

Abordagem anestésica das mucopolissacaridoses

MARGARIDA MARCELINO, INTERNA NO INTERNATO COMPLEMENTAR DE ANESTESIOLOGIA, SERVIÇO DE ANESTESIOLOGIA – INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA, FRANCISCO GENTIL

LUÍSA OLIM MAROTE, ASSISTENTE HOSPITALAR DE ANESTESIOLOGIA SERVIÇO DE ANESTESIOLOGIA – HOSPITAL DE SANTA MARIA (HSM), CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE (CHLN)

MARIA DOMINGAS PATULEIA, ASSISTENTE HOSPITALAR GRADUADA DE ANESTESIOLOGIA, SERVIÇO DE ANESTESIOLOGIA HOSPITAL DE SANTA MARIA (HSM), CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE (CHLN)

Palavras-chave:

- Mucopolissacaridoses
- Anestesia geral
- Período peri-operatório
- Manuseamento da via aérea

Resumo

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças hereditárias causadas por deficiência de enzimas do metabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG), com consequente degradação incompleta dos GAG, que se depositam nos órgãos. São doenças crónicas, progressivas e multissistémicas. O envolvimento cardíaco e respiratório progressivo dá origem às principais causas de morte.

As MPS condicionam uma série de processos fisiopatológicos que muitas vezes requerem intervenções cirúrgicas. Atualmente, com o aumento da esperança média de vida destes doentes, a preocupação com as implicações anestésicas desta doença estende-se a todos os anestesiologistas. Apesar de todos os progressos na abordagem anestésico-cirúrgica, a mortalidade perioperatória é, ainda, elevada.

Na avaliação pré-operatória procura-se identificar todas as manifestações da doença, terapêuticas realizadas e antecedentes anestésico-cirúrgicos. A avaliação da via aérea deve incluir exames de imagem com os quais se pretende identificar situações como a subluxação de C1-C2 e a hipoplasia da apófise odontóide.

Sempre que possível deve escolher-se uma técnica anestésica loco-regional de forma a evitar a abordagem da via aérea, no entanto isso é condicionado pela idade pediátrica, pelas co-morbilidades e pela cirurgia.

A abordagem da via aérea pode ser feita com intubação orotraqueal, por laringoscopia ou por fibroscopia, com máscara laríngea ou com traqueostomia.

O pós-operatório destes doentes deve ser realizado numa Unidade de Cuidados Intensivos.

Anesthetic approach of mucopolysaccharidoses

MARGARIDA MARCELINO, INTERNA NO INTERNATO COMPLEMENTAR DE ANESTESIOLOGIA, SERVIÇO DE ANESTESIOLOGIA – INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA, FRANCISCO GENTIL

LUÍSA OLIM MAROTE, ASSISTENTE HOSPITALAR DE ANESTESIOLOGIA SERVIÇO DE ANESTESIOLOGIA – HOSPITAL DE SANTA MARIA (HSM), CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE (CHLN)

MARIA DOMINGAS PATULEIA, ASSISTENTE HOSPITALAR GRADUADA DE ANESTESIOLOGIA, SERVIÇO DE ANESTESIOLOGIA HOSPITAL DE SANTA MARIA (HSM), CENTRO HOSPITALAR LISBOA NORTE (CHLN)

Keywords:

- Mucopolysaccharidoses
- General anaesthesia
- perioperative period
- Airway management

Abstract

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of hereditary disorders caused by a deficiency of glycosaminoglycan (GAG) metabolism enzymes, with subsequent incomplete breakdown of GAG, which accumulate in organs. They are chronic and progressive disorders. Cardiac and respiratory involvements are the principal causes of mortality.

Patients with MPS are frequently submitted to surgical procedures. Nowadays, these patients' increase in life expectancy causes their perioperative management to be a concern for all anaesthetists. Despite breakthroughs in the anaesthetic and surgical approach, perioperative mortality is still high among patients.

Preoperative evaluation includes a thorough clinical history and note of prior surgical procedures or anaesthesias. Airway evaluation should include diagnostic imaging to identify odontoid dysplasia or atlantoaxial subluxation.

Locoregional techniques should be chosen whenever possible, in order to avoid airway management. However, this may not always be possible due to the patient's age, comorbidities and surgical procedure.

Airway management may be achieved with orotracheal intubation, either by laryngoscopy or fiberoptic techniques, laryngeal mask or tracheostomy.

In these patients postoperative management should take place in an Intensive Care Unit.

Introdução

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo heterogéneo de doenças hereditárias por deficiência de enzimas do metabolismo dos glicosaminoglicanos (GAG)¹⁻⁴, com consequente degradação incompleta dos GAG, os quais

se depositam nos órgãos e tecidos. São doenças crónicas, progressivas e multissistémicas, na maioria dos casos de transmissão autossómica recessiva, com exceção da MPS tipo II, de transmissão ligada ao cromossoma X. A incidência das MPS é baixa; 1:30000 nascimentos vivos^{2,5,6}.

Os GAG são hidratos de carbono complexos, de cadeia longa,

associados a proteínas no tecido conjuntivo^{2,7}. Estes distribuem-se por vários tecidos onde desempenham importantes funções.

Os órgãos e sistemas mais afetados por este grupo de doenças são o sistema músculo-esquelético, o sistema nervoso central, o coração e o sistema respiratório^{8,9}.

O metabolismo dos GAG é feito por etapas, nas quais estão envolvidas diversas enzimas lisossômicas. A deficiência de uma enzima origina uma doença específica pela acumulação de um determinado substrato nos lisossomas⁷.

Manifestações clínicas

As MPS são doenças multissistêmicas. Na maioria dos casos os doentes têm um fenótipo normal à nascença e à medida que os GAG se depositam nos tecidos originam alterações histológicas específicas, que depois darão origem às manifestações clínicas^{8,10}.

As alterações mais frequentes são as deformidades esqueléticas, articulares e craniofaciais. O envolvimento cardíaco e respiratório progressivo dá origem às principais causas de morte, por infeções ou insuficiência respiratória, ou por insuficiência cardíaca².

Relativamente ao sistema cardiovascular, a deposição de GAG nos folhetos valvulares origina valvulopatias, nomeadamente insuficiência mitral^{1,3}; a deposição no miocárdio pode originar hipertrofia ventricular com alteração da função; também as artérias coronárias são afetadas com estenose do lúmen. Todas estas alterações podem condicionar insuficiência cardíaca¹.

O sistema músculo-esquelético é frequentemente afetado com alterações craniofaciais e alterações da coluna vertebral, como a cifoescoliose e a hipoplasia da apófise odontóide, que condiciona instabilidade atlanto-occipital³. Outras manifestações músculo-esqueléticas descritas incluem baixa estatura e rigidez articular.

Em relação à via aérea podem-se encontrar: secreções abundantes e espessas, hipertrofia das amígdalas e adenóides, fragilidade vascular da mucosa, macroglossia, epiglote longa, laringe anterior, diminuição do calibre da traqueia, rigidez da articulação temporomandibular, pescoço curto e instabilidade cervical^{1,3,9,10}.

Somando a estas alterações a doença pulmonar restritiva condicionada pelas alterações esqueléticas, torna-se comum a obstrução da via aérea alta, a síndrome de apneia obstrutiva do sono e as infeções respiratórias de repetição. As complicações respiratórias constituem a principal causa de morte nestes doentes.

O envolvimento do sistema nervoso central é comum, com manifestações como o atraso do desenvolvimento, alterações do comportamento e hidrocefalia com hipertensão intracraniana^{1,3,9}. A deposição de GAG pode originar compressão de nervos periféricos, como a síndrome do túnel cárpico.

Vários fatores como a hiperlaxidão ligamentar, a hipoplasia odontóide, a instabilidade atlanto-occipital e a subluxação das vértebras cervicais C1-C2 contribuem para a compressão da medula cervical³.

Dentro das manifestações gastrointestinais encontram-se a hepato-esplenomegalia¹ e as hérnias umbilicais e inguinais^{1,9}.

Como manifestações oftalmológicas salientam-se o glaucoma¹ e a diminuição da acuidade visual.

Estes doentes podem ter surdez por defeitos de condução e habitualmente têm hipertrofia das amígdalas e adenóides¹⁰.

Classificação das mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses são classificadas em 11 tipos, caracterizadas por sinais e sintomas próprios, têm diferentes idades de apresentação e representam deficiência de diferentes enzimas ou diferentes graus de atividade enzimática.

Para facilitar a abordagem, as MPS são agrupadas em 4 categorias, segundo as características clínicas predominantes⁷ (Quadro I).

Quadro I – Classificação das Mucopolissacaridoses

Tipo	Nome comum	Deficiência enzimática	Substrato acumulado	Idade	Características
Doença esquelética, dos tecidos moles e envolvimento do SNC variável					
MPS I	Hurler	α -L-iduronidase	Sulfato de heparano	1-2 anos	Atraso mental Micrognatia Alt. Faciais Cardiomiopatia Hepato-megália
	Hurler-Scheie			1-5 anos	
	Scheie			3-15 anos	
MPS II	Hunter	Iduronato sulfatase	Sulfato de dermatano	1-5 anos	≈ MPS I Ligado ao X
MPS VII	Hidrôpsia fetal	B-glucuronidase		In útero	Hidrôpsia fetal
	Sly			0-5 anos	≈ MPS I
	Moderado			12-15 anos	
Doença esquelética e dos tecidos moles					
MPS VI	Maroteaux-Lamy grave	N-acetil-galactosamina-4-sulfato	Sulfato de dermatano	1-5 anos	Displasia esquelética Disfunção motora Baixa estatura Defeitos cardíacos
	Maroteaux-Lamy moderado			3-12 anos	
Doença do esqueleto, cartilagem e ligamentos					
MPS IVA	Morquio tipo A	N-acetil-galactosamina-6-sulfatase	Sulfato de queratano	1-5 anos, se doença grave	Displasia esquelética Disfunção motora Baixa estatura
MPS IVB	Morquio tipo B				
MPS IX	S. Natowicz	Hialuronidase	Ácido hialurónico	Apenas 1 caso	–
Envolvimento primário do SNC, manifestações esqueléticas e tecidos moles menos evidentes					
MPS IIIA	Sanfilippo A	Sulfamidase	Sulfato de heparano	2-6 anos	Alterações do comportamento Atraso mental
MPS IIIB	Sanfilippo B	α -N-acetil-glucosaminidase			
MPS IIIC	Sanfilippo C	GAC-acetilase			
MPS IIID	Sanfilippo D	N-acetil-glucosamina-6-sulfatase			

Adaptado de Kakkis E, Wraith E. Clinical features and diagnosis of the mucopolysaccharidoses In: D B, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2011⁷.

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico é clínico e confirmado pelo doseamento de GAG na urina e pela pesquisa de deficiência enzimática em leucócitos⁷.

O diagnóstico pré-natal pode ser realizado para qualquer MPS, por amniocentese e/ou biópsia das vilosidades coriônicas⁷.

O tratamento baseia-se na terapêutica sintomática, no

suplemento específico de enzimas e no transplante de células estaminais hematopoiéticas. Os últimos dois são actualmente realizados para a MPS tipo I, II e VI^{3,7}.

Abordagem anestésica das mucopolissacaridoses

As MPS condicionam uma série de processos fisiopatológicos que muitas vezes requerem múltiplas intervenções cirúrgicas^{8,9}.

Além disso, se em tempos estas doenças preocupavam apenas os anestesistas que se dedicavam à anestesia pediátrica, hoje, com o aumento da esperança média de vida pelo desenvolvimento de novas terapêuticas, essa preocupação deve estender-se a todos os anestesistas¹¹.

Apesar de todos os progressos na abordagem anestésico-cirúrgica, a morbi-mortalidade peri-operatória destes doentes é elevada; um estudo de 1984 relatou uma mortalidade de 20%¹². As principais causas de morte no período peri-operatório são: impossibilidade de manter a via aérea permeável, mesmo com traqueostomia¹², e paragem respiratória no pós-operatório¹³.

Os procedimentos cirúrgicos para os quais estes doentes são frequentemente anestesiados estão descritos no Quadro II¹. Estes doentes são também frequentemente anestesiados para a realização de exames complementares de diagnóstico⁹.

Quadro II – Principais indicações cirúrgicas nos doentes com Mucopolissacaridoses.

Especialidade cirúrgica	Procedimentos
Cirurgia Geral	Correção cirúrgica de hérnia umbilical/inguinal
ORL	Amigdalectomia, adenoidectomia e colocação de tubos transtimpânicos
Neurocirurgia	Shunts ventrículo-peritoneais
Cirurgia de descompressão da medula espinhal	Cirurgia de fusão da coluna cervical
Ortopedia	Correção de escoliose

Avaliação pré-operatória

A avaliação pré-operatória deve, como em todos os doentes, basear-se numa história clínica detalhada e num exame objetivo rigoroso. Procuram identificar-se todas as possíveis manifestações anteriormente descritas, terapêuticas realizadas e antecedentes cirúrgicos.

Além da avaliação da via aérea habitualmente realizada, devem ser pedidos exames complementares como as radiografias da coluna cervical, nas suas incidências laterais e em extensão-flexão e uma tomografia computadorizada, onde se pretende identificar situações como a subluxação de C1-C2 e a hipoplasia odontóide¹. Estes exames permitem também avaliar o diâmetro da traqueia subglótica, que tem influência na escolha do tubo orotraqueal. Assim, pretende-se avaliar se existe contra-indicação para a manobra de hiperextensão da cabeça.

A avaliação respiratória deve incluir radiografia de tórax, gasometria arterial e, se necessário, provas de função respiratória, como por exemplo a presença de deformações da caixa torácica que condicionem alterações respiratórias restritivas². Na presença de cifoescoliose ou de infeções respiratórias de repetição está indicada a avaliação laboratorial com proteína-C-reativa¹.

Salienta-se a importância do tratamento de infeções, da

cinesioterapia¹ e da ventilação não-invasiva no pré-operatório^{3,10}.

Além da realização do eletrocardiograma pode estar indicada a realização de um ecocardiograma na presença de sinais e sintomas cardíacos².

Relativamente à avaliação neurológica deve-se excluir a existência de hipertensão intracraniana, uma vez que esta tem influência na escolha de fármacos para a indução anestésica.

Na avaliação do sistema esquelético devem-se procurar alterações que condicionem doença pulmonar restritiva. Pelas deformações ósseas e articulares, a colocação de acessos venosos ou da linha arterial pode estar dificultada¹¹.

Medicação pré-anestésica

Em relação à medicação pré-anestésica os fármacos sedativos devem ser evitados, pelo risco de obstrução da via aérea e depressão respiratória². Para diminuição das secreções podem ser administrados anticolinérgicos².

Técnica anestésica

Relativamente à escolha da técnica anestésica existem duas opções: a anestesia geral ou a anestesia loco-regional; sempre que possível deve escolher-se uma técnica loco-regional de forma a evitar a abordagem da via aérea; no entanto isso é condicionado pela idade pediátrica, pelas co-morbilidades, pela cirurgia e pelo posicionamento⁵.

As várias alterações anatómicas, já descritas, predispoem estes doentes para obstrução das vias aéreas superiores, apneia do sono e intubação difícil^{3,14}. Se o doente já tiver sido anestesiado é importante obter dados relativos à abordagem da via aérea e se a intubação foi difícil.

Plano anestésico

O posicionamento deve ter em atenção as limitações do doente; o posicionamento em decúbito dorsal pode ser impossível pela cifoescoliose¹.

Relativamente à indução anestésica existem várias abordagens, mas em todas elas determinados princípios são aplicados, como a pré-oxigenação, a manutenção da ventilação espontânea e a administração de relaxantes musculares apenas após estar assegurada a via aérea².

A ventilação com máscara facial pode revelar-se difícil⁹, pelo que devem estar disponíveis máscaras com diferentes formatos e tamanhos. Os tubos nasofaríngeos e os tubos orofaríngeos devem estar disponíveis mas devem ser evitados: os primeiros porque podem levar a hemorragia dos adenóides, e os segundos porque por contacto com uma epiglote longa podem causar laringospasmo. No entanto, na necessidade de utilizar algum adjuvante, a melhor opção é a utilização de tubos nasofaríngeos maleáveis e lubrificados¹.

A manobra de hiperextensão da cabeça deve ser evitada em doentes com displasia do processo odontóide, mais comum nas MPS tipo I e IV, pois pode ocorrer subluxação atlanto-axial com possível compressão do tronco cerebral e da medula. É importante a colaboração de um segundo anestesista para a estabilização da coluna cervical¹.

A intubação nasotraqueal não está recomendada pela hipertrofia dos adenóides e das amígdalas, distorção da anatomia e a fragilidade vascular das mucosas¹². A cricotirotomia, um procedimento *life-saving* e teoricamente de fácil realização, pode nestes doentes revelar-se extremamente

difícil pelas alterações anatómicas¹.

Assim, relativamente à abordagem da via aérea existem quatro opções:

- Laringoscopia directa com intubação orotraqueal relativamente linear;
- Laringoscopia auxiliada por videolaringoscópio⁹;
- Manter a via aérea através da colocação de uma máscara laríngea^{9,15,16};
- Intubação com fibroscopia. Num doente colaborante, o que é raro nesta doença, pode ser feita intubação com o doente acordado; ou a intubação é feita com o doente em ventilação espontânea⁶;
- Traqueostomia¹ (alternativa de recurso).

Indução anestésica

De seguida, apresentam-se as formas de indução mais consensuais da literatura:

- Indução endovenosa na ausência de hipertensão intracraniana, com quetamina a que se associa a atropina; na

presença de hipertensão intracraniana utiliza-se tiopental^{1,17}.

- Indução inalatória com sevoflurano.

Manutenção da anestesia

Em relação à manutenção não há condicionantes, uma vez que esta doença não influencia a farmacocinética ou farmacodinâmica e não contraindica qualquer técnica. Deve ser monitorizado o bloqueio neuromuscular.

Recuperação anestésica e pós-operatório

São de esperar complicações respiratórias no pós-operatório^{1,18}, pelo que se preconiza adiar a extubação, para que o edema das vias aéreas diminua.

Após a extubação é de salientar a importância da cinesioterapia respiratória e, eventualmente, da ventilação não invasiva¹¹.

O pós-operatório destes doentes deve ser realizado numa Unidade de Cuidados Intensivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Diaz JH, Belani KG. *Perioperative management of children with mucopolysaccharidoses*. *Anesth Analg* 1993; 77:1261-70.
2. Sjogren P, Pedersen T, Steinmetz H. *Mucopolysaccharidoses and anaesthetic risks*. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:214-8.
3. Kakkis E, Wraith E. *Complications and management of the mucopolysaccharidoses*. In: Basow D, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2011.
4. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. *Glycosaminoglycan storage disorders: a review*. *Biochem Res Int* 2012;2012:471325.
5. Linstedt U, Maier C, Joehnk H, Stephani U. *Threatening spinal cord compression during anesthesia in a child with mucopolysaccharidosis VI*. *Anesthesiology* 1994;80:227-9.
6. Tobias JD. *Anesthetic care for the child with Morquio syndrome: general versus regional anesthesia*. *J Clin Anesth* 1999;11:242-6.
7. Kakkis E, Wraith E. *Clinical features and diagnosis of the mucopolysaccharidoses*. In: D B, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2011.
8. Barbosa FT, Borges EL, Brandao RR. *General anesthesia after failed spinal block for emergency surgery in a patient with mucopolysaccharidosis: case report*. *Rev Bras Anestesiol* 2007;57:658-64.
9. Osthaus WA, Harendza T, Witt LH, et al. *Paediatric airway management in mucopolysaccharidosis I: a retrospective case review*. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:204-7.
10. Yeung AH, Cowan MJ, Horn B, Rosbe KW. *Airway Management in Children With Mucopolysaccharidoses*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:73-9.
11. Ard JL, Jr, Bekker A, Frempong-Boadu AK. *Anesthesia for an adult with mucopolysaccharidosis I*. *J Clin Anesth* 2005;17:624-6.
12. King DH, Jones RM, Barnett MB. *Anaesthetic considerations in the mucopolysaccharidoses*. *Anaesthesia* 1984;39:126-31.
13. Baines D, Keneally J. *Anaesthetic implications of the mucopolysaccharidoses: a fifteen-year experience in a children's hospital*. *Anaesth Intensive Care* 1983;11:198-202.
14. Friedhoff RJ, Rose SH, Brown MJ, Long TR, Wass CT. *Galactosialidosis: a unique disease with significant clinical implications during perioperative anesthesia management*. *Anesth Analg* 2003;97:53-5.
15. Michalek P, Hodgkinson P, Donaldson W. *Fiberoptic intubation through an I-gel supraglottic airway in two patients with predicted difficult airway and intellectual disability*. *Anesth Analg* 2008;106:1501-4.
16. Khan FA, Khan FH. *Use of the laryngeal mask airway in mucopolysaccharidoses*. *Paediatr Anaesth* 2002;12:468.
17. Coté C. *Practice of Anesthesia in Infants and Children*. 4th ed. Elsevier; 2009.
18. Bartz HJ, Wiesner L, Wappler F. *Anaesthetic management of patients with mucopolysaccharidosis IV presenting for major orthopaedic surgery*. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:679-83.