Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 25/04/2022
Data de Aprovação: 09/04/2023

RELATO DE CASO

Completa recuperação pós-covid-19 grave em paciente com mucopolissacaridose tipo 2

Complete recovery post-covid-19 severe in patient with type 2 mucopolysaccharidosis

Yasmine Gorczevski Pigosso[1,2], Giovanna Zatelli Schreiner[2], Isabela Sech Emery Cade[2], Mara Lucia Schmitz Ferreira Santos[1], Paulo Ramos David João[1,2]

Palavras-chave:
Covid-19,
SARS-CoV-2,
Síndrome respiratória aguda grave,
Cuidados críticos,
Criança,
Mucopolissacaridose II.

Resumo

Introdução: Crianças com comorbidades possuem maior risco de desenvolver a forma grave da doença pelo Covid-19. Este trabalho relata um caso de Mucopolissacaridose Tipo 2 (MPS-II) que apresentou completa recuperação após quadro grave de Covid-19. **Relato de caso:** Masculino, 13 anos, portador de MPS-II, é atendido em pronto-atendimento infantil por desconforto respiratório, hipersecretividade de vias aéreas e febre. Ao exame físico, apresentava insaturação em ar ambiente, roncos e estertores grossos difusos em ausculta pulmonar. Exames laboratoriais revelaram: bastonetose, vacuolização citoplasmática em neutrófilos, plaquetopenia, coagulopatia de consumo, nível tóxico de ácido valpróico, acidose respiratória e alcalose metabólica; além de positividade para Covid-19. Radiografia de tórax demonstrou infiltrado peri-hilar com consolidação retrocardíaca. Tomografia computadorizada de tórax evidenciou consolidações peri-hilares e basais bilaterais, além de disseminação endobrônquica bilateralmente. Eletrocardiograma constatou alteração na repolarização ventricular e infradesnivelamento do segmento ST. Assim, foi diagnosticada infecção por Covid-19, com pneumonia bacteriana secundária e repercussões hemodinâmicas e cardíacas, além de intoxicação concomitante por ácido valpróico. O paciente necessitou cuidados de terapia intensiva por 22 dias, suporte de ventilação mecânica por 19 dias, além do uso de drogas vasoativas. Recebeu alta hospitalar após 49 dias, com gastrostomia, traqueostomia e oxigênio domiciliar. **Discussão:** Portadores de MPS-II tendem a apresentar quadro mais severo e pior prognóstico ao serem infectados por Covid-19. Isso porque existem fatores inerentes à MPS-II que dificultam sua recuperação após infecções pulmonares, como: disfunção pulmonar prévia, macroglossia, hipertrofia das adenoides, hipersecretividade e hipotonia. Tais fatores refletem na longa permanência hospitalar do paciente relatado ao adquirir a Covid-19.

[1] Hospital Pequeno Príncipe, Pediatria - Curitiba - Paraná - Brasil.
[2] Universidade Positivo, Medicina - Curitiba - Paraná - Brasil.

Endereço para correspondência:
Yasmine Gorczevski Pigosso.
Hospital Pequeno Príncipe. Rua Desembargador Motta, nº 1070, Água Verde, Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80250-060. E-mail: yasminegpigosso@gmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2023.v13n2-879

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Keywords:
COVID-19,
SARS-CoV-2,
Severe acute respiratory syndrome,
Critical care,
Child,
Mucopolysaccharidosis II.

Abstract

Introduction: Children with comorbidities are at greater risk of developing severe forms of Covid-19. This paper reports a case of Mucopolysaccharidosis Type 2 (MPS-II) that presented complete recovery after severe Covid-19. **Case description:** Male, 13 years old, with MPS-II, is seen in a pediatric emergency room due to respiratory distress, airway hypersecretivity and fever. On physical examination, he had room air desaturation, snoring and diffuse coarse rales on pulmonary auscultation. Laboratory tests revealed: rod-like cell count, cytoplasmic vacuolization in neutrophils, thrombocytopenia, consumption coagulopathy, toxic level of valproic acid, respiratory acidosis and metabolic alkalosis; in addition to positivity for Covid-19. Chest radiography showed perihilar infiltrate with retrocardiac consolidation. Computed tomography of the chest showed bilateral perihilar and basal consolidations, in addition to bilateral endobronchial dissemination. Electrocardiogram showed changes in ventricular repolarization and ST-segment depression. Thus, Covid-19 infection was diagnosed, with secondary bacterial pneumonia and hemodynamic and cardiac repercussions, concomitant valproic acid intoxication. The patient required intensive care for 22 days, mechanical ventilation support for 19 days, in addition to the use of vasoactive drugs. He was discharged from hospital after 49 days, with gastrostomy, tracheostomy and home oxygen. **Comments:** MPS-II carriers tend to have most severe form and worse prognosis when infected with Covid-19. This is because there are factors inherent to MPS-II that make it difficult to recover after pulmonary infections, such as: previous pulmonary dysfunction, macroglossia, adenoid hypertrophy, hypersecretivity and hypotonia. Such factors reflect the long hospital stay of patient reported when they get Covid-19.

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) correspondem a um erro inato do metabolismo caracterizado pela deficiência de enzimas lisossomais. Tal deficiência leva ao acúmulo de glicosaminoglicanos (GAG), sendo cada variante correspondente à deficiência de uma enzima lisossomal específica[1].

A mucopolissacaridose tipo 2 (MPS-II), também denominada síndrome de Hunter, possui ocorrência estimada no Brasil de 0,37:100.000 nascidos vivos[2]. A doença é resultante da deficiência da iduronato-2-sulfatase, responsável pela degradação das GAGs sulfato de dermatan e sulfato de heparan[3].

A MPS-II pode acarretar manifestações como: anomalias faciais, convulsões, hepatoesplenomegalia, comprometimento da via aérea, macroglossia, hipersecretividade, laringomalácia e traqueobroncomalácia[4]. Dessa forma, pacientes com síndrome de Hunter tendem a apresentar quadros mais severos e evolução desfavorável ao contraírem infecções pulmonares, como a COVID-19[5]. Além disso, crianças com comorbidades possuem maior risco da forma grave da infecção por COVID-19 e, consequentemente, maior mortalidade[6].

Com isso, relatamos o caso de um portador de MPS-II que, com suporte e manejo adequados, apresentou recuperação adequada após contrair uma infecção grave por COVID-19.

RELATO DE CASO

Masculino, 13 anos, epiléptico (em uso de ácido valproico, 46,8mg/Kg/dia), hidrocefálico (possuindo derivação ventrículo-peritoneal) e portador de Mucopolissacaridose Tipo 2 (MPS-II) (estando em uso de Terapia de Reposição Enzimática (TRE) desde o seu diagnóstico, aos 5 anos de idade). É atendido em pronto atendimento por piora do padrão respiratório há 3 dias, associado à alteração de secreção de vias aéreas (maior quantidade, mais espessa e esverdeada), e dois episódios febris nas últimas 24 horas. O paciente possuía contato próximo com familiar infectado por COVID-19.

Ao exame físico, encontrava-se não comunicativo, com hipotrofia muscular global, rigidez articular, nariz largo, macroglossia, além de anormalidades dentárias — características relatadas como basal do paciente (Figura 1). À ausculta pulmonar, apresentava murmúrio vesicular bilateralmente, com roncos e estertores grossos difusos, apresentando insaturação em ar ambiente. A radiografia torácica evidenciou infiltrado peri-hilar com consolidação retrocardíaca. Exames laboratoriais revelaram: bastonetose (27% = 1.695/mm3), vacuolização citoplasmática em neutrófilos, plaquetopenia (48.000/mm3) e razão de normatização internacional (RNI) aumentada (1,47). A triagem viral apresentou positividade para COVID-19.

Iniciado suporte ventilatório com oxigênio em máscara não reinalante, corticoterapia e antibioticoterapia com ampicilina-sulbactam — devido à hipótese diagnóstica de pneumonia secundária a microaspirações, uma vez que o mesmo já apresentava dificuldade na deglutição (conforme esperado na evolução da doença de base).

No segundo dia de internamento, apresentou piora do esforço respiratório, taquipneia e insaturação. A tomografia computadorizada de tórax constatou consolidações peri-hilares e basais bilaterais, além de sinais de disseminação endobrônquica bilateralmente (Figura 2). O quadro clínico e exames complementares foram compatíveis com pneumonia bacteriana secundária à COVID-19.

No mesmo dia, apresentou epistaxe abundante, sendo necessário tamponamento nasal com adrenalina para cessar sangramento. Acompanhado pela otorrinolaringologia e hematologia, optando-se pelo uso de soro fisiológico nasal e ácido épsilon-aminocaproico endovenoso.

Levantou-se a hipótese de plaquetopenia associada ao uso de ácido valproico, dessa forma tendo sido trocado o anticonvulsivante do paciente. Posteriormente, níveis séricos de ácido valproico corroboraram tal hipótese, evidenciando nível tóxico (superior a 150ug/mL) naquela ocasião.

No quarto dia de internamento, o paciente apresentou piora do padrão respiratório, com retração subcostal e



Figura 1. Fácies do paciente (Autorizada pela mãe).

de fúrcula importantes e saturação entre 87-89% em uso de máscara não reinalante a 12L/min. Realizado salbutamol inalatório e sulfato de magnésio endovenoso, além de fisioterapia respiratória, porém o paciente não apresentou melhora clínica, sendo transferido para Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

A gasometria arterial de admissão em UTI evidenciava acidose respiratória e alcalose metabólica. Optou-se pelo uso de pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP), além de intensificação de fisioterapia respiratória e posicionamento em prona. Porém paciente apresentava-se extremamente agitado e desconfortável, sendo necessário suporte com ventilação mecânica (VM). Devido à dificuldade de manejo da via aérea superior no portador de MPS-II, apresentando macroglossia e limitação de abertura bucal, foi necessária a realização de traqueostomia de emergência, e após a manutenção de altos parâmetros ventilatórios em VM.

O paciente fez uso de sulfato de magnésio e metilprednisolona para manejo do quadro pulmonar. Manteve-se sedação e analgesia com fentanil, midazolam, metadona e cetamina. Foi curarizado por assincronia com o ventilador. Necessitou de noradrenalina como droga vasopressora por hipotensão para manter estabilidade hemodinâmica. Além de necessitar de reposição de albumina e correção de eletrólitos. Quanto à antibioticoterapia, ampliou-se o espectro, iniciando ceftriaxona e clindamicina. Ainda, fez uso de enoxaparina para evitar complicações tromboembólicas.

Evidenciou no eletrocardiograma uma alteração em repolarização ventricular e infradesnivelamento do segmento ST, que foi normalizada posteriormente.

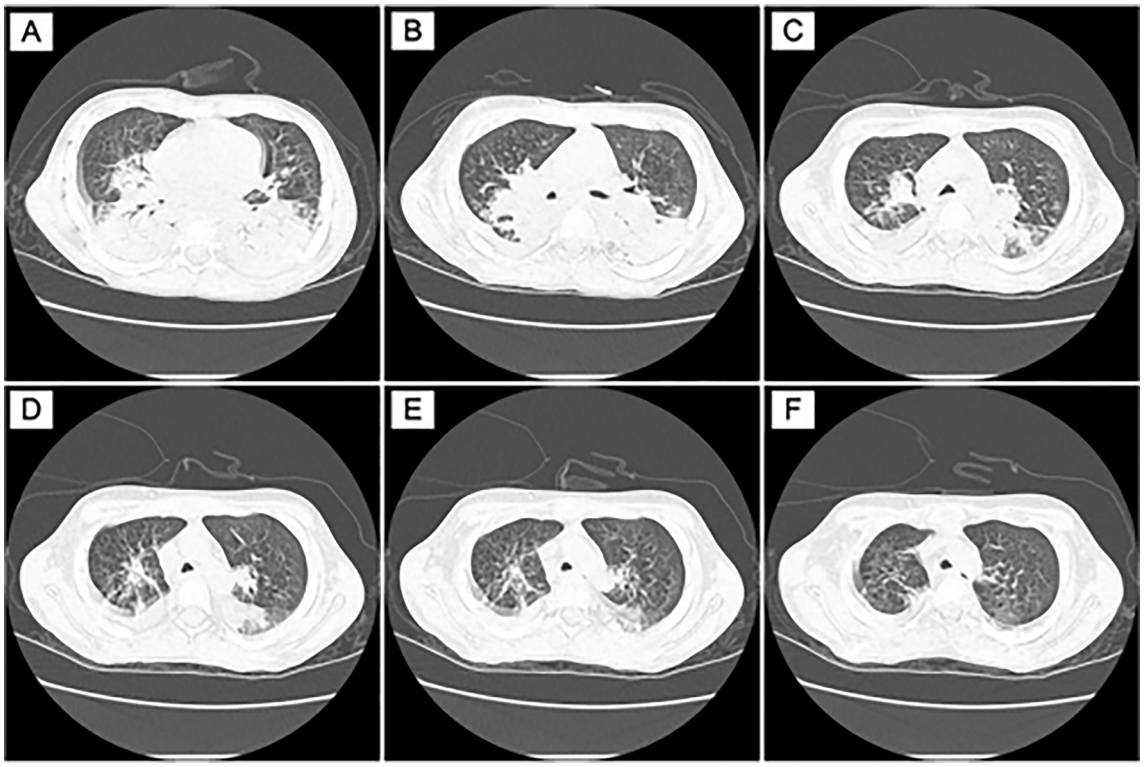


Figura 2. Tomografia computadorizada de tórax demonstra opacidades pulmonares peribroncovasculares bilaterais, com consolidações pulmonares com broncogramas aéreos e discreto componente atelectásico nos lobos inferiores. Espessamento das paredes brônquicas dos pulmões e extensos micronódulos centrolobulares com imagens de "árvore em brotamento" bilateral, notadamente no lobo superior direito. Pequeno derrame pleural à direita e mínimo laminar à esquerda.

Houve recuperação gradativa do quadro de insuficiência respiratória, sendo realizado desmame gradual da ventilação, com desacoplamento definitivo no 19º dia do uso de VM. Após 22 dias em UTI pediátrica, o paciente é transferido para leito de enfermaria, com exames gasométricos dentro da normalidade.

Em acordo com equipe multidisciplinar, foi identificada necessidade de gastrostomia para nutrição do paciente, devido à impossibilidade de ele se alimentar adequadamente por via oral, conforme já esperado pela progressão da doença de base. O procedimento foi realizado no 41º dia de internamento, sendo após progredido à dieta via gastrostomia, conforme protocolo do serviço.

O paciente recebeu alta hospitalar após 49 dias de internamento, em bom estado geral, com traqueostomia, gastrostomia e oxigênio domiciliar em baixo fluxo (0,5-1L/min); permanecendo em acompanhamento ambulatorial com as especialidades médicas.

DISCUSSÃO

A síndrome de Hunter possui manifestações clínicas heterogêneas, uma vez que acomete os mais variados órgãos e sistemas[7], dentre elas, o paciente relatado possuía: anomalias faciais características como nariz largo, macroglossia, anormalidades dentárias; hidrocefalia, convulsões; e rigidez articular[3,4,8]. Essas características costumam surgir entre dois e quatro anos de idade, estando ausentes ao nascimento; ainda, o paciente pode apresentar o desenvolvimento neuropsicomotor inicial normal, o que dificulta o diagnóstico precoce da doença[9]. No caso relatado, o diagnóstico foi realizado apenas com cinco anos de idade.

É frequente o acometimento do aparelho respiratório nessa patologia, que ocorre devido à deposição de glicosaminoglicanos nas vias aéreas, ocasionando disfunção progressiva da função pulmonar, sendo mais comum a do tipo restritivo. No trato respiratório superior, a macroglossia e a hipertrofia das adenoides em conjunto com um aumento na secreção do muco predispõe a obstrução da via aérea. Tais repercussões dificultaram a intubação orotraqueal no caso descrito, tendo sido necessária a traqueostomia para obtenção de uma via aérea definitiva neste paciente.

A Terapia de Reposição Enzimática (TRE) tende a melhorar a função pulmonar e com isso trazer qualidade de vida a esses pacientes[11]. Quando instituída precocemente, antes de 1 ano e meio de idade, apresenta resultados ainda melhores, reduzindo a morbidade[12] e a mortalidade em até 54%[10]. No paciente relatado, a TRE foi iniciada tardiamente, após seu diagnóstico aos 5 anos de idade.

Em geral, crianças possuem menores taxas de infecção por COVID-19 e apresentam menos repercussões clínicas quando comparadas aos adultos. No entanto, dentre as crianças que se infectam, aquelas que apresentam comorbidades tendem a possuir quadro mais severo e pior prognóstico. Crianças com doenças cardíacas, diabetes e/ou doenças pulmonares crônicas não asmáticas são as mais afetadas pela COVID-19. A infecção favorece a deterioração da doença de base, sendo a função pulmonar a mais comprometida[13].

O estudo de Pierzynowska et al. (2020)[7] indica que portadores de MPS possuem uma menor susceptibilidade a desenvolver infecção por COVID-19. Isso justificado a partir de análises transcriptômicas de genes envolvidos no desenvolvimento viral, sendo que os pacientes com MPS possuem 4 desses genes em "down-regulation" e apenas 2 deles em "up-regulation"[7].

Em contrapartida, sabe-se que a MPS-II envolve alterações na via respiratória, como secreção espessa e hipotonia, o que naturalmente determina uma predisposição a contrair doenças pulmonares e/ou apresentar maior gravidade ao contrair a COVID-19. O que corrobora tal afirmação é o fato de o paciente descrito necessitar de maior tempo de permanência hospitalar e em cuidados de terapia intensiva do que a média pediátrica[5,13].

O tempo de internamento em UTI do paciente relatado foi de 22 dias, número muito superior ao descrito na literatura para a população pediátrica, de cerca de 5 dias[14]. A principal abordagem do paciente foi o suporte respiratório, necessitando de 19 dias em ventilação mecânica (VM). Embora a maioria dos pacientes pediátricos necessitem de oxigenoterapia, menos da metade ocorre em regime de VM e a mediana de dias de uso é de 7,7[14].

Em relação aos medicamentos, assim como apontado na literatura, o paciente recebeu antibioticoterapia conforme manejo da Síndrome Respiratória Aguda Grave[14]. Além disso, foi feito uso de anticoagulantes, que embora possuam incerteza do benefício direto para o tratamento de COVID-19, existem benefícios quando utilizados em pacientes graves e acamados, como profilaxia antitrombótica[15], o que inclui a condição do paciente relatado. Neste caso não foram utilizadas terapias antivirais experimentais.

Destaca-se a importância do acompanhamento multidisciplinar e do tratamento adequado nas crianças com MPS-II. Tais ações, somadas a um diagnóstico precoce e manejo adequado de possíveis infecções, como a por COVID-19, são fundamentais para uma boa evolução clínica em quadros desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

1. da Silva EM, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 5;2(2):CD008185.
2. Federhen A, Pasqualim G, de Freitas TF, Gonzalez EA, Trapp F, Matte U, et al. Estimated birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Brazil. Am J Med Genet A. 2020 Mar;182(3):469-83.
3. D'avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: one hundred years of research, diagnosis, and treatment. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1258.
4. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, et al. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). Expert Opin orphan drugs. 2017;5(4):295-307.
5. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. Arch Pédiatrie. 2020;27(5):235-8.

6. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2021;103:246-56.

7. Pierzynowska K, Gaffke L, Węgrzyn G. Transcriptomic analyses suggest that mucopolysaccharidosis patients may be less susceptible to COVID-19. FEBS Lett. 2020;594(20):3363-70.

8. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. GeneReviews. 2007 Nov 6 [Updated 2018 Oct 4]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.

9. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2017;121(3):227-40.

10. Tulebayeva A, Sharipova M, Boranbayeva R. Respiratory Dysfunction in children and adolescents with Mucopolysaccharidosis Types I, II, IVA, and VI. Diagnostics. 2020;10(2):63.

11. Muenzer J, Botha J, Harmatz P, Giugliani R, Kampmann C, Burton BK. Evaluation of the long-term treatment effects of intravenous idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis II (MPS II) using statistical modeling: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):1-14.

12. Burton BK, Jego V, Mikl J, Jones SA. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). J Inherit Metab Dis. 2017;40(6):867-74.

13. Williams N, Radia T, Harman K, Agrawal P, Cook J, Gupta A. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. Eur J Pediatr. 2021;180(3):689-97.

14. Prata AB, Lima FS, Santos GR, Lanziotti VS, Castro RE, Souza DC, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to Intensive Care Units in Brazil: a prospective multicenter study. J Pediatr (Rio J). 2020 Sep/Oct;96(5):582-92.

15. Pereira CS, Lima LM, Parente AAAI, Sant´Anna MFP. Opções de tratamento para COVID-19. Resid Pediatr. 2020;10(3):1-4.