



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

HUGO DE CASTRO ROBINSON

DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO TARDIO: uma revisão da literatura

RIO DE JANEIRO

2024

Hugo de Castro Robinson

DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO TARDIO: uma revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) apresentada, ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Orientador: Dr. Fernando Sales Filho

Rio de Janeiro

2024

Hugo de Castro Robinson

DOENÇA DE POMPE DE INÍCIO TARDIO: uma revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) apresentada, ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Aprovado em:

Fernando Sales Filho, especialista em Clínica Médica, UFRJ

Gloria Maria Benamor Teixeira, Mestrado UFRJ

Rodrigo Bernardo Serafim, Doutorado UFRJ

Leonam Martins da Costa, Mestrado UFRJ

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Fernando Sales Filho, cuja experiência, conhecimento e prazer em ensinar foram cruciais na minha formação e para a realização deste trabalho.

Aos demais professores do serviço de clínica médica e de outros serviços do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho por onde passei, que inspiram com sua dedicação, vontade de ajudar os pacientes e sabedoria.

Ao meu parceiro, Felipe, que esteve ao meu lado durante toda a residência e cujo suporte e companhia foram cruciais para a jornada.

À minha família e amigos, cujo carinho e suporte me deu forças para concluir esse trabalho e a carga horária da Residência.

Aos meus colegas de residência, que dividiram comigo essa experiência única que é a residência médica, que me ajudaram a crescer e cresceram ao meu lado.

RESUMO

A doença de Pompe é um distúrbio genético recessivo raro também conhecido com deficiência de glicosidase ácida. A falta da atividade dessa enzima lisossomal, acarreta o acúmulo de glicogênio e dano celular, especialmente na musculatura esquelética e no coração. Seu acometimento multissistêmico gera alta morbimortalidade, especialmente na forma infantil clássica, e um diagnóstico precoce é crucial para a eficácia do tratamento. Dessa forma, um maior conhecimento por parte dos profissionais de saúde acerca desta condição, se faz necessário. A forma tardia da doença se manifesta com um amplo espectro clínico, desde perda de força da musculatura axial e insuficiência respiratória crônica por disfunção diafragmática, até intolerância a exercícios e fadiga, sendo necessário alto grau de suspeição clínica. A história natural dessa doença foi revolucionada pela terapia de reposição enzimática com glicosidase ácida recombinante humana, que induziu aumento de sobrevida e estabilização da função muscular. No entanto, essa medida ainda apresenta grandes limitações, e a doença de Pompe segue sendo uma condição ameaçadora da vida e que gera grandes limitações aos pacientes. Por isso, há diversos estudos em diferentes fases clínicas em andamento com intuito de se identificar uma melhor terapêutica, que permita melhor sobrevida, qualidade de vida ou até curar o distúrbio.

Palavras-chave: Doença de Pompe; Deficiência de glicosidase ácida; Glicogenose tipo II.

ABSTRACT

Pompe disease is a rare recessive genetic disorder also known as acid alpha-glucosidase deficiency. The lack of activity of this lysosomal enzyme leads to glycogen accumulation and cellular damage, particularly in skeletal muscle and the heart. Its multisystemic involvement results in high morbidity and mortality, especially in the classic infantile form, making early diagnosis crucial for effective treatment. Therefore, increased awareness among healthcare professionals about this condition is essential. The late-onset form of the disease presents a broad clinical spectrum, ranging from axial muscle weakness and chronic respiratory insufficiency due to diaphragmatic dysfunction to exercise intolerance and fatigue, requiring a high degree of clinical suspicion. The natural history of this disease has been transformed by enzyme replacement therapy with recombinant human acid alpha-glucosidase, which has led to increased survival and stabilization of muscle function. However, this approach still has significant limitations, and Pompe disease remains a life-threatening condition that imposes substantial limitations on patients. For this reason, numerous studies in various clinical phases are underway to identify better therapeutic options that may improve survival, quality of life, or even cure the disorder.

Keywords: Pompe disease; Acid alpha-glucosidase deficiency; Glycogen storage disease type II.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRIM	<i>Cross reactive immunological material</i>
CK	Creatina quinase
DP	Doença de Pompe
DPIC	Doença de Pompe Infantil Clássica
DPIT	Doença de Pompe de Início Tardio
GAA	Alfa glicosidase ácida
Glc4	Tetrassacarídeo de glicose
PAS	Ácido periódico de Schiff
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
TC6M	Teste de caminhada de 6 minutos
TGO	Transaminase glutâmico pirúvica
TGP	Transaminase oxalacética
TRE	Terapia de reposição enzimática

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	EPIDEMIOLOGIA.....	7
3	FISIOPATOLOGIA.....	8
3.1	GENÉTICA.....	8
3.2	DISFUNÇÃO LISOSSOMAL.....	9
4	QUADRO CLÍNICO.....	9
4.1	CLASSIFICAÇÃO.....	10
4.2	SINAIS E SINTOMAS.....	10
4.3	ACOMETIMENTO MULTISSISTÊMICO.....	11
4.3.1	Sistema respiratório.....	11
4.3.2	Sistema nevoso central.....	12
4.3.3	Sistema auditivo.....	12
4.3.4	Sistema ósseo.....	12
4.3.5	Sistema cardiovascular.....	13
4.3.6	Sistema gastrointestinal e urinário.....	13
5	DIAGNÓSTICO.....	14
5.1	SUSPEIÇÃO DIAGNÓSTICA.....	14
5.2	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	14
5.2.1	Ensaio enzimático.....	14
5.2.2	Teste genético.....	15
5.2.3	Tetrassacarídeo de glicose (Glc4) urinário.....	15
5.2.4	Ressonância nuclear magnética muscular.....	16
5.2.5	Eletroneuromiografia (ENMG).....	16
5.2.6	Biópsia muscular.....	16
5.3	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	17
6	ACOMPANHAMENTO.....	17
6.1	AVALIAÇÃO.....	17
7	TRATAMENTO.....	18
7.1	MEDIDAS DE SUPORTE.....	18
7.2	TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA.....	19
7.3	TERAPIAS EM DESENVOLVIMENTO.....	21
7.3.1	Chaperonas.....	21
7.3.2	Terapia genética.....	21
8	CONCLUSÃO.....	22
	REFERÊNCIA.....	23

1 INTRODUÇÃO

A doença de Pompe (DP) é uma desordem neuromuscular rara de origem genética recessiva descrita pela primeira vez em 1932 pelo patologista Johannes Pompe, também conhecida como Glicogenose tipo II ou deficiência de alfa glicosidase ácida. Ela foi o primeiro distúrbio de depósito lisossomal descrito e é causada pela mutação no gene da alfa glicosidase ácida (GAA), com 911 mutações descritas até o momento segundo a base de dados internacional da DP. A deficiência parcial ou total na atividade dessa enzima resulta no acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomos em todos os tecidos do corpo. No entanto os tecidos musculares esquelético e cardíaco são afetados de forma mais intensa (KOHLER, PUERTOLLANO, et al., 2018).

Embora raro, cada vez mais casos do distúrbio vêm sendo diagnosticados graças aos avanços na disponibilidade das ferramentas diagnósticas, especialmente do teste genético. Reforçando a importância do conhecimento e alta suspeição clínica dessa condição pelos médicos e profissionais de saúde, uma vez que o tratamento e diagnósticos precoces são indispensáveis para o melhor desfecho clínico.

2 EPIDEMIOLOGIA

Embora ainda seja considerado uma doença rara, há evidências de que a incidência verdadeira da DP seja consideravelmente subestimada. Classicamente, é estimada em um a cada 40.000 nascidos vivos, sendo a de um a cada 138.000 para a doença de Pompe infantil clássica (DPIC) e um a cada 57.000 para doença de Pompe de início tardio (DPIT). No entanto, em localidades onde foi implementado o rastreio neonatal da DP, como em Taiwan e na Guiana Francesa, foram verificadas incidências de, respectivamente, um para cada 15.000 e um para cada 2.000 nascidos vivos. Essa diferença provavelmente se deve aos quadros de deficiência parcial da GAA, que podem gerar um quadro brando oligossintomático e que pode nunca ser diagnosticada ou ser diagnosticada apenas na idade adulta. (BRASIL, 2021, TAVERNA, CAMMARATA, et al., 2020)

Há diversas mutações registradas, sendo que algumas são mais comuns em determinadas regiões ou grupos étnicos. Na DPIT, a mutação mais comum no Brasil e no mundo é a c.-32-13T>G. Segundo o Protocolo clínico de diretrizes terapêuticas da doença de

Pompe do Ministério da Saúde, havia, em 2021, 106 pacientes com DP em tratamento de reposição enzimática. Esse baixo número considerando a população brasileira demonstra o atual cenário de subdiagnóstico dessa condição. (BRASIL, 2021, NIÑO, IN 'T GROEN, et al., 2019, OBA-SHINJO, DA SILVA, et al., 2009)

3 FISIOPATOLOGIA

3.1 GENÉTICA

A DP Pompe tem etiologia genética, sendo um distúrbio recessivo causado por mutações patogênicas em ambos os alelos do gene GAA. Após a transcrição e tradução do gene GAA, é formado um precursor de 110 kDa, que após diversos processos de modificação pós traducionais geram a enzima ativa lisossomal alfa glicosidase ácida (KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018).

A maioria dos pacientes se apresentam como heterozigotos compostos, ou seja, com duas mutações patogênicas diferentes em cada alelo. A depender da mutação apresentada e da etapa que ela afetará da formação da enzima ativa, haverá diferentes níveis de atividade enzimática residual, o que justifica o amplo espectro clínico observado na condição.

Há um certo grau de correlação entre o genótipo e o fenótipo apresentado na maioria das mutações na doença de Pompe. As mutações severas, que não geram a formação de nenhuma enzima GAA, são denominadas como tendo status do material imunológico com reatividade cruzada (CRIM) negativo, e invariavelmente causam a forma infantil clássica e trazem pior prognóstico. Isso contrasta com as mutações com status CRIM positivo, que trazem melhor prognóstico na forma infantil também são vistos na forma tardia. (FARIA, GROEN, *et al.*, 2021)

A mutação mais comum mundialmente na forma tardia e especialmente em caucasianos, é a c.-32-13T>G. Essa mutação permite a formação de níveis reduzidos da enzima normal, e geralmente está associada a uma mutação mais grave que não gere atividade residual, sendo CRIM positivo. Pacientes homozigotos para mutações que gerem atividade residual, como a c.-32-13T>G apresentam-se assintomáticos ou com sintomas leves, como intolerância a exercício e aumento de creatinofosfoquinase (CK). (KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018)

No Brasil, a mutação mais comum descrita é a c.2560C > T, associada a forma infantil

clássica da doença. Já a c.-32-13T > G foi a segunda mais prevalente, associada a forma tardia da doença.(OBA-SHINJO, DA SILVA, *et al.*, 2009)

3.2 DISFUNÇÃO LISOSOMAL

Quando a disfunção da GAA, perde-se a capacidade da degradação do glicogênio pelo lisossomo, ocasionando o seu acúmulo dentro do lisossoma, seu acumula e rompimento lisossomal, ocasionando dano celular. A velocidade do acúmulo depende do grau de atividade residual enzimática. (MEENA, RABEN, 2020)

O genótipo, no entanto, não é capaz de explicar sozinho a heterogeneidade da apresentação clínica apresentada pela DP. Diferenças na idade de apresentação e severidade nos sintomas já foram descritos para mutações similares. Dado esse contexto, houve uma grande busca por outros fatores identificáveis que pudessem auxiliar na predição fenotípica dos pacientes em associação ao estudo genético. Os polimorfismos da enzima conversora de angiotensina e da alfa-actinina 3 surgiram como possíveis candidatos, por alterarem a composição e disposição das fibras musculares. Ainda não está claro, no entanto, sua relação com o genótipo na DP. (LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

Hoje, entende-se que a fisiopatologia da DP vai além do acúmulo de glicogênio e disfunção lisossomal. Há, nas células afetadas, uma redução da atividade autofagocítica, crucial para células musculares lidarem com proteínas mal dobradas e organelas disfuncionais, uma vez que são células diferenciadas que não se dividem. Essa disfunção, hoje reconhecida por meio de marcadores moleculares da autofagia como a LC3, resulta no acúmulo de *debris* celulares, que se juntam aos lisossomos cheios de glicogênio e glicogênio citoplasmático formam bolsões não contráteis em meio à célula muscular esquelética, contribuindo para a fraqueza, o dano celular e necrose. (KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018)

Também são reconhecidos os papéis do estresse oxidativo, alteração em vias de sinalização intracelular, especialmente as vias mTORC1 e AMPK, e alterações na proteostase, que é o equilíbrio entre produção e degradação de proteínas na célula muscular. (MEENA, RABEN, 2020, TAVERNA, CAMMARATA, *et al.*, 2020)

4 QUADRO CLÍNICO

4.1 CLASSIFICAÇÃO

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) da doença de Pompe, publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, divide as apresentações clínicas em quatro grupos: A, B C e D.

O grupo A representa a DPIC, onde não há atividade residual de alfa-glicosidase ácida e, portanto, o status CRIM é negativo. Esses pacientes se apresentam nos primeiros doze meses de vida, porém com sintomas usualmente se iniciando entre um e dois meses, com fraqueza muscular generalizada, cardiomiopatia hipertrófica, com alta mortalidade em doze meses.

O grupo B, por sua vez, é composto pela chamada forma infantil atípica, quando há início dos sintomas antes dos doze meses, porém não há envolvimento cardíaco, sendo o quadro clínico predominantemente muscular. Os grupos A e B juntos compõe a forma precoce.

Nos grupos C e D, predominam sintomas musculares esqueléticos, com especial acometimento da musculatura respiratória, podendo causar insuficiência respiratória crônica. No grupo C, o início dos sintomas se dá na infância ou adolescência, sendo também chamada de doença de Pompe juvenil; enquanto no grupo D, conhecida por DPIT, os sintomas se iniciam na vida adulta, as vezes tão tarde como na sétima década de vida. (BRASIL, 2021)

4.2 SINAIS E SINTOMAS

A DPIC se apresenta com hipotonia generalizada, cardiomiopatia hipertrófica rapidamente progressiva, fraqueza muscular generalizada, perda ou atraso nos marcos do desenvolvimento esperados para a idade, insuficiência respiratória crônica e perda progressiva da ventilação independente. Poucas crianças com essa forma de apresentação completam um ano de idade sem a terapia de reposição enzimática. A principal causa de morte nesses pacientes é a insuficiência respiratória crônica, tanto de origem cardiovascular como ocasionada pela miopatia diafragmática. (KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018, MEENA, RABEN, 2020)

Já as formas juvenil e tardia, grupos C e D, se apresentam principalmente como uma miopatia axial e de cinturas, com acometimento expressivo da musculatura respiratória. A progressão da doença de início tardio é lenta, e costuma ser observada uma fase

oligossintomática com aumento da creatina quinase (CK) ou outras enzimas musculares, intolerância a exercício, mialgias e fadiga. Com os anos, esse quadro progride para a fraqueza, mais classicamente associada a doença. (KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018, TOSCANO, RODOLICO, *et al.*, 2019)

O acometimento muscular costuma seguir da musculatura axial e membros inferiores para, então, atingir musculatura respiratória e membros superiores. A avaliação clínica da musculatura axial é difícil, uma vez que a maioria dos movimentos envolve uma série de grupos musculares diferentes e pode manter uma boa funcionalidade mesmo com o acometimento pelo distúrbio. A presença de escoliose sugere fraqueza da musculatura axial, e deve ser valorizada no contexto clínico adequado. Outros achados possíveis são a escápula alada, hiperlordose lombar, sinal miopático de Gowers, a síndrome da espinha rígida, caracterizada pela limitação nos movimentos de flexão da coluna, especialmente cervical, e a camptocormia, uma flexão anormal da coluna toracolombar na posição de pé. (TOSCANO, RODOLICO, *et al.*, 2019)

Uma característica peculiar da doença de Pompe é o acometimento da língua. A documentação de fraqueza nesse músculo pode sugerir doença de Pompe no contexto da investigação de miopatia, uma vez que ela é mais frequente nesse distúrbio, mesmo comparando com outras miopatias genéticas.(JONES, HOBSON-WEBB, *et al.*, 2021)

Com a progressão da doença, pode haver também acometimento da musculatura bulbar, ocasionando disfagia e disartria, alterações oftalmológicas, como ptose palpebral, estrabismo e oftalmoplegia e, por fim, inabilidade para andar, se levantar ou se sentar, culminando em dependência de cuidados. (TOSCANO, RODOLICO, *et al.*, 2019)

4.3 ACOMETIMENTO MULTISSISTÊMICO

4.3.1 Sistema respiratório

O acometimento respiratório se dá pela disfunção da musculatura respiratório, em especial o diafragma e os músculos abdominais. Assim, há deterioração da função respiratória, que se manifesta como diminuição na qualidade do sono, fadiga, sonolência diurna, tosse ineficaz, acúmulo de secreção e dispneia. Inicialmente, os sintomas noturnos dominam o quadro, já que no sono ocorre, fisiologicamente, o relaxamento da musculatura esquelética. Com a progressão do distúrbio, os sintomas diurnos se sobressaem. (TOSCANO, RODOLICO,

et al., 2019)

4.3.2 Sistema nervoso central

O principal acometimento do sistema nervoso clinicamente significativo detectado até o momento é a maior propensão ao desenvolvimento de aneurismas e ectasias vasculares no sistema nervoso central, especialmente na circulação posterior. Essas alterações aumentam o risco de hemorragia, inclusive hemorragia subaracnóidea, e de insultos isquêmicos, inclusive ocasionando encefalopatia lacunar.

Há ainda, descrição de acúmulo de glicogênio em neurônios motores no cordão anterior da medula espinal. Ainda não está claro o quanto esse achado guarda correlação clínica com a progressão da miopatia. (TOSCANO, RODOLICO, *et al.*, 2019)

4.3.3 Sistema auditivo

A forma infantil quase sempre afeta de forma importante o sistema auditivo, ocasionando perda auditiva. Além disso, recentemente se observou que o acometimento auditivo pode ser mais comum do que se acreditava na forma tardia da doença, com até metade dos pacientes com algum grau de perda auditiva, na sua maioria sob forma de perda neurosensorial. (MUSUMECI, CATALANO, *et al.*, 2012)

4.3.3 Sistema nervoso periférico

Até metade dos pacientes observados em alguma coortes apresentaram neuropatia periférica, que se manifestou principalmente por dor neuropática em membros inferiores, no padrão de acometimento da neuropatia de fibras finas. Esse achado foi corroborado pela visualização de acúmulo de glicogênio em células de Schwann e degeneração axonal. A presença desse tipo de acometimento também se mostrou relacionada à disautonomia, com consequente presença de hipotensão ortostática, disfunção sexual, olhos secos e alterações do trato gastrointestinal. (HOBSON-WEBB, AUSTIN, *et al.*, 2015, TOSCANO, RODOLICO, *et*

al., 2019)

4.3.4 Sistema ósseo

Pacientes com doença de Pompe estão sujeitos a um maior risco de osteoporose a fraturas por fragilidade. O mecanismo relacionado a esta alteração ainda não foi completamente elucidado, porém postula-se que a fraqueza muscular e as deformidades contribuam para a perda de massa óssea e consequente fraturas. Essas alterações ocorrem tanto na forma infantil como na tardia, e mostra acometimento preferencial do osso cortical em relação ao trabecular, com maior risco para fratura de fêmur e úmero. As fraturas podem ocorrer em qualquer fase da doença, embora sejam mais comuns quando há fraqueza muscular moderada a grave. (TOSCANO, RODOLICO, *et al.*, 2019)

4.3.5 Sistema cardiovascular

Embora seja uma das manifestações clássicas da forma infantil da doença, o acometimento cardíaco na doença de Pompe tardia é pouco expressivo. Foi observada correlação com hipertrofia ventricular esquerda e distúrbios de condução, embora não esteja claro até o momento se esses achados não se devem a outros fatores, como idade e hipertensão, por exemplo. Do ponto de vista vascular, também é comum o acometimento da vasculatura extracraniana, principalmente da vasculatura cervical, da aorta e seus principais ramos. Este acometimento se dá por meio de dilatação arterial, ocasional ectasias e aneurismas, com relato de dissecção aórtica e até infarto renal como manifestação vascular da doença de Pompe. (QUENARDELLE, BATAILLARD, *et al.*, 2015, TOSCANO, RODOLICO, *et al.*, 2019)

4.3.6 Sistema gastrointestinal e urinário

Embora seja pouco reconhecido por seus sintomas inespecíficos, o acometimento dos tratos gastrointestinal e urinário podem agregar grande morbidade e reduzir a qualidade de vidas dos pacientes afetados. Isso porque, além de afetar a musculatura esquelética, o acúmulo de

glicogênio e lesão celular também ocorre na musculatura lisa, de modo a comprometer a motilidade e a função esfincteriana. Os pacientes afetados podem, portanto, desenvolver hiporexia, saciedade precoce, náuseas, vômitos, diarreia crônica, dor abdominal e incontinências fecal e urinária. (TOSCANO, RODOLICO, *et al.*, 2019)

5 DIAGNÓSTICO

5.1 SUSPEIÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico precoce da deficiência de alfa glicosidase exige alta suspeição clínica, e, para isso, há algumas bandeiras vermelhas que podem ser consideradas para iniciar a investigação laboratorial. No caso da apresentação tardia da doença, deve ser suspeita em qualquer paciente que apresente intolerância ao exercício persistente, níveis de CK elevados, fraqueza muscular progressiva com predomínio axial, acometimento de musculatura respiratória, fraqueza da língua, distúrbios da coluna como escoliose, escápula alada, sinal de Gowers, ptose ou oftalmoplegia não explicados e familiares diagnosticados com DPIT. (BRASIL, 2021, LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

Além da alteração na CK, também é comum a elevação de outras enzimas, como a transaminase glutâmico pirúvica (TGP), transaminase oxalacética (TGO) e lactato desidrogenase (LDH), o que pode levar ao diagnóstico errôneo de lesão hepática. Essa diferenciação pode ser feita pelos níveis normais de gama glutamiltransferase nos pacientes com doença de Pompe. Outra alteração possível é a elevação da Troponina T, o que pode levar inclusive ao diagnóstico errôneo de infarto agudo do miocárdico, que pode acarretar investigação cardiológica indevida e iatrogenia. (KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018, LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

5.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

5.2.1 Ensaio enzimático

O teste inicial na suspeita da doença de Pompe, seja apresentação infantil clássica ou tardia, é a análise da atividade da alfa glicosidase ácida. Esse teste pode ser feito a partir de sangue líquido ou gota de sangue seco, embora nesse caso necessite da adição de acarbose no ensaio para especificidade e sensibilidade adequadas, aos inibir a maltase glucoaminase que interfere no teste. É esperada uma atividade $< 30\%$ nos casos de DPIT e $<1\%$ em DPIC. No entanto, um teste sanguíneo alterado não confirma o diagnóstico, e deve ser complementado com estudo enzimático em outro tecido, sendo a cultura de fibroblastos da pele o padrão-ouro, ou com um teste genético, que é o que se tem visto na prática. (BRASIL, 2021, DAVISON, 2020)

5.2.2 Teste genético

O teste genético vem cada vez mais tendo espaço com teste confirmatório após um teste enzimático alterado, ou até mesmo como teste inicial na investigação. Ele analisa o gene GAA, buscando mutações e o tipo de mutação encontrado. Para um resultado positivo, espera-se que ambos os alelos apresentem mutações patogênicas. O teste genético é especialmente útil para aconselhamento genético familiar, nos casos em que atividade enzimática apresente resultado limítrofe, na predição do status CRIM na doença de Pompe infantil clássica e na suspeita de pseudodeficiência, que é definida como uma mutação que reduza a atividade da galactosidase ácida sem gerar impacto clínico e está associada a algumas mutações conhecidas. (BRASIL, 2021, LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

5.2.3 Tetrassacarídeo de glicose (Glc4) urinário

Os níveis urinários de Glc4 dosados por urina de 24 horas são aumentados nos pacientes com doença de Pompe. Esse achado é visto em maior grau na forma infantil da doença, embora na forma tardia também haja uma elevação, mesmo que em menor grau. Essa elevação, no entanto, não específica, podendo também estar elevado em casos de pancreatite, infecção do trato urinário e trauma muscular. Uma vantagem desse teste é que também pode ser útil no acompanhamento dos pacientes em uso de terapia de reposição enzimática, uma vez que reposição, quando efetiva, diminui os níveis de Glc4 na urina. (KOHLER, PUERTOLLANO,

et al., 2018, LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

5.2.4 Ressonância nuclear magnética muscular

A ressonância magnética tem surgido como método promissor para auxiliar no diagnóstico precoce e no acompanhamento dos pacientes com DP. O padrão típico é o acometimento da musculatura axial, e pode preceder a fase sintomática da doença, podendo elevar a suspeita diagnóstica. A quantificação da substituição gordurosa no músculo também é útil, tanto no acompanhamento quanto no diagnóstico diferencial. A preservação relativa dos músculos reto femoral, sartório e grátil com concomitante substituição gordurosa dos extensores do joelho é mais específica para DP, e diminui a probabilidade de outras miopatias. Alterações diafragmáticas também estão presentes, inclusive em pacientes que ainda apresentam prova de função pulmonar normal. (DAVISON, 2020, KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018, LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

5.2.5 Eletroneuromiografia (ENMG)

A eletroneuromiografia da musculatura paravertebral pode, além de encontrar o padrão de acometimento miopático, pode encontrar paroxismos complexos repetitivos e miotonia elétrica, que aumentam a probabilidade de DP. (LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

5.2.6 Biópsia muscular

A biópsia muscular perdeu espaço na propedêutica da DP devido a seu custo e perfil invasivo, após o desenvolvimento dos testes enzimático e genético. Além disso, há muitos falsos negativos, devido ao perfil de acometimento heterogêneo muscular pela doença, de modo que a peça histopatológica analisada pode não revelar alterações compatíveis. É esperado que se encontre uma miopatia com vacúolos cheios de glicogênio, que são identificados ao serem corado pelo ácido periódico de Schiff (PAS). Por fim, cabe ressaltar que ainda há algum espaço para a biópsia muscular em casos de mutações de significado patogênico indeterminado, inclusive podendo ser realizado a dosagem da atividade da GAA nesse tecido. (LABELLA,

COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023, TAVERNA, CAMMARATA, *et al.*, 2020)

5.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da DPIT é amplo dado o espectro clínico da doença, e inclui miopatias genéticas e adquiridas, outras lisossomopatias e até fibromialgia. As principais doenças que devem ser aventadas são as distrofias musculares de Duchenne e de Becker, a distrofia muscular de cinturas, miastenia gravis, polimiosite, glicogenoses do tipo V (doença de McArdle) e do tipo VI (doença de Hers), além de fibromialgia e síndrome da fadiga crônica. (KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018)

6 ACOMPANHAMENTO

Devido à sua natureza multissistêmica e a raridade da DP, uma série de cuidados e um acompanhamento multidisciplinar especializado devem ser conduzidos, inclusive com diversos exames para avaliação funcional indicado ao diagnóstico e periodicamente, com finalidade de averiguar o nível de acometimento pela doença, guiar tratamento e definir prognóstico. Não há consenso sobre quais exames devem ser feitos, havendo variações na avaliação de diferentes autores. (BRASIL, 2021, LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

6.1 AVALIAÇÃO

É imprescindível que, no momento da avaliação inicial deste paciente, além da avaliação do teste enzimático e da genotipagem, que se faça uma reavaliação minuciosa da histórica clínica do paciente, para determinar a data de início dos sintomas, considerando queixas que podem ter sido subestimadas pelo paciente, como intolerância ao exercício. Deve ser feito e registrado um exame neurológico completo, de preferência com medidas objetivas da força por dinamometria, e uma avaliação do *status* nutricional do paciente, com medidas antropológicas. (BRASIL, 2021)

Em relação aos exames complementares, devem ser realizados ecocardiograma,

eletrocardiografia, audiometria, densitometria óssea, radiografia de coluna e de tórax, espirometria e polissonografia, além de avaliação por fonoaudiólogo para disfagia e avaliação por pneumologista. Alguns autores recomendam também a avaliação com RM do crânio, no intuito de pesquisar dilatações vasculares e aneurismas, potencialmente fatais e com tratamento eficaz caso identificados. (BRASIL, 2021, LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

Após a avaliação inicial, deve ser feita reavaliação do paciente com novo exame físico, medidas de força e de parâmetros antropológicos no mínimo a cada 6 meses; além de ecocardiograma e avaliação com pneumologista e fonoaudiólogo anualmente, para todos os pacientes. (BRASIL, 2021)

A prova de função respiratória (PFR) nos pacientes com DP tem algumas especificidades que merecem ser ressaltadas. Não é esperado alteração no parênquima pulmonar pela DP, mas sim da musculatura respiratória ocasionando insuficiência respiratória crônica. Isso pode ser avaliado nas PFR principalmente de duas formas: determinando a capacidade vital forçada (CVF) em posição ortostática e supina, sendo uma queda maior que 25% sugestiva de disfunção diafragmática, e com a avaliação da pressão inspiratória máxima e da pressão expiratória máxima, que se relacionam com disfunção da musculatura respiratória. (KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018, LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

7 TRATAMENTO

A grande relevância do diagnóstico precoce se dá pela existência de uma terapêutica específica, que modifica a história natural da doença. A terapia de reposição enzimática (TRE) é o pilar do tratamento da DP, tanto na apresentação infantil clássica como na tardia. No entanto, ela não é a única via do tratamento, havendo também uma série de medidas de suporte afim de tratar as manifestações multissistêmicas e consequências da doença. (BRASIL, 2021, KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018)

Apesar da revolução gerada pela TRE, esta não é curativa, e está claro que um tratamento mais eficaz se faz necessário. Nesse sentido, houve um grande avanço nos últimos anos com novas terapia, incluindo tratamento com chaperona, tratamento genético e outras. (LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

7.1 MEDIDAS DE SUPORTE

As medidas de suporte são cruciais para a qualidade de vida e manutenção de funcionalidade nesses pacientes, com foco na preservação máxima da força muscular, correção e prevenção de deformidades articulares e melhora na ventilação. Desse modo, todos os portadores de DPIT devem realizar fisioterapia motora e respiratória regulares. Nesses pacientes, o exercício aeróbio submáximo tem impacto na força muscular, devendo sempre que possível ser recomendado em acompanhamento com um profissional qualificado em reabilitação com experiência na DP. Em conjunto, a fisioterapia respiratória é crucial, não apenas para ganhar força na musculatura respiratória, mas também para propiciar uma tosse eficaz e melhor liberação de secreção. É imprescindível, também, que esses pacientes recebam imunização para influenza, covid-19 e pneumococo, com intuito de reduzir complicações respiratórias que nesses pacientes podem evoluir com maior gravidade e insuficiência respiratória. Por fim, o acompanhamento nutricional desses pacientes é muito importante, com enfoque em atingir a meta calórica e preservar massa muscular. (BRASIL, 2021)

Outro ponto chave no cuidado desses pacientes é o acompanhamento ortopédico, para avaliar deformidades, indicar uso de órteses para corrigi-las ou, se indicado, cirurgia. As indicações de cirurgia para escoliose na DP seguem as mesmas indicações da população geral. No entanto, é importante ter em mente que os portadores de DP têm risco cirúrgico elevado, com maior risco de complicações anestésicas e alto risco de dependência da ventilação mecânica. Assim, só deve ser realizada cirurgia quando houver nítida indicação, em centro com experiência em DP, evitando sempre a intubação orotraqueal a bloqueadores neuromusculares despolarizantes, com preferência por agentes anestésicos inalatórios e, sempre que possível, realizar todos os procedimentos necessários em apenas um tempo cirúrgico. (BRASIL, 2021)

7.2 TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA

Uma grande mudança de paradigma na DP ocorreu após a aprovação da alglucosidase ácida para pacientes com DPIC em 2006 pela *Federal Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos. A alglucosidase ácida é uma enzima recombinante humana análoga à GAA, e consegue acesso ao interior dos lisossomos através do sistema de sinalização intracelular mediado pelo receptor de manose 6-fosfato. Apesar disso, sabe-se que apenas uma pequena porção da enzima administrada de fato atinge a musculatura esquelética e seus lisossomas, podendo justificar parte da limitação em seus efeitos. (MEENA, RABEN, 2020)

Nos pacientes com DPIC, a TRE melhorou drasticamente a sobrevida em 1 ano, diminuiu a necessidade de ventilação mecânica e estabilizou a função cardíaca. Quanto mais cedo se inicia a TRE, melhor seus resultados, sendo a triagem neonatal um marco importante para melhorar a terapêutica na DP. No entanto, uma peculiaridade da DPIC diz respeito ao *status* CRIM. Nos pacientes CRIM negativos, não houve exposição do sistema imune neonatal à GAA, já que ela não é produzida. Sendo assim, a GAA recombinante é vista como estranha ao sistema imune e neutralizada. Isso diminui significativamente seu efeito terapêutico e demanda o uso de imunomodulação para melhor eficácia. Estudos com maior seguimento, no entanto, revelaram que nos sobreviventes em TRE, a DP ainda era uma condição ameaçadora de vida, com uma porcentagem relevante dos pacientes falecendo e se tornando dependentes de ventilação mecânica até os três anos de idade. (KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018, LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023, MEENA, RABEN, 2020)

Posteriormente, estudou-se também seus efeitos na DPIT. Nesse cenário, foram estudados pacientes maiores de oito anos de idade livres de ventilação mecânica e sem restrição a deambulação. A alglucosidase ácida gerou melhora na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e estabilizou a função respiratória. Posteriormente, uma metanálise incluindo diversos estudos e relatos de caso de DPIT em TRE confirmou esses achados e demonstrou aumento de sobrevida nos pacientes tratados com alglucosidase ácida. No entanto também ficou claro a heterogeneidade da resposta à TRE nesses pacientes, com alguns evoluindo com declínio muscular e respiratório, mesmo a resposta imunológica neutralizante à GAA recombinante nesses pacientes sendo mais rara. (DORNELLES, JUNGES, *et al.*, 2021, KOHLER, PUERTOLLANO, *et al.*, 2018, SCHOSER, STEWART, *et al.*, 2017)

Em uma tentativa de superar a dificuldade da impregnação da musculatura esquelética com o GAA recombinante, desenvolve-se uma segunda geração de GAA recombinante, com o intuito de aumentar a afinidade pelo receptor de manose 6-fosfato. Assim, foi desenvolvida a avalglucosidase, que foi comparada com a alglucosidase no estudo COMET, um estudo duplo cego e randomizado. O objetivo inicial de não inferioridade foi atingido com amplas margens e, embora a superioridade não tenha atingido significância estatística, alguns objetivos secundários foram superiores com a nova medicação, incluindo CVF e distância percorrida no TC6M após 49 semanas. (DIAZ-MANERA, KISHNANI, *et al.*, 2021, LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

Por fim, um estudo com associação de beta agonistas adrenérgicos, como o clenbuterol,

demonstrou melhora discreta da eficácia da TRE com alglucosidase em pacientes que não estavam apresentando boa resposta ao seu uso. Provavelmente essa melhora está relacionada ao aumento da expressão do receptor de manose 6-fosfato induzido pelos beta agonistas. (MEENA, RABEN, 2020)

No Brasil, a nível do SUS a alglucosidase ácida se encontra disponível apenas para portadores de DPIC, até os 12 meses de idade, estando os pacientes dos grupos C e D, ou seja, DPIT excluídos. (BRASIL, 2021)

7.3 TERAPIAS EM DESENVOLVIMENTO

7.3.1 Chaperonas

Chaperonas são pequenas moléculas estabilizadoras da conformação de proteínas mal enoveladas. Após sucesso do uso de chaperonas na doença de Fabry, outra glicogenose, iniciou-se o teste de chaperonas na DP, com bom resultado *in vitro*. No entanto, uma limitação relevante para o seu uso é que o sucesso das chaperonas dependem do tipo de mutação, do grau de atividade da GAA e do tipo de erro de enovelamento presente. Dessa forma, algumas mutações não apresentam resposta *in vitro* a essa terapia. (LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

Uma tentativa de avaliar a sua utilidade clínica foi associar um GAA recombinante de segunda geração, a cipaglucosidase, com a chaperona miglustat. O estudo duplo cego e randomizado PROPEL que testou essa combinação em comparação com a alglucosidase ácida mais placebo, não atingiu os critérios de superioridade estatisticamente significante, porém apresentou critérios secundários de resposta motora e respiratória positivos. (LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023, MEENA, RABEN, 2020, SCHOSER, ROBERTS, *et al.*, 2021).

7.3.2 Terapia genética

Tem sido estudada a possibilidade da terapia genética para indução de produção endógena de GAA. Os estudos *in vivo* feitos em modelos animais avaliaram a resposta à injeção

intramuscular e intravenosa de adenovírus contendo material genético que estimule a produção de GAA. Houve grande variabilidade nos métodos e resultados dos testes, com a aplicação intramuscular falhando em alcançar efeitos sistêmicos, e alguns tipos de terapia endovenosa falhando nos critérios de segurança. O maior problema da terapia baseada em adenovírus segue sendo a resposta imunológica que costuma neutralizar os resultados alcançados após algum tempo. Mais estudos são necessários para avaliar o melhor método, a segurança, a viabilidade e a relevância clínica desse tipo de tratamento. (LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

Houve também o desenvolvimento de moléculas reguladoras do *splicing*, que foram estudadas *in vitro* com foco na mutação comum c.-32-13T>G que resultou em um aumento da atividade de GAA em fibroblastos derivados de pacientes com DP, sugerindo seu potencial benéfico. (LABELLA, COTTI PICCINELLI, *et al.*, 2023)

8 CONCLUSÃO

A DP tem sido cada vez mais diagnosticada e tratada graças aos avanços diagnósticos vistos nas últimas décadas e sua relevância para os profissionais de saúde aumentará cada vez mais. Com sua maior visibilidade e reconhecimento, também se identificou um maior espectro de doença e seu caráter multissistêmico, que demanda acompanhamento multidisciplinar especializado. A TRE foi um marco no tratamento da doença, e é, até hoje, o único tratamento aprovado para a doença no Brasil. O tratamento garantiu uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida em todas as formas da doença. No entanto, ele ainda apresenta diversas limitações e não apresenta caráter curativo, justificando a vasta gama de terapias experimentais que se encontram em estudo no momento, inclusive a genética. Novos estudos clínicos são necessários para garantir a efetividade e segurança desses potenciais tratamentos.

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Pompe**. . [S.l.], Ministério da Saúde. 2021

DAVISON, J. "Advances in diagnosis and management of Pompe Disease", 2020. DOI: 10.34763/JMOTHERANDCHILD.20202402SI.2001.000002. Disponível em: <https://sciendo.com/pl/article/10.34763/jmotherandchild.20202402si.2001.000002>. Acesso em: 21 nov. 2024.

DIAZ-MANERA, J., KISHNANI, P. S., KUSHLAF, H., *et al.* "Safety and efficacy of alglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial", **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 12, p. 1012–1026, 1 dez. 2021. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00241-6. .

DORNELLES, A. D., JUNGES, A. P. P., PEREIRA, T. V., *et al.* "A Systematic Review and Meta-Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease", **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 21, p. 4828, 21 out. 2021. DOI: 10.3390/jcm10214828. .

FARIA, D. O. S., GROEN, S. L. M., HOOGEVEEN-WESTERVELD, M., *et al.* "Update of the Pompe variant database for the prediction of clinical phenotypes: Novel disease-associated variants, common sequence variants, and results from newborn screening", **Human Mutation**, v. 42, n. 2, p. 119–134, fev. 2021. DOI: 10.1002/humu.24148. .

HOBSON-WEBB, L. D., AUSTIN, S. L., JAIN, S., *et al.* "Small-fiber neuropathy in pompe disease: first reported cases and prospective screening of a clinic cohort", **The American Journal of Case Reports**, v. 16, p. 196–201, 3 abr. 2015. DOI: 10.12659/AJCR.893309. .

JONES, H. N., HOBSON-WEBB, L. D., KUCHIBHATLA, M., *et al.* "Tongue weakness and atrophy differentiates late-onset Pompe disease from other forms of acquired/hereditary myopathy", **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 133, n. 3, p. 261–268, 1 jul. 2021. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.05.005. .

KOHLER, L., PUERTOLLANO, R., RABEN, N. "Pompe Disease: From Basic Science to Therapy", **Neurotherapeutics**, v. 15, n. 4, p. 928–942, out. 2018. DOI: 10.1007/s13311-018-0655-y. .

LABELLA, B., COTTI PICCINELLI, S., RISI, B., *et al.* "A Comprehensive Update on Late-Onset Pompe Disease", **Biomolecules**, v. 13, n. 9, p. 1279, 22 ago. 2023. DOI: 10.3390/biom13091279. .

MEENA, N. K., RABEN, N. "Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder", **Biomolecules**, v. 10, n. 9, p. 1339, 18 set. 2020. DOI: 10.3390/biom10091339. .

MUSUMECI, O., CATALANO, N., BARCA, E., *et al.* "Auditory system involvement in late onset Pompe disease: A study of 20 Italian patients", **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 107, n. 3, p. 480–484, nov. 2012. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.07.024. .

- NIÑO, M. Y., IN 'T GROEN, S. L. M., BERGSMA, A. J., *et al.* "Extension of the Pompe mutation database by linking disease-associated variants to clinical severity", **Human Mutation**, v. 40, n. 11, p. 1954–1967, nov. 2019. DOI: 10.1002/humu.23854. .
- OBA-SHINJO, S. M., DA SILVA, R., ANDRADE, F. G., *et al.* "Pompe disease in a Brazilian series: clinical and molecular analyses with identification of nine new mutations", **Journal of Neurology**, v. 256, n. 11, p. 1881–1890, nov. 2009. DOI: 10.1007/s00415-009-5219-y. .
- QUENARDELLE, V., BATAILLARD, M., BAZIN, D., *et al.* "Pompe disease presenting as an isolated generalized dilative arteriopathy with repeated brain and kidney infarcts", **Journal of Neurology**, v. 262, n. 2, p. 473–475, fev. 2015. DOI: 10.1007/s00415-014-7582-6. .
- SCHOSER, B., ROBERTS, M., BYRNE, B. J., *et al.* "Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial", **The Lancet. Neurology**, v. 20, n. 12, p. 1027–1037, dez. 2021. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00331-8. .
- SCHOSER, B., STEWART, A., KANTERS, S., *et al.* "Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis", **Journal of Neurology**, v. 264, n. 4, p. 621–630, 1 abr. 2017. DOI: 10.1007/s00415-016-8219-8. .
- TAVERNA, S., CAMMARATA, G., COLOMBA, P., *et al.* "Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis", **Aging**, v. 12, n. 15, p. 15856–15874, 3 ago. 2020. DOI: 10.18632/aging.103794. .
- TOSCANO, A., RODOLICO, C., MUSUMECI, O. "Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects", **Annals of Translational Medicine**, v. 7, n. 13, p. 284–284, jul. 2019. DOI: 10.21037/atm.2019.07.24. .
- VARIANT DATABASE. Pompe disease GAA variant database**, 2024. Página inicial. Disponível em: <<https://www.pompevariantdatabase.nl/>>. Acesso em 24 de nov. de 2024.