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

Data de Submissão: 15/10/2018
Data de Aprovação: 03/12/2018

ARTIGO ORIGINAL

Complicações respiratórias na criança com mucopolissacaridose

Respiratory complications in children with mucopolysaccharidosis

Larissa Camargo Boaron[1], Debora Carla Chong-Silva[2], Rafael Luiz Pinto[2], Vitória Luiza Locatelli Winkeler[2], Monik Bordin[2], Rafaella do Rosário Tacla[2], João Gabriel Peixoto Lopes[2], Bruna Rodrigues Cremonese[2]

Palavras-chave:
Mucopolissacaridoses, Erros Inatos do Metabolismo, Obstrução das Vias Respiratórias, Criança.

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão da literatura atual sobre as doenças e complicações respiratórias na criança com mucopolissacaridose. **Métodos:** Foram revisados artigos originais e artigos de revisões sobre o tema mucopolissacaridose e sobre as complicações respiratórias comuns nesta doença, especialmente na população pediátrica. Foi realizada busca nas bases de dados Medline e PubMed, utilizando os descritores: criança, doenças respiratórias e mucopolissacaridose. Os artigos selecionados datam desde 1988 até 2017. **Resultados:** A mucopolissacaridose (MPS) consiste em um erro inato do metabolismo, gerando depósitos lisossomais por falha na degradação de glicosaminoglicanos (GAGs) e, consequentemente, disfunção celular. A incidência da mucopolissacaridose (MPS) estimada é de 1:29.000 nascidos vivos, sendo os subtipos I e III os mais frequentes e o VII, o mais raro. No Brasil, a MPS responde a 32% dos erros inatos do metabolismo e a 54% das doenças lisossomais de depósito. Em nosso país há um predomínio dos subtipos I, II e VI. O sistema musculoesquelético é o mais afetado pela doença e o acometimento do trato respiratório, abordado nessa revisão, é uma importante causa de morbimortalidade e inclui obstrução de vias aéreas, infeções de repetição e doença pulmonar restritiva. O manejo depende da causa do acometimento respiratório, podendo incluir tratamento e prevenção de infecções, remoção cirúrgica das tonsilas, uso de CPAP ou BiPAP, suplementação de oxigênio e até traqueostomia. **Conclusões:** Estima-se que 64 crianças nasçam com a doença no Brasil a cada ano (Datasus). Destaca-se, assim, a importância do conhecimento das particularidades do trato respiratório dessas crianças pelo médico generalista.

[1] Hospital Pequeno Príncipe, Residência Médica - Curitiba - PR - Brasil.
[2] Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Pediatria - Curitiba - PR - Brasil.

Endereço para correspondência:
Larissa Camargo Boaron.
Hospital Pequeno Príncipe. Rua Desembargador Motta, nº 1.070, 6.° Andar, Água Verde, Curitiba , Paraná. Brasil. CEP: 80250-060. E-mail: boaronlarissa@gmail.com

Keywords:
Mucopolysaccharidoses,
Inborn Errors of Metabolism,
Airway Obstruction,
Child.

Abstract

Objective: To review the current literature on respiratory diseases and complications in children with mucopolysaccharidosis. **Methods:** We reviewed original papers and review articles on the topic of mucopolysaccharidosis and the common respiratory complications in this disease, especially in the pediatric population. The Medline and Pubmed databases were searched using the keywords: child, respiratory diseases, and mucopolysaccharidosis. The selected papers dated from 1988 to 2017. **Results:** Mucopolysaccharidosis (MPS) is an inborn error of metabolism, generating lysosomal deposits due to a failure of glycosaminoglycans (GAGs) degradation and, consequently, cellular dysfunction. The estimated incidence of mucopolysaccharidosis (MPS) is 1:29,000 live births, with subtypes I and III being the most frequent and VII being the rarest. In Brazil, MPS accounts for 32% of inborn errors of metabolism and 54% of lysosomal deposition diseases. In our country there is a predominance of subtypes I, II and VI. The musculoskeletal system is the most affected by the disease, and the respiratory tract involvement, addressed in this review, is an important cause of morbidity and mortality, and includes airway obstruction, recurrent infections, and restrictive lung disease. Management depends on the cause of respiratory impairment and may include treatment and prevention of infections, surgical removal of the tonsils, use of CPAP or BiPAP, oxygen supplementation, and even tracheostomy. **Conclusions:** It is estimated that 64 children are born with this disease in Brazil each year (datasus). Thus the importance of physicians knowing the particularities of the respiratory tract of these children.

INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose (MPS) é uma doença caracterizada por uma deficiência de enzimas necessárias ao metabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs). O defeito na degradação dessas moléculas resulta no acúmulo de fragmentos de GAGs nos lisossomos, desencadeando disfunção celular[1]. A MPS é classificada em subtipos de I a IX, com exceção dos subtipos V e VIII, que não são mais reconhecidos como formas da doença. Esta classificação se dá a partir da apresentação clínica, idade de início da doença e enzima afetada[1,2] Os principais locais de acometimento são o tecido conectivo, o sistema nervoso central e os órgãos parenquimatosos[2] A incidência estimada da MPS é de cerca de 1 a cada 29.000 nascidos vivos[3].

As manifestações respiratórias da MPS estão presentes em todos os subtipos da doença e são resultado de diversos fatores[4] Entre eles podemos citar: obstrução de via aérea, restrição por mal formações musculoesqueléticas, visceromegalia e comprometimento neurológico[1,4,5] A obstrução de via aérea, importante causa de morbimortalidade, pode decorrer de espessamento de gengivas, língua e tecidos moles da nasofaringe (MPS I, II, VI e VII), secreções excessivamente espessas devido a infecções crônicas ou de repetição e obstrução traqueal por flacidez da cartilagem[1,5]. A função pulmonar também pode estar alterada, geralmente se apresentando como distúrbio restritivo devido às malformações musculoesqueléticas[6]. Além disso, alguns pacientes podem apresentar hipertensão pulmonar como resultado da hipoxemia crônica gerada pela obstrução de via aérea[7]. O manejo vai depender da causa do acometimento respiratório, podendo incluir tratamento e prevenção de infecções, remoção cirúrgica das tonsilas, uso de CPAP ou BiPAP, suplementação de oxigênio e até traqueostomia[8,9].

Dados obtidos em ambulatório especializado, estimam que 5 crianças nasçam com a doença no estado do Paraná a cada ano. Destaca-se, dessa forma, a importância do conhecimento das particularidades do trato respiratório dessas crianças por médicos generalistas e especialistas das diversas áreas.

Esse trabalho teve como objetivo revisar aspectos sobre a doença mucopolissacaridose, e relatar os principais aspectos das complicações respiratórias relacionadas a mucopolissacaridose em crianças.

MÉTODOS

Foram revisados artigos originais e artigos revisões sobre o tema mucopolissacaridose e sobre as complicações respiratórias comuns nessa doença, especialmente na população pediátrica.

Realizada busca nas bases de dados Medline e PubMed, utilizando os descritores: criança, doenças respiratórias e mucopolissacaridose. Os artigos selecionados datam desde 1988 até 2017.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A mucopolissacaridose

A mucopolissacaridose (MPS) é uma dentre cerca de 40 doenças denominadas doenças de acúmulo lisossômico (DDL). Estas consistem em erros inatos do metabolismo, gerando acúmulo de substâncias dentro da célula. Dessa forma, é uma doença multissistêmica, crônica e progressiva[1].

O acometimento orgânico guarda certa especificidade com a doença considerada. No entanto, em geral existem três sistemas envolvidos primariamente, os quais são os tecidos conectivos, nervoso e órgãos parenquimatosos[2]

Dentre os principais sinais e sintomas, estão: fácies característica; alterações respiratórias: obstrução de vias aéreas, macroglossia, atopias e hipertrofia de tonsila faríngea; distúrbios do sono; alterações otológicas: otite média e perda auditiva; oftalmológicas: opacificação da córnea e glaucoma; cardíacas: hipertrofia de ventrículo esquerdo; abdominais: hepatoesplenomegalia e hérnia inguinal e umbilical; e nervoso: dano cognitivo, que ocorre mais na MPS tipo IV e VI, atraso motor e hidrocefalia[10,11].

O modo de herança delas é o autossômico recessivo, com exceção da mucopolissacaridose tipo II (ou doença de Hunter) e da doença de Fabry - ambas ligadas ao cromossomo X[2].

As MPS são decorrentes da deficiência de uma das enzimas lisossomais responsáveis pela degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs) - dermatan sulfato (DS), heparan sulfato (HS), queratan sulfato (QS) e condroitin sulfato (CS)[1].

O acúmulo gradativo dos GAGs gera disfunções celulares. O excesso do GAGs é excretado pela urina. Com esse perfil de excreção de GAGs é possível classificar a MPS de acordo com a deficiência enzimática como é possível ver na Tabela 1[1,2].

Tabela 1. Classificação das MPS, segundo a deficiência enzimática, excreção urinária dos GAGs, o gene responsável e a localização cromossômica.

Tipos	Epônimo	Enzima deficiente	GAGs	Gene	Localização Cromossômica
I	Hurler; Hurler-Scheie; Scheie	Alfa-L-iduronidase	DS/HS	*IDUA*	4p16.3
II	Hunter	Iduronato-L-sulfatase	DS/HS	*IDS*	Xq28
III	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C Sanfilippo D	Heparan-N-sulfatase Alfa-N-acetilglicosaminidase AcetilCoA: alfa-glicosamina acetiltransferase N-acetilglicosamina-6-sulfatase	HS	*SGSH* *NAGLU* *HGSNAT* *GNS*	17q23.5 17q21 8p11.1 12q14
IV	Morquio A Morquio B	Galactose-6-sulfatase Beta-galactosidade	QS	*GALNS* *GLB1*	16q24.3 3p21.33
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina-4-sulfatase	DS	*ASB*	5q11-q13
VII	Sly	Beta-glicuronidase	DS/HS	*GUSB*	7q21.11
IX	Natowicz	Hialuronidase	CS	*HYAL1*	3p21.1-p21.3

A incidência estimada é de 1:29.000 nascidos vivos, sendo a MPS I e a MPS III as mais frequentes e a MPS VII a mais rara. No Brasil, as MPS respondem à 32% dos erros inatos do metabolismo e a 54% das doenças lisossomais de depósito. Em nosso país há um predomínio das formas I, II e VI[3].

As complicações respiratórias

As complicações respiratórias podem afetar pacientes com qualquer subtipo de MPS e contribuem para o aumento da morbimortalidade com o desenvolvimento natural da doença. Essas complicações são decorrentes de uma somatória de fatores intrínsecos desta patologia[4].

Obstrução da via aérea, secreção excessiva, restrição esquelética, visceromegalia, infecções de repetição e comprometimento neurológico contribuem para a gênese de uma insuficiência respiratória nestes pacientes[4].

Embora esta condição também possa ocorrer em outros subtipos, pacientes com a Síndrome de Morquio, tanto do tipo A, quanto B, são especialmente propensos a fazer compressão medular alta devido à displasia e instabilidade odontoide. Esta é uma condição grave que pode resultar em depressão respiratória ou parada respiratória súbita[11].

Os subtipos I, II, VI e VII são propensos à evolução do quadro com obstrução de via aérea por apresentarem gengivas espessas, língua espessada e ingurgitamento de tecidos moles da nasofaringe. Aumento das tonsilas e adenoide pelo acúmulo de GAGs nos tecidos linfáticos também contribui para obstrução. A obstrução da via aérea alta pode ser exacerbada em algumas posições (levantar os braços resulta em obstrução torácica, gerando pletora facial, ingurgitamento de jugulares e respiração encurtada)[1].

Complicações das vias aéreas podem ser agravadas por secreções excessivamente espessas decorrente de infecções crônicas ou de repetição em conduto auditivo e seios nasais. Esses fatores podem levar à uma obstrução progressiva da via aérea, resultando em apneia do sono importante com hipoxemia severa e falência cardíaca direita[5].

A MPS pode cursar com obstrução traqueal devido à cartilagem traqueal flácida ou nódulos pedunculados presentes no epitélio respiratório de algumas formas da doença. É comum o achado de sibilos pelo estreitamento das vias aéreas pelo aumento da secreção mucosa e/ou inflamação[5].

Neste contexto de comprometimento de via aérea, leves infecções de via aéreas superiores, ou pneumonia, geram uma resposta e edema muito importante da mucosa, considerada na literatura americana como uma outra entidade clínica. Esta, denominada *severe reactive airway disease* (doença reativa grave das vias aéreas), pode levar a parada respiratória súbita[5].

A intervenção é no intuito de manter a via aérea estável e aberta. Posto isso, foi proposta a remoção das tonsilas e adenoide, o que temporariamente reduz a obstrução da via aérea[8].

A obstrução da porção superior, principalmente quando associada à apneia do sono, é uma condição que se beneficia do uso de CPAP à noite. Pacientes mais novos parecem se adaptar melhor ao equipamento do que os mais velhos. Nos casos em que não há uma boa adaptação ao aparelho pode ser sugerido BiPAP[8].

Para tratar a dessaturação durante o sono podemos ofertar oxigênio em pequenas concentrações. Isso, no entanto, deve ser feito com cuidado, pois concentrações elevadas de oxigênio podem levar à supressão do drive respiratório[8].

Nos casos de hipoxemia grave, hipercapnia e distúrbios severos do sono pode ser necessário a realização de traqueostomia. A traqueostomia ou a utilização do tudo T são opções disponíveis em pacientes com sinais de falência cardíaca direita, apneia do sono severa que não melhora com BiPAP ou importante estenose da via aérea. Nestes casos, se a

cirurgia ou o uso de BiPAP não forem possíveis, recomenda-se a instalação de cuidados paliativos[8].

Portadores de MPS são potenciais detentores de via aérea difícil. Isso se dá por apresentarem aumento da língua, secreção excessiva e anormalidades anatômicas de via aérea. Pacientes mais velhos, com apneia do sono ou sinais de obstrução de via aérea tem uma dificuldade ainda maior na intubação endotraqueal. Vale lembrar que a instabilidade vertebral pode dificultar a posição olfativa otimizada[12].

A extubação também tende a ser difícil, recomenda-se o uso de glicocorticoide para a redução do edema de via aérea. Especialistas sugerem a extubação precoce, se for possível[12].

Otite média e sinusite são frequentes. Elas estão associadas especialmente à secreção espessa copiosa que esses pacientes produzem. Infecções da via aérea inferior com frequência evoluem para pneumonia com hospitalização e demandam internação hospitalar[1,9].

A obstrução crônica da tuba de Eustáquio e do óstio sinusal contribuem para ocorrência de infecções persistentes. Outro mecanismo possível é a função imune anormal, a qual foi demonstrada em modelo animal, mas ainda não completamente comprovada em humanos[1,9].

O manejo antimicrobiano é bastante similar com o de crianças sem MPS. O tempo de recuperação, no entanto, tende a ser maior e pode ser indicado o uso de broncodilatadores por via aérea hiper responsiva. A otite média pode ser bem mais complicada que pacientes sem MPS e pode ser necessária timpanostomia. A intubação deve ser considerada mais precocemente do que em pacientes previamente hígidos[8,9].

Deve-se indicar a vacinação para influenza para todos os pacientes portadores de MPS. Antibiótico profilaxia já foi usada, especialmente no inverno, além de nebulização com Gentamicina em pacientes com traqueostomia. Essas medidas, porém, têm eficácia desconhecida[8,9].

Pacientes com MPS também apresentam função pulmonar anormal multifatorial, as quais são importantes causas de aumento da morbimortalidade. Esta informação deve ser analisada com cuidado, uma vez que esses pacientes possuem certa dificuldade para realização dos testes tradicionais de função pulmonar[6].

O distúrbio ventilatório mais comum é doença restritiva pulmonar devido às malformações musculoesqueléticas e a hepatoesplenomegalia e não, por acometimento intersticial. Embora a doença restritiva seja menos importante não é incomum que esses pacientes sejam tratados com broncodilatadores como parte do tratamento geral[6].

Alguns desses pacientes podem viver em regime de hipoxemia crônica por conta de obstruções de via aérea, o que pode gerar um quadro de hipertensão pulmonar. Essa hipertensão pode exacerbar a insuficiência cardíaca direita causada por regurgitação mitral. A terapêutica consiste na manutenção de uma via aérea pérvia e evitar hipoxemia, especialmente durante a noite[7].

CONCLUSÕES

A mucopolissacaridose é uma doença rara caracterizada por deficiência de enzimas necessárias ao metabolismo de GAGs, resultando em seu acúmulo e, consequentemente, disfunção celular, sendo o sistema musculoesquelético o mais afetado. Estima-se que 64 crianças nasçam com a doença no Brasil a cada ano (Datasus). Destaca-se, dessa forma, a importância do conhecimento de algumas particularidades do trato respiratório dessas crianças pelo médico generalista que as atenderá nas unidades de pronto atendimento, bem como sua complexidade e necessidade de eventual encaminhamento para centros especializados.

O acometimento do trato respiratório é uma importante causa de morbimortalidade e inclui obstrução de vias aéreas, infecções de repetição, doença pulmonar restritiva, macroglossia, secreção excessiva e espessa, além do comprometimento neurológico. Alguns pacientes podem se beneficiar da remoção de tonsilas e adenoides, além da utilização do CPAP durante à noite se houver apneia do sono. Em casos mais graves de insaturação, hipoxemia grave ou hipercapnia poderá ser necessário a realização de traqueostomia e uso de oxigênio contínuo. O espectro antimicrobiano para as infeções desses pacientes é bastante similar em relação aos pacientes previamente hígidos, porém o tempo de recuperação tende a ser mais longo, assim como as complicações mais frequentes. Apesar desses fatores, não há comprovação de eficácia em antibioticoterapia profilática para esses pacientes.

Dada a escassez de literatura, mais estudos são necessários para ampliar o conhecimento sobre a doença e, principalmente, seu manejo.

REFERÊNCIAS

1. Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. Curr Rheumatol Rep [Internet]. 2014 Jan; [cited 2018 aug 22]; 16(1):389. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11926-013-0389-0
2. Mitrovic S, Gouze H, Gossec L, Schaeverbeke T, Fautrel B. Mucopolysaccharidoses seen in adults in rheumatology. Joint Bone Spine [Internet]. 2017 Dec; [cited 2018 aug 22]; 84(6):663-70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196778
3. Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab [Internet]. 2013 Sep; [cited 2018 aug 22]; 110(1-2):42-53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860310
4. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. Medicine (Baltimore) [Internet]. 1988 Jul; [cited 2018 aug 22]; 67(4):209-19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3134589
5. Simonetti GD, Casaulta C, Vuissoz JM, Bianchetti MG, Nuoffer JM. Recurrent unexplained episodes of facial cyanosis and shortness of breath in Hunter disease. J Pediatr [Internet]. 2009 Jul; [cited 2018 aug 22]; 155(1):144-144.e1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19559302
6. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2013 Mar; [cited 2018 aug 22]; 36(2):201-10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151682

7. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2011 Dec; [cited 2018 aug 22]; 34(6):1183-97. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21744090
8. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics [Internet]. 2007 Aug; [cited 2018 aug 22]; 120(2):405-18. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671068
9. Daly TM, Lorenz RG, Sands MS. Abnormal immune function in vivo in a murine model of lysosomal storage disease. Pediatr Res [Internet]. 2000 Jun; [cited 2018 aug 22]; 47(6):757-62. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10832733
10. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira TA, Artigalás O, Pinto LLC, et al. Terapia de reposição enzimática para as mucopolissacaridoses I , II e VI: recomendações de um grupo de especialistas brasileiros. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(3):271-7.
11. Ponciano S, Sampaio-Maia B, Areias C. Oral manifestations in children with mucopolysaccharidosis. Med Express [Internet]. 2017; [cited 2018 aug 22]; 4(5):6-9. Available from: http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/MedicalExpress.2017.05.04
12. Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, Wraith JE, Jenkins JP. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. Neuroradiology [Internet]. 1997 May; [cited 2018 aug 22]; 39(5):381-5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9189888
13. Belani KG, Krivit W, Carpenter BL, Braunlin E, Buckley JJ, Liao JC, et al. Children with mucopolysaccharidosis: perioperative care, morbidity, mortality, and new findings. J Pediatr Surg [Internet]. 1993 Mar; [cited 2018 aug 22]; 28(3):403-8;discussion:408-10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468655