

Doença de Pompe ou Glicogenose Tipo IIa

José Luiz Balthazar Jacob, Rosiene Lisboa Leandro, Adelino Parro Jr

São José do Rio Preto, SP

Criança de cinco meses de idade, com quadro clínico de doença de Pompe, apresentando hipotonia intensa, hiporreflexia e insuficiência cardíaca. O eletrocardiograma mostrava intervalo PR curto e sobrecarga ventricular esquerda; a radiografia de tórax evidenciava grande cardiomegalia e o ecocardiograma revelava intensa hipertrofia de ventrículo esquerdo, que são os achados mais característicos desta doença. A biópsia de músculo esquelético estabeleceu o diagnóstico definitivo, evidenciando acúmulo de glicogênio com formação de grandes vacúolos ao estudo histopatológico. A criança faleceu após dois meses do início dos sintomas.

As doenças por depósito de glicogênio são erros raros inatos do metabolismo, que levam ao acúmulo de glicogênio em um ou mais tecidos. A glicogenose tipo IIa ou doença de Pompe é uma forma clássica da infância, que é fatal nos primeiros dois anos de vida e caracterizada por uma progressiva deposição de glicogênio em tecidos, especialmente o miocárdio, músculo esquelético e fígado¹⁻³.

A causa do depósito de glicogênio é a deficiência da atividade de uma enzima lisossômica, a alfa 1,4 glicosidase ou maltase ácida, transmitida através de um gene autossômico recessivo¹⁻³. Neste relato, os autores apresentam um caso típico de doença de Pompe, tanto pelos seus aspectos de exame físico, como pelos achados eletrocardiográficos, radiológicos, ecocardiográficos e confirmado pela biópsia de músculo esquelético.

Relato do caso

Criança com cinco meses de idade, sexo feminino, branca, nascida de parto normal e com período neonatal sem complicações. Aos três meses de idade começou a apresentar dificuldade para sucção, cansaço às mamadas e sudorese profusa. Foi hospitalizada em Uberlândia, onde o médico relatou que a criança era portadora de cardiopatia e infecção pulmonar associada. Durante a internação começou a apresentar lassidão e pouca movimentação no berço hospitalar. Não havendo melhora do quadro, a criança foi encaminhada

para nosso Serviço. Como antecedentes, a mãe relatava que seus dois primeiros filhos haviam morrido no 5º e 6º meses de vida, respectivamente, com quadros iniciados por sintomatologia semelhante a atualmente apresentada pela criança. Os pais eram primos em primeiro grau.

Ao exame físico, apresentava-se com hipodesenvolvimento para idade, taquipnéia, hipotonia difusa e macroglossia. À palpação, os pulsos eram universalmente presentes, porém de amplitude diminuída e frequência de 140bpm. A pressão arterial era 80/50mmHg e a ausculta do precórdio revelava bulhas normofonéticas com ritmo triplo em galope por 3ª bulha e presença de um sopro sistólico suave de ++/6 no foco mitral. Estertores eram audíveis em ambas as bases pulmonares e o fígado era palpável a 3cm da reborda costal direita. A avaliação neuropediátrica revelou hipotonia intensa e presença de hiporreflexia difusa, inclusive com ausência de resposta a alguns estímulos. O eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal com um intervalo PR curto e sobrecarga ventricular esquerda com inversão da onda T em paredes lateral e inferior (fig. 1A). A radiografia de tórax revelou grande cardiomegalia e hipertensão venosa pulmonar (fig. 1B). Ao ecocardiograma com Doppler evidenciava-se intensa hipertrofia do ventrículo esquerdo, com aumento do seu diâmetro cavitário e diminuição de sua função sistólica (fig. 2 A-B). Insuficiência mitral de grau discreto a moderado era evidenciada pelo Doppler. Não havia sinais de processos obstrutivos. A criança foi medicada com diuréticos e digital, apresentando discreta melhora da dispnéia.

Devido aos aspectos clínicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos, optamos pela realização de uma biópsia de músculo esquelético, tendo sido feita a retirada de um fragmento de músculo da coxa. O exame histopatológico mostrou acúmulo de glicogênio formando vacúolos difusamente espalhados pelos cortes do fragmento de músculo (fig. 3). Foi feito o diagnóstico de glicogenose do tipo IIa ou doença de Pompe. Dois dias após a realização da biópsia, a criança iniciou quadro de repetidas crises de apnéia, sendo realizada a entubação endotraqueal. Foi mantida entubada por 24h, durante as quais manteve-se taquicárdica e hipotensa, apesar do uso de drogas vasopressoras. Após esse período, apresentou assistolia irreversível, evoluindo para o óbito.

Discussão

As doenças por depósito de glicogênio são associadas com mais de 15 diferentes tipos de deficiências enzimáticas e

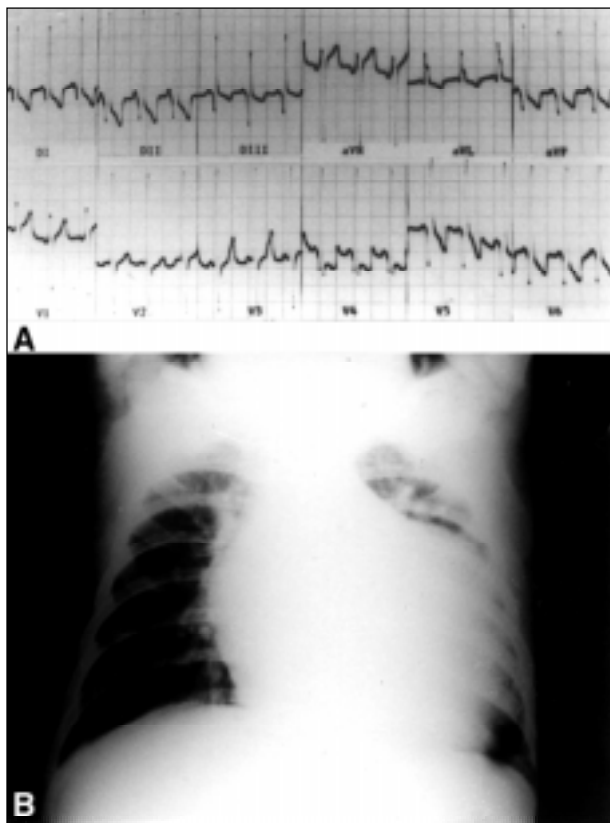


Fig. 1 – A) Eletrocardiograma evidenciando ritmo sinusal com intervalo PR curto e sobrecarga ventricular esquerda com alterações importantes da repolarização ventricular. Nota-se ondas Q profundas em paredes inferior e lateral; B) radiografia de tórax em projeção ântero-posterior demonstrando grande cardiomegalia e hipertensão venosa pulmonar, com aumento da perfusão dos campos pulmonares superiores.

podem ser clinicamente divididas em dois grupos: aquelas que afetam primariamente o fígado e aquelas que afetam primariamente os músculos⁴. Pela microscopia eletrônica, a

glicogenose tipo IIa pode ser diagnosticada entre a 15ª e 18ª semana de gestação através de células do líquido amniótico⁵. Após o nascimento, é difícil um diagnóstico clínico precoce, pois o tônus muscular e o tamanho do fígado são normais no nascimento e nas primeiras semanas de vida. Posteriormente, em torno de um mês ou mais, a criança passa a tornar-se flácida, com dificuldade respiratória e de sucção, ao mesmo tempo em que surge aumento da área cardíaca à radiografia de tórax^{1,2,3}. A hipotonia é decorrente da progressiva deposição de glicogênio em músculos e no sistema nervoso. A macroglossia é na criança hipotônica mais uma causa a dificultar a sucção, piorar a deglutição e desencadear processo de pneumonia por aspiração^{1,2}. Nossa paciente apresentava os sinais clínicos clássicos desta doença. Flacidez muscular, hipotonia e hiporreflexia surgiram no 3º mês de vida, tendo uma rápida evolução. Insuficiência cardíaca e infecção pulmonar foram as manifestações iniciais. Os achados eletrocardiográficos são semelhantes aos relatados por outros autores, com encurtamento do intervalo PR e alta voltagem dos complexos QRS por hipertrofia ventricular esquerda^{1,3}. Em nosso caso, existem profundas ondas Q em precordiais esquerdas e parede diafragmática, com inversão de onda T em diversas derivações. O encurtamento do intervalo PR é devido a redução do tempo de condução entre o átrio direito e o feixe de His¹. É descrito um caso isolado onde o eletrocardiograma apresentava intensa bradicardia no período neonatal imediato, associada a dificuldade respiratória. Por isso, sugere-se a inclusão de miocardiopatias metabólicas no diagnóstico diferencial de bradicardia nos recém-natos⁶. A cardiomegalia revelada pela radiografia de tórax é um achado uniforme na literatura, porque devido ao acúmulo de glicogênio, a massa cardíaca pode ser três a 10 vezes maior que a prevista para idade^{1,3}. Os aspectos ecocardiográficos são de acentuada hipertrofia de ventrículo esquerdo, tanto do septo

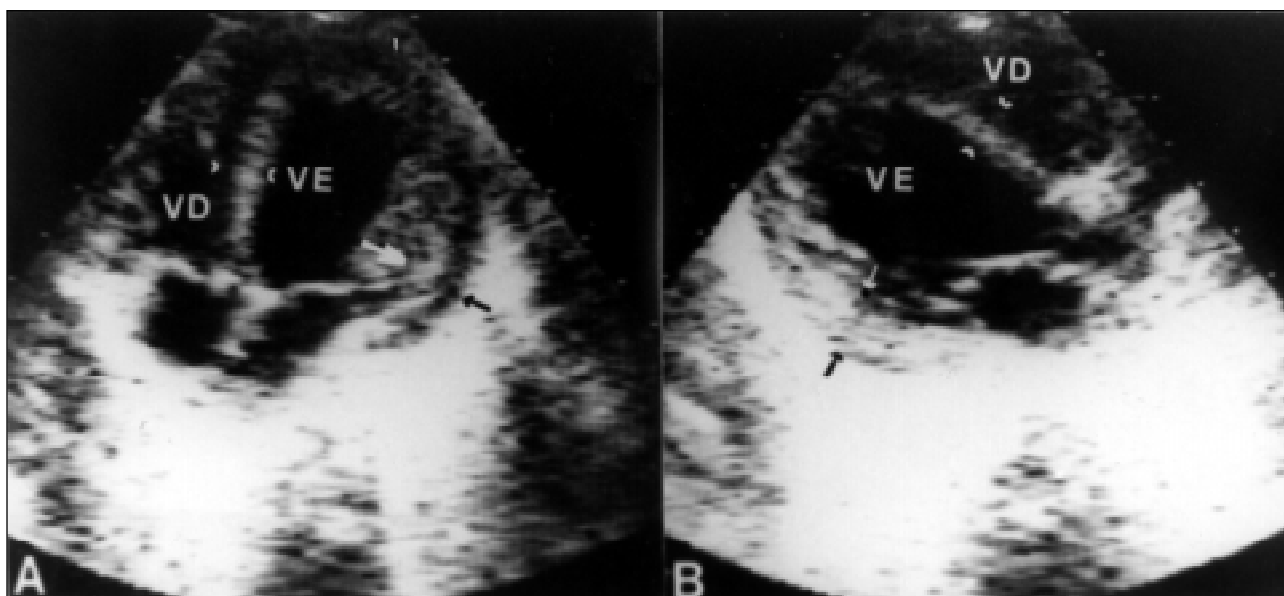


Fig. 2 – Ecocardiograma em corte apical quatro câmaras (A) e paraesternal eixo longo (B) demonstrando hipertrofia das paredes do ventrículo esquerdo (VE). Nota-se aumento do diâmetro de VE. Espessura do septo (cabeças de setas) = 7,5mm. Normal para idade: <5mm; espessura da parede posterior (setas) = 9mm. Normal para idade: <5mm; diâmetro diastólico de VE = 35mm. Normal para idade: até 24mm; fração de ejeção = 30,5%. Normal >65%; massa de VE = 98,5g. Normal para idade: até 28g; massa de VE/superfície corpórea = 339,6g/m². Normal para idade: até 96/m².

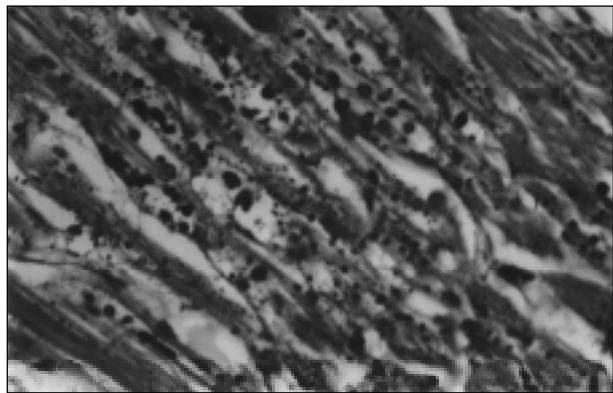


Fig. 3 - Aspecto histopatológico de um corte do fragmento de músculo esquelético da paciente corado pelo PAS (reativo de Schiff), que confere ao glicogênio uma cor vermelho magenta ou carmim. Nota-se os vacúolos de glicogênio (em vermelho) difusamente infiltrados entre as fibras musculares.

como das demais paredes, o que pode determinar diminuição do volume cavitário. A redução cavitária pode levar à diminuição da complacência ventricular e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo¹. Em nossa paciente, apesar da intensa hipertrofia, o ventrículo esquerdo apresentava-se com volume aumentado e déficit de sua função sistólica. Es-

tes dados são decisivos para a utilização de digital, porque o seu uso em pacientes que tenham obstrução da via de saída de ventrículo esquerdo pode agravar o quadro. Alguns pacientes podem ter benefício com uso de beta-bloqueador¹. Na doença de Pompe, o tratamento é apenas de suporte para o quadro de insuficiência cardíaca congestiva, baseado em diuréticos e ponderando o uso de digital, que mesmo nos casos sem obstrução de ventrículo esquerdo, pode desencadear arritmias devido a sensibilidade e excitabilidade exageradas do miocárdio. A biópsia de músculo esquelético estabelece o diagnóstico, mostrando grande aumento do conteúdo do glicogênio que chega a ser até sete vezes superior ao do músculo normal^{1,2}. A morte é decorrente de insuficiência dos músculos respiratórios¹, o que em nossa paciente se evidenciou pelas apnéias repetidas. A importância deste relato não se atém apenas à raridade da doença, mas também para lembrá-la no diagnóstico diferencial das doenças que levam insuficiência cardíaca congestiva nos primeiros meses de vida. É imperioso o diagnóstico definitivo da doença de Pompe, para a correta orientação da família quanto ao risco de novos casos. Como neste relato, os dois filhos precedentes do casal morreram nos primeiros meses de vida com quadros semelhantes ao da criança em questão, sugerindo que a causa tenha sido a mesma doença.

Referências

1. Caddell JL. Metabolic and nutritional disease. In: Adams FH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, eds. Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, 4th ed. Baltimore: Williams e Wilkins 1989: 753-55.
2. Hug G. Inborn errors of metabolism. In: Nelson WE, Behrman RE, Vaughan VC, eds. Textbook of Pediatrics, 12th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1983: 460-1.
3. Ettegui JA. Cardiological aspects of systemic disease. In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M. eds. Pediatric Cardiology. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987: 1.246.
4. Shin YS. Diagnosis of glycogen storage disease. J Inher Metab Dis 1990; 13: 419-34.
5. Hug G, Soukup S, Ryan M, Chuck G. Rapid prenatal diagnosis of glycogen storage disease type II by electron microscopy of uncultured amniotic-fluid cells. N Engl J Med 1984; 310: 1018-22.
6. Van Maldergem L, Haumont D, Saurty D, Jauniaux E, Loeb H. Bradycardia in a case of type II glycogenosis (Pompe's disease) revealing in early neonatal period. Acta Clin Belg 1990; 45: 412-4.