dupla lesão.

A valva aórtica foi descrita como espessada sem disfunção em dois casos e mostrou insuficiência discreta em três.

Quatro pacientes receberam diagnóstico de hipertensão pulmonar. Destes, três realizaram polissonografia que identificou SAOS.

Verificou-se piora evolutiva em quatro dos cinco pacientes, justificada por: agravamento de lesão valvar (3/4), piora do grau de hipertrofia do VE (3/4), surgimento (2/4) ou piora da hipertensão pulmonar (1/4).

<b>Caso 22: RG 3213339J, feminino</b>		
	10 anos	11 anos e 10 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,54	0,62
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente
Ausulta cardíaca	Sopro diastólico em área mitral	Sopro diastólico em área mitral
Geometria ventricular	Normal	Normal
Função ventricular esquerda	FE = 79,5 % (nl); Função diastólica não avaliada	FE = 71 % (nl); Função diastólica não avaliada
Valva mitral	Estenótica área do orifício = 1,34 cm <sup>2</sup> (área esperada = 2,3 cm <sup>2</sup> )* Espessamento do aparelho subvalvar	Estenótica área do orifício = 1,2 cm <sup>2</sup> (área esperada = 2,5 cm <sup>2</sup> )* Espessamento do aparelho subvalvar
Valva aórtica	Espessada sem disfunção	Insuficiência aórtica discreta
Pressão pulmonar	Normal: PSAP = 27 mmHg	Hipertensão pulmonar: PSAP = 38 mmHg
Polissonografia	Não realizou	Não realizou

\*Área do orifício valvar esperada para a superfície corpórea, correspondendo ao terceiro percentil  
SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PSAP = Pressão sistólica de artéria pulmonar

Apesar da ausência de queixa clínica, notou-se no caso 22 piora progressiva do grau de estenose valvar mitral, acompanhada pelo desenvolvimento de hipertensão pulmonar aos 11 anos e 10 meses. A valva aórtica passou a apresentar insuficiência discreta ao último exame.



<b>Caso 23: RG 6082678F, sexo feminino</b>		
	10 anos e 11 meses	12 anos e 2 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,77	0,77
Queixa Cardiovascular	Dispnéia aos médios esforços	Dispnéia aos médios esforços
Ausculta Cardíaca	Sopro diastólico em área mitral	Sopro diastólico em área mitral
Geometria Ventricular	<i>Hipertrofia do septo:</i> escore Z = +2,1 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = +2,2	<i>Hipertrofia do septo:</i> escore Z = +3,5 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = +2,5
Função Ventricular Esquerda	FE = 66 % (nl); Função diastólica não avaliada	FE = 78 % (nl); Função diastólica não avaliada
Valva mitral	Estenótica área do orifício = 2,3 cm <sup>2</sup> (área esperada = 3,5 cm <sup>2</sup> )* Espessamento do aparelho subvalvar	Estenótica área do orifício = 2,3 cm <sup>2</sup> (área esperada = 3,5 cm <sup>2</sup> )* Espessamento do aparelho subvalvar
Valva aórtica	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção
Pressão Pulmonar	Normal: PDAP = 08 mmHg	Hipertensão pulmonar: PDAP = 20 mmHg
Polissonografia	Não realizou	SAOS

\*Área do orifício valvar esperada para a superfície corpórea, correspondendo ao terceiro percentil  
SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PDAP = Pressão diastólica de artéria pulmonar;  
SAOS = Síndrome de apnéia obstrutiva do sono

Não ocorreu piora do grau de estenose mitral ao longo do acompanhamento do caso 23, porém a hipertrofia ventricular esquerda agravou-se e o paciente desenvolveu SAOS e hipertensão pulmonar.

<b>Caso 24: RG 6082679E, masculino</b>				
	8 anos e 4 meses	8 anos e 10 meses	9 anos e 5 meses	10 anos
SC (m <sup>2</sup> )	0,70	0,70	0,70	0,70
Queixa cardiovascular	Ortopnéia e cansaço aos médios esforços	Ortopnéia e cansaço aos pequenos esforços	Ortopnéia e cansaço aos pequenos esforços	Ortopnéia e cansaço aos pequenos esforços
Ausculta cardíaca	Sopro diastólico em área mitral e hiperfonese de segunda bulha em área pulmonar	Sopro diastólico em área mitral e hiperfonese de segunda bulha em área pulmonar	Sopro diastólico em área mitral e hiperfonese de segunda bulha em área pulmonar	Sopro diastólico em área mitral e hiperfonese de segunda bulha em área pulmonar
Geometria ventricular	Dilatação de VD <i>Hipertrofia de septo:</i> escore Z = + 4,7 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = + 3,3	Dilatação de VD <i>Hipertrofia de septo:</i> escore Z = + 5 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = + 4,2	Dilatação de VD <i>Hipertrofia de septo:</i> escore Z = + 5,3 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = + 4,5	Dilatação de VD <i>Hipertrofia de septo:</i> escore Z = + 5,3 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = + 4,5
Função ventricular esquerda	FE = 73,4% (nl); função diastólica não avaliada	FE = 80% (nl); função diastólica não avaliada	FE = 87% (nl); função diastólica não avaliada	FE = 81% (nl); função diastólica não avaliada
Valva mitral	Dupla lesão, com insuficiência discreta. Área do orifício = 2,3 cm <sup>2</sup> (área esperada = 3 cm <sup>2</sup> )* Espessamento do aparelho subvalvar	Dupla lesão, com insuficiência discreta. Área do orifício = 1,43 cm <sup>2</sup> (área esperada = 3 cm <sup>2</sup> )* Espessamento do aparelho subvalvar	Dupla lesão, com insuficiência discreta. Área do orifício = 1,35 cm <sup>2</sup> (área esperada = 3 cm <sup>2</sup> )* Espessamento do aparelho subvalvar	Dupla lesão, com insuficiência discreta. Área do orifício = 1,35 cm <sup>2</sup> (área esperada = 3 cm <sup>2</sup> )* Espessamento do aparelho subvalvar
Valva aórtica	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção	Espessada sem disfunção
Pressão Pulmonar	Hipertensão pulmonar: PSAP = 64 mmHg	Hipertensão pulmonar: PSAP = 64 mmHg	Hipertensão pulmonar: PSAP = 62 mmHg (pós adenoidectomia)	Hipertensão pulmonar: PSAP = 45 mmHg (em CPAP)
Polissonografia	Não realizou	Não realizou	SAOS: 43,5 eventos/hora (pós adenoidectomia)	Não realizou

\*Área do orifício valvar esperada para a superfície corpórea, correspondendo ao terceiro percentil  
SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PSAP = Pressão sistólica de artéria pulmonar;  
SAOS = Síndrome de apnéia obstrutiva do sono

O caso 24 apresentou piora progressiva da hipertrofia de septo e de parede posterior, bem como redução da área do orifício valvar mitral.

Manteve hipertensão pulmonar em todas as avaliações, com alguma redução da pressão sistólica após instalação de pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP). Cabe notar que a adenoidectomia realizada aos nove anos não mostrou impacto sobre a síndrome de apnéia obstrutiva do sono ou sobre a hipertensão pulmonar.

<b>Caso 25: RG 6074579E, masculino</b>		
	8 anos e 7 meses	10 anos
SC (m <sup>2</sup> )	0,7	0,7
Queixa cardiovascular	Cansaço aos médios esforços	Cansaço aos médios esforços
Ausculta cardíaca	Sopro diastólico em área mitral	Sopro diastólico em área mitral
Geometria ventricular	Dilatação de VD <i>Hipertrofia de septo:</i> escore Z = + 2,9 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = +2,2	Dilatação de VD <i>Hipertrofia de septo:</i> escore Z = + 3,5 <i>Hipertrofia de parede posterior:</i> escore Z = +3,6
Função ventricular esquerda	FE = 74,2% (nl); função diastólica não avaliada	FE = 77% (nl); função diastólica não avaliada
Valva mitral	Dupla lesão, com insuficiência discreta. Área do orifício = 1,7 cm <sup>2</sup> (área esperada = 3 cm <sup>2</sup> )*	Dupla lesão, com insuficiência discreta. Área do orifício = 1,7 cm <sup>2</sup> (área esperada = 3 cm <sup>2</sup> )*
Valva aórtica	Insuficiência discreta	Insuficiência discreta
Pressão pulmonar	Hipertensão pulmonar: PSAP = 54 mmHg	Hipertensão pulmonar: PSAP = 42 mmHg (com CPAP)
Polissonografia	SAOS: 26,3 eventos/hora	SAOS: 18,3 eventos/hora

\*Área do orifício valvar esperada para a superfície corpórea, correspondendo ao terceiro percentil

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PSAP = Pressão sistólica de artéria pulmonar; SAOS = Síndrome de apnéia obstrutiva do sono

O caso 25 não mostrou piora das lesões descritas inicialmente em valvas mitral e aórtica. Notou-se a presença de SAOS e hipertensão

pulmonar desde o primeiro exame, com discreta redução da pressão sistólica e do número de apnéias/hipopnéias após instalação do CPAP.

<b>Caso 26: RG 6091942H, feminino</b>		
	10 anos e 8 meses	11 anos e 5 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,72	0,72
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente
Ausculta cardíaca	Sopro diastólico em área mitral	Sopro diastólico em área mitral
Geometria ventricular	<i>Dilatação de VE: escore Z = +2,2 Hipertrofia do septo: escore Z = + 2,7 Hipertrofia de parede posterior: escore Z = + 2,2</i>	<i>Dilatação de VE: escore Z = +3,6 Hipertrofia do septo: escore Z = + 3,5 Hipertrofia de parede posterior: escore Z = +3,3</i>
Função ventricular esquerda	FE = 79% (nl); função diastólica não avaliada	FE = 72% (nl); função diastólica não avaliada
Valva mitral	Dupla lesão, com insuficiência moderada. Área do orifício = 1,8 cm <sup>2</sup> (área esperada = 3 cm <sup>2</sup> )* Espessamento do aparelho subvalvar	Dupla lesão, com insuficiência moderada. Área do orifício = 1,5 cm <sup>2</sup> (área esperada = 3 cm <sup>2</sup> )* Espessamento do aparelho subvalvar
Valva aórtica	Insuficiência discreta	Insuficiência discreta
Pressão pulmonar	Normal PSAP = 29 mmHg	Normal PSAP = 33 mmHg.
Polissonografia	Normal	Não realizou

\*Área do orifício valvar esperada para a superfície corpórea, correspondendo ao terceiro percentil  
SC = Superfície corpórea; VD = Ventriculo direito; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PSAP = Pressão sistólica de artéria pulmonar

No caso 26, a redução do orifício valvar mitral e a progressão da hipertrofia de septo e de parede posterior contribuíram para a piora ecocardiográfica. É interessante notar que, mesmo com significativo comprometimento valvar mitral (dupla lesão com insuficiência moderada), a paciente não referiu queixa cardiovascular.

#### 4.7 Pacientes com MPS tipo VII

Apenas dois pacientes com MPS tipo VII foram avaliados: o caso 27 com sete anos e oito meses e o caso 28 com sete anos e oito meses, ao último exame.

Somente no caso 27 houve queixa de cansaço aos esforços, porém foi detectado sopro sistólico em área mitral em ambos. O caso 27 submeteu-se a um ecocardiograma e o caso 28 a dois, com piora dos achados iniciais.

Foi diagnosticada hipertrofia de parede posterior no caso 27 e o caso 28 exibiu geometria ventricular normal. Não se verificou disfunção sistólica ou diastólica. Tanto a valva mitral quanto a valva aórtica apresentaram insuficiência de grau discreto, nos dois pacientes.

No caso 28 ocorreu SAOS de grau leve, não tendo sido detectada hipertensão pulmonar no período de estudo.

<b>Caso 27: RG 3220728G, feminino, 7 anos e 8 meses</b>	
SC (m <sup>2</sup> )	0,65
Queixa cardiovascular	Cansaço aos grandes esforços
Ausculta cardíaca	Sopro sistólico em área mitral
Geometria ventricular	<i>Hipertrofia da parede posterior:</i> score Z = + 2,4
Função ventricular esquerda	FE = 78% (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Insuficiência discreta
Valva aórtica	Insuficiência discreta
Pressão pulmonar	Normal: PSAP = 29 mmHg
Polissonografia	Não realizou

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; PSAP = Pressão sistólica

<b>Caso 28: RG 6070303E, feminino</b>		
	5 anos e 7 meses	7 anos e 7 meses
SC (m <sup>2</sup> )	0,60	0,72
Queixa cardiovascular	Ausente	Ausente
Ausculta cardíaca	Normal	Sopro sistólico em área mitral
Geometria ventricular	Normal	Normal
Função ventricular esquerda	FE = 66% (nl); função diastólica normal	FE = 82 % (nl); função diastólica normal
Valva mitral	Normal	Insuficiência discreta
Valva aórtica	Espessada sem disfunção	Insuficiência discreta
Pressão pulmonar	Normal	Normal
Polissonografia	Não realizou	SAOS: 4,3 eventos/hora

SC = Superfície corpórea; FE = Fração de ejeção; nl = Normal; SAOS = Síndrome de apnéia obstrutiva do sono

As Tabelas 1 e 2 mostram os resultados da avaliação das valvas mitral e aórtica em cada tipo de MPS:

Tabela 1 - Avaliação da valva mitral em cada tipo de MPS

MPS	Média de idade (anos)	N	Valva mitral						
			Normal	Espessamento do aparelho subvalvar	Espessamento dos folhetos sem disfunção	IM Leve	IM Moderada	Estenose	Dupla lesão
I	6,8	6	1	2	0	5	0	0	0
II	10,9	2	0	1	0	1	1	0	0
III	9,3	6	2	0	4	0	0	0	0
IV	9,5	7	2	2	2	3	0	0	0
VI	11,1	5	0	4	0	0	0	2	3
VII	7,6	2	0	0	0	2	0	0	0
Total	9,11	28	5	9	6	11	1	2	3

N = Número de pacientes; IM = Insuficiência mitral

Tabela 2 - Avaliação da valva aórtica em cada tipo de MPS

MPS	Média de idade (anos)	N	Valva aórtica				
			Normal	Espessamento sem disfunção	IAO Leve	IAO Moderada	IAO Dupla lesão
I	6,8	6	1	2	3	0	0
II	10,9	2	0	1	0	1	0
III	9,3	6	3	3	0	0	0
IV	9,5	7	1	5	1	0	0
VI	11,1	5	0	2	3	0	0
VII	7,6	2	0	0	2	0	0
Total	9,11	28	5	13	9	1	0

N = Número de pacientes; IAO = Insuficiência aórtica

#### 4.8 Comparação entre os grupos D+ e D-

O número de pacientes e a idade no momento do último exame foram semelhantes (Figura 4), comparando-se o grupo que acumula (n = 15; média = 8,9 ± 3 anos) e o que não acumula dermatan sulfato (n = 13; média = 9,4 ± 3,3 anos).

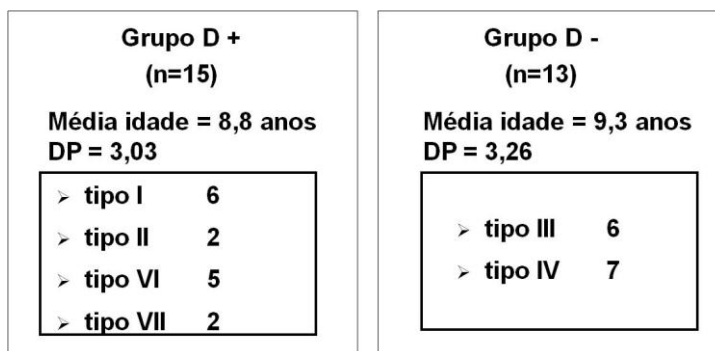
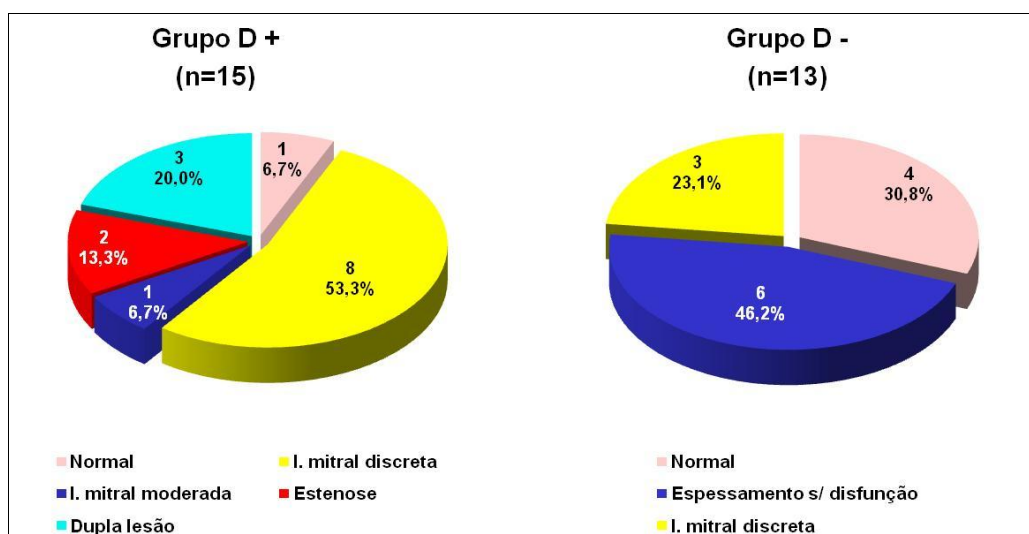


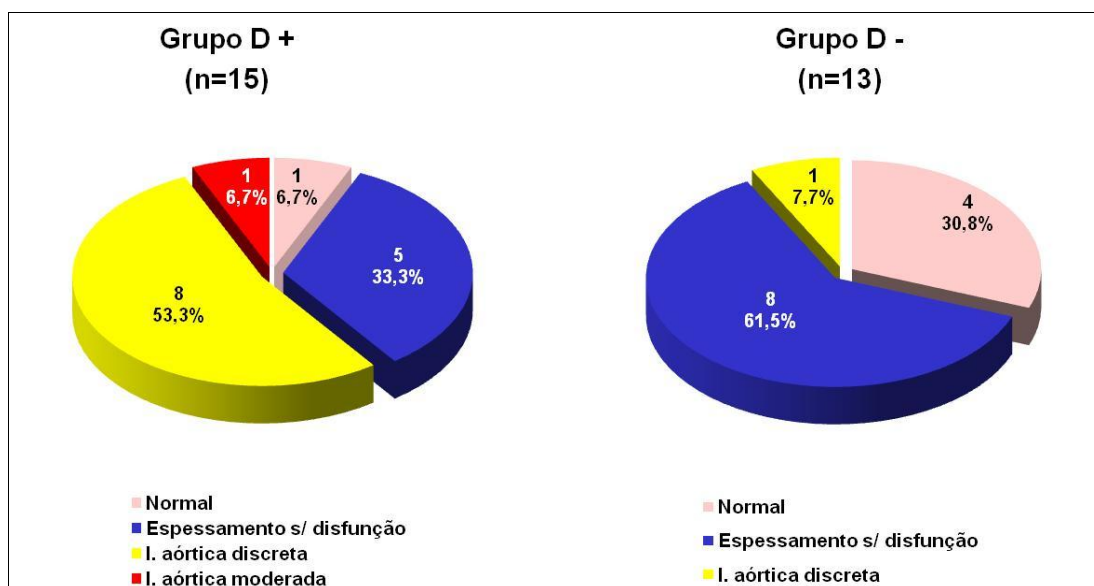
Figura 4 - Pacientes agrupados segundo o acúmulo ou não de dermatan sulfato

Entre os 15 pacientes do grupo D+, algum grau de disfunção valvar mitral foi encontrado em 14 e de disfunção valvar aórtica em nove. Já entre os 13 do grupo D-, apenas três exibiram disfunção mitral e um disfunção aórtica (Gráficos 7 e 8).

#### Gráfico 7 - Valva mitral - Comparação





**Gráfico 8 - Valva aórtica - Comparação**

Foi descrito espessamento do aparelho subvalvar mitral em 7 (46,4%) casos do grupo D+ e em somente 2 (15,3%) do grupo D-.

Verificou-se associação estatisticamente significativa entre o acúmulo de dermatan-sulfato e a presença de: disfunção valvar mitral ( $p = 0,0003$ ), disfunção valvar aórtica ( $p = 0,006$ ), disfunção valvar mitral e aórtica concomitante ( $p = 0,006$ ) e hipertensão pulmonar ( $p = 0,006$ ).

Houve correlação entre a idade e o grau de lesão mitral, tanto no grupo D+ ( $p = 0,001$ ) quanto no grupo D- ( $p = 0,012$ ).

Oito em 15 pacientes do grupo D+ e quatro em 13 pacientes do grupo D- exibiram hipertrofia combinada de septo e de parede posterior. No entanto, não houve associação significativa entre o acúmulo de dermatan sulfato e a presença de hipertrofia ventricular esquerda ( $p = 0,27$ ).

## **5 DISCUSSÃO**

As lesões cardíacas por MPS mostraram-se muito freqüentes nos pacientes estudados (93%), com prevalência superior àquela encontrada por Dangel (1998) (72%) e semelhante à descrita por Rigante e Segni (2002) (100%). Certamente contribuíram para este alto índice de diagnóstico a busca sistemática por lesões e o avanço tecnológico dos equipamentos utilizados.

Em concordância com a literatura, as alterações ecocardiográficas foram mais comuns que os sinais (57%) e sintomas (21%) cardiovasculares registrados (Dangel, 1998). Além disso, o eletrocardiograma isolado mostrou-se ineficaz na identificação dos pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, assim como descrito por Nelson *et al.* (1990).

A identificação precoce das lesões cardiovasculares possibilita intervenções oportunas, o que contribui para a redução da morbidade e da mortalidade pela patologia. São exemplos: a prescrição de profilaxia para endocardite nos casos de lesão valvar, indicação de CPAP noturno para os pacientes com hipertensão pulmonar secundária à apnéia obstrutiva do sono e a introdução de medidas anticongestivas nos casos de disfunção ventricular.

Estes dados reforçam a inclusão do ecocardiograma como exame de rotina nos protocolos de atendimento a pacientes com MPS.

Os trabalhos com maior casuística que já foram publicados acerca do comprometimento cardiovascular em MPS incluíram também adultos: pacientes de 15 meses a 23 anos no grupo de Gross, *et al.* (1988) quatro meses a 36 anos no grupo de Nelson *et al.* (1990), 1 a 25 anos no grupo de Dangel (1998), 1 a 24 anos no grupo de Mohan *et al.* (2002) e 4 a 22 anos no grupo de Rigante e Segni (2002). A restrição à faixa etária pediátrica certamente possibilitou alguns achados particulares no presente estudo.

A hipertrofia ventricular esquerda foi mais freqüente (43%) que nos grupos avaliado por Dangel (1998) (28%) e por Mohan *et al.* (2002) (24%). No entanto, apenas 7% dos pacientes apresentaram dilatação de ventrículo esquerdo.

Nenhum paciente exibiu sinais de fibrose subendocárdica, achado que se mostrou comum entre os pacientes de Dangel (1998) (20%).

Ao contrário de Mohan *et al.* (2002) e de Nelson *et al.* (1990), que encontraram disfunção sistólica de ventrículo esquerdo em respectivamente 13% e 33% de seus pacientes, em nenhum caso detectou-se fração de ejeção abaixo do valor normal. É interessante ressaltar que, dos sete pacientes com disfunção sistólica identificados por Nelson *et al.* (1990), cinco (71%) tinham idades entre 13 e 36 anos.

Apesar de existirem relatos de pacientes com MPS I e VI que desenvolveram miocardiopatia dilatada na infância, nenhum paciente avaliado apresentou tal diagnóstico (Fong *et al.*, 1987; Donaldson *et al.*, 1989).

Não foram também encontrados casos sugestivos de comprometimento coronariano, tanto ao ecocardiograma quanto ao eletrocardiograma. É

possível que exista algum envolvimento, ainda subclínico e não detectável pelos exames, visto que já foi identificado estreitamento coronariano em autópsias em pacientes pediátricos (Brosius e Roberts 1981).

Dado que a disfunção diastólica em geral precede a disfunção sistólica e que os depósitos de GAGs em miocárdio potencialmente comprometem o enchimento ventricular, não foi surpresa encontrar 27% dos pacientes já com alteração de relaxamento do ventrículo esquerdo.

Estes dados sugerem que a hipertrofia e a disfunção diastólica podem se instalar precocemente e que a dilatação ventricular e a disfunção sistólica ocorrem, com maior frequência, em indivíduos mais velhos. Infelizmente, nem todos os pacientes foram avaliados ao Doppler tecidual durante seus ecocardiogramas de rotina. Se aplicada a todos, esta técnica poderia ter identificado disfunção ventricular em um número ainda maior de casos (Soliman *et al.*, 2007).

Concordando com Dangel (1998), Rigante e Segni (2002) e Mohan *et al.* (2002), o espessamento da valva mitral acompanhado de disfunção foi o achado mais freqüente (60,8%), predominando a insuficiência (42,8%). Verificou-se ainda correlação significativa entre a idade e grau de lesão mitral, variando de espessamento discreto até total restrição do movimento dos folhetos.

Contrariando estes mesmos autores, não foram identificados casos de estenose valvar aórtica, apenas de insuficiência discreta ou moderada (35,8%).

As válvulas tricúspide e pulmonar não exibiram alterações morfológicas dignas de nota, estando os casos de insuficiência significativa

associados à presença de hipertensão pulmonar. De fato, o espessamento das valvas direitas foi descrito com menor frequência e menor gravidade pela maior parte dos autores (Gross *et al.*, 1988; Dangel, 1998).

Existem poucos trabalhos nos quais o diagnóstico de hipertensão pulmonar foi tão freqüente (36%), ou foi relacionado a internações em UTI (quatro casos) e à ocorrência de óbitos (dois casos) (Azevedo *et al.*, 2004).

Dentre os dez casos com diagnóstico firmado de hipertensão pulmonar, foi possível confirmar síndrome de apnéia obstrutiva do sono em oito. Dois destes pacientes não chegaram a realizar polissonografia (caso 4 e 22).

De fato, a síndrome de apnéia obstrutiva do sono é apontada como uma das causas de hipertensão pulmonar em MPS e foi identificada em 12 (57%) dos 21 pacientes avaliados por Semenza e Pyeritz (1988).

No estudo atual, 15 pacientes realizaram polissonografia, tendo sido detectada síndrome de apnéia obstrutiva do sono em nove casos (60%). Dentre os pacientes com apnéia, apenas um não desenvolveu hipertensão pulmonar no período avaliado (caso 28), favorecendo uma relação de causa e efeito entre as duas entidades.

Assim como a SAOS, as lesões valvares esquerdas e a disfunção diastólica de ventrículo esquerdo certamente contribuíram para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Foi identificada alteração do relaxamento em três e lesão valvar esquerda com significativa repercussão (insuficiência mitral e aórtica moderadas, estenose ou dupla lesão mitral) em cinco dos dez pacientes com hipertensão pulmonar.

Três pacientes fizeram uso de CPAP ao longo do período avaliado (casos 6, 24 e 25). No caso 6, que apresentava o quadro mais severo de SAOS, ocorreu significativa redução no número de apnéias/hipopnéias (de 147 para 17,7 eventos por hora) e normalização dos níveis de pressão pulmonar, como descrito por Chan *et al.*, (2003). No entanto, os outros dois casos mostraram redução da pressão sem normalizá-la. Cabe lembrar que nos casos 24 e 25 foram constatadas também lesões mais graves da valva mitral (dupla lesão).

Pelo que foi exposto, é provável que em crianças com MPS a hipertensão pulmonar tenha um papel mais importante na morbidade e mortalidade do que a disfunção sistólica ventricular, contrariando o que foi demonstrado por Mohan *et al.* (2002) em uma população que incluía adultos.

Dezessete pacientes (60,7%) realizaram dois ou mais exames, tendo sido documentada a piora ecocardiográfica em 82% dos casos, em um período relativamente curto de acompanhamento (dois anos e dois meses).

Apenas 36% dos pacientes avaliados por Dangel (1998) foram submetidos a ecocardiogramas seriados, ao longo de dez anos de estudo prospectivo. O autor verificou piora dos achados iniciais em 83% destes casos, valor muito próximo do que foi encontrado no presente estudo, porém em um período muito mais longo de observação. Cabe notar que o intervalo entre a realização dos exames no grupo atual foi de  $10,3 \pm 5,6$  meses, enquanto que no grupo de Dangel foi de um a oito anos.

### 5.1 Pacientes com MPS tipo I

Apesar de freqüentes, as lesões valvares detectadas nos pacientes com MPS I foram consideradas discretas, quando comparadas às descritas na literatura.

Nesta casuística não foi observado nenhum caso de estenose mitral ou aórtica, contrariando os achados de Butman *et al.* (1989), Dangel (1998) e Fischer *et al.* (1999). Ainda, Rigante e Segni (2002) relataram que as lesões valvares mais graves ocorreram nos pacientes do tipo I e II, dados não confirmados no presente estudo.

Enquanto não se detectou nenhum caso de dilatação ventricular ou de déficit sistólico esquerdos, Gross *et al.* (1988) observaram 57% de pacientes já com miocardiopatia dilatada. Entretanto, chamou à atenção a alta prevalência de hipertrofia (83%) e de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo (50%), bem como de hipertensão pulmonar (66,6%), aqui constatadas.

Nelson *et al.* (1990) encontraram resultados semelhantes ao presente estudo no que tange à hipertrofia ventricular esquerda (80%), mas não descreveu sinais de disfunção diastólica. Soliman *et al.* (2007) documentaram a presença de disfunção diastólica em formas atenuadas de MPS I, porém apenas em pacientes adultos.

Rigante e Segni (2002) mencionaram o diagnóstico de hipertensão pulmonar entre seus pacientes do tipo I, mas com menor freqüência.



## 5.2 Pacientes com MPS tipo II

O estudo atual contou com apenas dois pacientes com MPS tipo II, um número pequeno quando comparado ao dos outros tipos avaliados. Um dos pacientes apresentou a forma leve da doença e o outro desenvolveu a forma severa. Assim como nos grupos de Gross *et al.* (1988) e Dangel (1998), a valva comprometida com maior frequência foi a mitral. A valva aórtica mostrou-se insuficiente apenas no paciente mais grave, em oposição aos achados de Mohan *et al.*, que descreveu predominância de lesão aórtica entre os pacientes do tipo II.

O paciente com forma mais severa exibiu, também, hipertrofia importante do ventrículo esquerdo, assim como descrito por Mohan *et al.* (2002) em 36% de seus pacientes. Foi a óbito por agravamento de hipertensão pulmonar, uma vez que apresentava obstrução de vias aéreas e apnéia obstrutiva do sono de grau importante, como relatado por Shapiro *et al.* (1985).

## 5.3 Pacientes com MPS tipo III

Apesar de presente em 83% dos casos desta casuística, o comprometimento valvar nos pacientes com MPS III limitou-se a espessamento sem disfunção, ao contrário do que foi descrito por Herd *et al.* (1973).

Já a hipertrofia septal foi um achado marcante (50%), assim como observado por Gross *et al.* (1988), Nelson *et al.*, (1990) e Dangel (1998).

A prevalência de hipertensão pulmonar foi baixa (16,6%) no tipo III, quando comparada à obtida nos tipos I e VI. O único caso diagnosticado foi associado à presença de SAOS (caso 10).

#### 5.4 Pacientes com MPS tipo IV

Entre os pacientes com MPS tipo IV, foi mais freqüente a insuficiência mitral (43%) do que a insuficiência aórtica (14,3%), em concordância com o trabalho de John *et al.* (1990) Estes dados contrapõem-se aos obtidos por Mohan *et al.* (2002) e Rigante e Segni (2002), uma vez que estes autores apontaram a insuficiência aórtica como lesão característica de síndrome de Mórquio. Assim como no trabalho de Dangel (1998), no presente estudo a insuficiência aórtica também ocorreu em outros tipos de MPS, não sendo possível associá-la exclusivamente ao tipo IV.

Neste trabalho nenhum paciente apresentou estenose valvar mitral, lesão encontrada em um adulto por Ireland e Rowlands (1981).

Em 71,4% dos casos constatou-se hipertrofia de ventrículo esquerdo, que foi verificada em apenas 36,3% dos casos de Nelson *et al.* (1990) e em nenhum caso de Mohan *et al.* (2002). Não foram encontrados na literatura registros de disfunção diastólica em pacientes com MPS IV, aqui diagnosticada em 42,8% dos pacientes.

A presença de dois casos de dilatação do ventrículo direito não associada à ocorrência de hipertensão pulmonar, sugere comprometimento miocárdico deste ventrículo secundária ao acúmulo de GAGs.

### 5.5 Pacientes com MPS tipo VI

Assim como descrito por Dangel (1998), o comprometimento mais severo da valva mitral foi encontrado no tipo VI. Todos os casos de estenose e de dupla lesão do estudo foram diagnosticados nestes pacientes. Além disso, este foi o grupo com maior prevalência de espessamento do aparelho subvalvar (80%). Contudo, estes eram também os pacientes mais velhos (média de idade igual a 11,1 anos), não sendo possível afirmar que a severidade das lesões ocorreu em virtude do tipo de MPS e não da idade mais avançada.

A valva aórtica apresentou algum grau de comprometimento em todos os pacientes, variando de espessamento sem disfunção (40%) a insuficiência aórtica discreta (60%). Azevedo *et al.* (2004) também detectaram insuficiência aórtica em sua casuística, porém com menor frequência (42,8%).

Neste trabalho nenhum paciente apresentou sinais de fibroelastose endocárdica ou de miocardiopatia dilatada, diagnósticos descritos por Fong *et al.* (1987) e Hayflick *et al.* (1992). A hipertrofia ventricular esquerda, no entanto, ocorreu em 80% dos casos.

Notou-se ainda presença marcante de hipertensão pulmonar (80%), com uma frequência bem maior do que a encontrada por Azevedo *et al.* (2004) que foi de 46%.

## 5.6 Pacientes com MPS tipo VII

Nos dois pacientes com MPS tipo VII, não se verificou dilatação da raiz aórtica ou qualquer obstrução ao longo do trajeto deste vaso, ao contrário do que descreveram Schuldt *et al.* (2004) e Honjo *et al.* (2005).

Ambos apresentaram comprometimento mitral e aórtico, porém em menor grau do que o encontrado por Vogler *et al.* (1994) e Nampoothiri *et al.* (2008).

## 5.7 Considerações Finais

Por fim, foi possível demonstrar que o envolvimento cardiovascular é mais freqüente e, também mais grave nos pacientes que acumulam dermatan sulfato, não em um tipo específico de MPS. Cabe ressaltar que esta afirmação só foi possível porque a idade no grupo que acumula dermatan sulfato (pacientes dos tipos I, II, VI e VII) foi semelhante à idade no grupo que não o acumula (pacientes dos tipos III e IV).

Uma vez comprovado que as lesões cardíacas em MPS progridem com o tempo, não teria sido viável testar a associação entre o depósito de dermatan sulfato e a gravidade das lesões, sem levar em conta a idade dos pacientes.

Exceção foi feita à hipertrofia de ventrículo esquerdo, não tendo sido verificada associação significativa entre sua presença e o depósito de dermatan sulfato. É provável que outros glicosaminoglicanos como o heparan sulfato e o queratan sulfato também estejam implicados no desenvolvimento de hipertrofia ventricular, uma vez que esta entidade foi identificada com freqüência em pacientes dos tipos III e IV.

É importante salientar que outros fatores aqui não avaliados com certeza também contribuíram para diferenças quanto à gravidade do acometimento cardiovascular. As mutações envolvidas nas mucopolissacaridoses são inúmeras e é sabido que algumas predominam em certas regiões geográficas ou etnias (Neufeld e Muenzer, 2001).

A depender da mutação envolvida, a manifestação da doença pode ser mais leve ou mais severa. Mutações que acarretam parada completa da síntese enzimática ou do seu transporte para o espaço extracelular costumam produzir fenótipos mais graves. Já naqueles casos nos quais se mantém alguma síntese da enzima envolvida, o fenótipo tende a ser mais brando (Neufeld e Muenzer, 2001).

Após ter sido realizada a caracterização inicial do acometimento cardiovascular em pacientes pediátricos com mucopolissacaridoses, novos estudos deverão ser conduzidos para acompanhar a evolução das lesões ao longo do desenvolvimento, com especial atenção para o diagnóstico e tratamento de hipertensão pulmonar, entidade que se mostrou causa importante de morbidade e mortalidade nesta população específica.

Além disso, será possível determinar com maior clareza o real impacto dos tratamentos propostos sobre a história natural do envolvimento cardíaco nesta patologia, avaliando os pacientes a elas submetidos desde a infância.

## **7 CONCLUSÕES**

a) Nos pacientes pediátricos com mucopolissacaridoses, as alterações ecocardiográficas mostraram-se freqüentes e os sinais e sintomas cardiovasculares escassos.

Os achados mais comuns foram: espessamento valvar mitral com disfunção, predominado insuficiência, hipertrofia de septo e parede posterior do ventrículo esquerdo e hipertensão pulmonar.

Houve predomínio de hipertrofia e de disfunção diastólica de ventrículo esquerdo. Foram raros os casos de dilatação ventricular esquerda e nenhum paciente apresentou disfunção sistólica.

A morbidade e mortalidade foram relacionadas à presença de hipertensão pulmonar.

b) Foi demonstrado o caráter progressivo das lesões, mesmo em um curto período de observação.

c) O comprometimento cardiovascular foi mais grave em pacientes que acumulam dermatan sulfato.

## **8 ANEXOS**



## Anexo A - Aprovação da CAPPesq



### APROVAÇÃO


A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 18.04.07, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa n° **0223/07**, intitulado: **"ESTUDO ECOCARDIOGRÁFICO DE PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES"**, apresentado pelo **DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde n° 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador (a) Responsável: **Drª. Chong Ae Kim**

Pesquisador(a) Executante: **Gabriela Nunes Leal**

CAPPesq, 18 de abril de 2007.

  
**PROF. DR. EDUARDO MASSAD**  
Presidente da Comissão de Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa

## **9 REFERÊNCIAS**

Aumailley M, Gayraud B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *J Mol Med.* 1998; 76(3-4): 253-65.

Azevedo ACMM, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, Leistner S, Giugliani C, Rosa M, Barrios P, Marinho D, Esteves P, Valadares E, Boy R, Horovitz D, Mabe P, da Silva LC, de Souza IC, Ribeiro M, Martins AM, Palhares D, Kim CA, Giugliani R. Cinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet.* 2004; 66(3):208-13.

Braunlin E, Bojack SM, Mortari AP, Berry JM, McElmurry RT, Riddle M, Sun LY, Clarke LA, Tolar J, Blazar BR. Cardiac functional and histopathologic findings in human and mice with mucopolysaccharidosis type I: implications for assessment of therapeutic interventions in Hurler syndrome. *Pediatr Res.* 2006b; 59(1):27-32.

Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol.* 2006a; 98(3):p 416-8.

Brosius FC, Roberts WC. Coronary artery disease in Hurler syndrome. Qualitative and quantitative analysis of the extent of coronary narrowing at necropsy in six children. *Am J Cardiol.* 1981; 47(3):649-53.

Butman SM, Karl L, Copeland J. Combined aortic and mitral valve replacement in adult with Scheie's disease. *Chest.* 1989; 96(1):209-10.

Chan D, Li AM, Yam MC, Li CK, Fok TF. Hurler's syndrome with cor pulmonale secondary to obstructive sleep apnoea treated by continuous positive airway pressure. *J Paediatr Child Health.* 2003; 39(7):558-9.

Cheng Y, Verp MS, Knutel T, Hibbard JU. Mucopolysaccharidosis type VII as a cause of recurrent non-immune hydrops fetalis. *J Perinat Med.* 2003; 31(6):535-7.

Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr.* 1997; 156(8):650-4.

Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders - Clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr.* 1998; 157(7):534-8.

Donaldson MDC, Pennock CA, Berry PJ, Duncan AW, Cawdery JE, Leonard JV. Hurler syndrome with cardiomyopathy in infancy. *J Pediatr.* 1989; 114(3):430-2.

Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. *Arch Intern Med.* 1916; 17:863-71.

Fischer TA, Lehr H-A, Nixdorff U, Meyer J. Combined aortic and mitral stenosis in mucopolysaccharidosis type I-S (Ullrich-Sheie syndrome). *Heart.* 1999; 81(1):97-9.

Fong LV, Menahem S, W, Wraith J E, Chow CW. Endocardial fibroelastosis in mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Cardiol.* 1987; 10(6):362-4.

Gross DM, Julian CM, Caprioli C, Dominguez B, Howell R. Echocardiographic abnormalities in the mucopolysaccharide storage diseases. *Am J Cardiol.* 1988; 61(1):170-6.

Guertl B, Noehammer C, Hoefler G. Metabolic cardiomyopathies. *Int J Exp Pathol.* 2001; 81(6):349-72.

Hayflick S, Rowe S, Kavanaugh-McHugh A, Olson JL, Valle D. Acute infantile cardiomyopathy as a presenting feature of mucopolysaccharidosis VI. *J Pediatr.* 1992; 120(2 Pt 1):269-72.

Herd JK, Subramanian S, Robinson H. Type III mucopolysaccharidosis: report of a case with severe mitral valve involvement. *J Pediatr.* 1973; 81(1):101-4.

Hinek A, Wilson SE. Impaired elastogenesis in Hurler disease: dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastin binding protein and elastic fiber assembly. *Am J Pathol.* 2000; 156(3):925-38.

Hishitani T, Wakita S, Isoda T, Katori T, Ishizawa A, Okada R. Sudden death in Hunter Syndrome caused by complete atrioventricular block. *J Pediatr.* 2000; 136(2):268-9.

Honjo O, Ishino K, Kawada M, Ohtsuki S, Sano S. Coarctation of the thoraco-abdominal aorta associated with mucopolysaccharidosis VII in a child. *Ann Thorac Surg.* 2005; 80(2):729-31.

Ireland MA, Rowlands DB. Mucopolysaccharidoses type IV as a cause of mitral stenosis in an adult. *Br Heart J.* 1981; 46(1):113-5.

John RM, Hunter D, Swanton RH. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidoses. *Arch Dis Child.* 1990; 65(7):746-9.

Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, Huth RG, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 2000; 83(6):667-72.

Kettles DI, Sheppard, Liebmann RD, Davidson C. Left ventricular aneurysm, aortic valve disease and coronary narrowing in a patient with Hunter's syndrome. *Cardiovasc Pathol.* 2002; 11(2):94-6.

Kraiem S, Lahidheb D, Chehaibi N, Sfaxi A, Terras M, Ben Ameer Y, Slimane ML. Rétrécissement mitral secondaire à un syndrome de Hurler. *Arch Mal Coeur*. 2001; 94(2):153-6.

Krovetz LJ, Lorincz AE, Schiebler GL. Cardiovascular manifestations of the genetic mucopolysaccharidosis. *Birth Defects VIII*. 1972; 5:192-96.

Lopes, AA. Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. São Paulo: SBC, 2005

Matte U, Yogalingam G, Brooks D, Leistner S, Schwartz I, Lima L, Norato DY, Brum JM, Beesley C, Winchester B, Giugliani R, Hopwood JJ. Identification and characterization of 13 new mutations in Mucopolysaccharidosis type one patients. *Mol Genet Metab*. 2003; 78(1):37-43.

McKusick VA, Kaplan D, Wise D, Hanley WB, Suddarth SB, Sevick ME, Maumanee AE. The genetic mucopolysaccharidoses. *Medicine (Baltimore)*. 1965; 44(6):445-83.

Melluso Filho AS, Reimão R. Apnéia obstrutiva do sono e conseqüências cardio-circulatórias. In: Reimão R. *Tópicos selecionados de medicina do sono*. São Paulo: Associação Paulista de Medicina; 2002. p. 63-5.

Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr*. 2002; 91(7):799-804.

Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004;144:27-34.

Nampoothiri S, Mahesh K, Hiran KR, Sunitha V. Sly Disease: mucopolysaccharidosistype VII. *Indian Pediatr*. 2008; 45(10):859-61.

Nelson J, Shields MD, Mulholand HC. Cardiovascular studies in the mucopolysaccharidoses. *J Med Genet*. 1990; 27(2):94-100.

Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet A L, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York: McGray-Hill; 2001. p 3421-52.

O'Leary PW, Durongpisitkul K, Cordes TM, Bailey KR, Hagler DJ, Tajik J, Seward JB. Diastolic ventricular function in children: a Doppler echocardiographic study establishing normal values and predictors of ventricular end diastolic pressure. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73(7):616-28.

Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, Muenzer J, Norato DY, Shapiro E, Thomas J, Viskochil D, Wraith JE. The MPS I registry: design, methodology and early findings of global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab*. 2007; 91(1):37-47.



Pierpont MEM, Moller JH. Cardiac manifestations of systemic disease. In: Adams FH, Emmanouilides GCA, Riemensdneider TM (Eds.). *Moss' heart disease in Infants*. 4ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 778-83.

Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology*. 2002; 98(1-2):18-20.

Riggs TW, Lapin GD, Paul MH, Muster AJ, Berry TE. Measurement of mitral valve orifice area in infants and children by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 1(3):873-8.

Robins S, Kumar V, Cotran R. Genetical disorders. In: Robins S, Kumar V, Cotran R. *Pathologic basis of disease*. 4ed. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1989. p. 149-51.

Schuldt AJT, Hampton TJ, Chu V, Vogler CA, Galvin N, Lessard MD, Barker JE. Electrocardiographic and other cardiac anomalies in  $\beta$ -glucuronidase-null mice corrected by nonablative neonatal marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jan 13;101(2):603-8.

Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore)*. 1988; 67(4):209-19.

Shapiro J, Strome M, Crocker A. Airway obstruction and sleep apnea in Hurler and Hunter syndromes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985; 94(5 Pt 1):458-61.

Shavelle DM, Otto CM. Aortic stenosis: Echocardiographic evaluation of disease severity, disease progression and role of echocardiography in clinical decision making. In: Otto CM. *The practice of clinical echocardiography*. 2 ed. Philadelphia: W B Saunders; 2002. p. 469-500.

Sleeper MM, VMD; B. Fornasari, DVM; N.M. Ellinwood, DVM, PhD; M.A. Weil, AS; J. Melniczek, VMD; T.M. O'Malley, BS; C.D. Sammarco, BVSc, MRCVS; L. Xu, MD; K.P. Ponder, MD; M.E. Haskins, VMD, PhD. Gene therapy ameliorates cardiovascular disease in dogs With mucopolysaccharidosis VII. *Circulation*. 2004; 110(7):815-20.

Sly WS, Quinton BA, Mc Alister WH, Rimoin DL. Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr*. 1973; 82(2):249-57.

Soliman O, Timmermans RGM, Nemes A, Vletter WB, Wilson JHP, Cate FJ, Geleijnse ML. Cardiac abnormalities in adults with attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(5):750-7.

Taylor DB, Blaser SI, Burrows PE, Stringer DA, Clarke JT, Thorner P. Arteriopathy and coarctation of the abdominal aorta in children in children with mucopolysaccharidosis ;Imaging findings. *ARJ Am J Roentgenol*. 1991; 157(4):819-23.

Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, Boy R, Ferraz V, de Paula A, Kim C, Acosta A, Giugliani R. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet.* 2008; 146A(13):1741-7.

Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr.* 2005; 94(7):872-7.

Vogler C, Levy B, Kyle JW, Sly WS, Williamson J, Whyte MP. Mucopolysaccharidosis VII: postmortem biochemical and pathological findings in a young adult with beta-glucuronidase deficiency. *Mod Pathol.* 1994; 7(1):132-7.

Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child.* 1995; 72(3):263-7.

Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter's syndrome: Clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child.* 1982; 57(1):828-36.

Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: A study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1983; 25(4):481-9.

Zoghbi WA, Sarano ME, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ; American Society of Echocardiography. Recommendation for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16(7):777-802.