

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Doença de Pompe: Causas, Sintomas e Tratamento

Cristiana Ferreira da Cruz

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Luísa Mateus, Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Doença de Pompe: Causas, Sintomas e Tratamento

Cristiana Ferreira da Cruz

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado
à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Luísa Mateus, Professora Auxiliar

2022

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Luísa Mateus, um agradecimento muito especial pela ajuda, pelo apoio e pela disponibilidade. Obrigada pela prontidão na resposta e por toda a dedicação ao longo deste trabalho.

À minha família, principalmente os meus pais, Amália e Joaquim Luís, e à minha irmã, Daniela, pelo amor incondicional, por estarem sempre comigo e nunca me deixarem ir abaixo, por acreditarem em mim e me ajudarem nesta fase da minha vida.

Às minhas sobrinhas, Matilde e Mariana, que sem se aperceberem fizeram com que as fases mais stressantes se tornassem mais leves, e ao meu cunhado, Frederico, que é como um irmão mais velho para mim e está sempre presente para me ajudar quando preciso.

À minha entidade patronal, por me dar a possibilidade de realização do mestrado integrado e não colocar entraves ao longo destes 4 anos, mostrando disponibilidade para auxiliar no que fosse preciso.

Aos meus colegas de trabalho, que sempre acreditaram em mim, que me apoiaram e comemoraram comigo cada vitória ao longo do curso.

Aos meus amigos, que compreenderam as ausências e nunca deixaram de celebrar as minhas presenças. Obrigada pelo orgulho que demonstram em mim.

Às minhas companheiras de curso, Patrícia e Catarina, amigas que fiz no primeiro curso e com as quais embarquei nesta aventura, sem elas seria muito mais difícil. Obrigada pelo companheirismo e pela ajuda. Juntas começamos e juntas concluímos.

Um obrigada a todos eles, principalmente pelo amor e pela amizade.

Resumo

A Doença de Pompe é uma doença genética rara causada pela atividade deficiente da enzima alfa-glucosidase ácida que leva a acumulação de glicogénio nas células. É uma doença caracterizada por envolvimento neuromuscular progressivo e frequentemente fatal nas formas graves. Apresenta-se fenotipicamente de duas formas: doença de Pompe de início infantil e doença de Pompe de início tardio dependendo se surge antes de um ano de idade ou depois, respetivamente. A incidência geral da doença de Pompe em todo o mundo é de cerca de 1 em 40.000 recém-nascidos.

É uma doença hereditária autossómica recessiva causada por mutações no gene que codifica a alfa-glucosidase ácida (GAA). Os sinais e sintomas são cardiomegalia, resultando em problemas cardíacos, e o aspeto “flácido” devido a fadiga muscular grave nos doentes com início infantil e fadiga muscular nas pernas e ancas, normalmente associada a dificuldades respiratórias nos doentes com início tardio.

É importante realizar-se o diagnóstico diferencial para se excluírem outras doenças e a confirmação do diagnóstico é feita através da medição da alfa-glucosidase ácida em vários tipos de amostras, tais como sangue, células da pele e músculos, ou por análise genética.

Atualmente, o tratamento disponível é a terapêutica de reposição enzimática com alglucosidase alfa (Myozyme®) ou a avalglucosidase alfa-ngpt (Nexvzyme®), esta última apenas para doentes com início tardio. Podem ser adicionados adjuvantes à terapêutica com o objetivo de melhorar a função muscular, respiratória, cardíaca e celular.

A terapia genética, a indução de tolerância imunológica, a terapia farmacológica com chaperonas, a suplementação com L-alanina e a combinação com β 2 agonistas são estratégias que têm vindo a ser estudadas para ultrapassar os desafios inerentes à terapêutica de reposição enzimática.

A pandemia COVID-19 e a necessidade de interrupção dos tratamentos para diminuir a possibilidade de infeção por SARS-CoV-2 levou ao agravamento da doença.

Palavras – chave: doença de Pompe, alfa-glucosidase ácida, alglucosidase alfa

Abstract

Pompe Disease is a rare genetic disease caused by deficient activity of the acid alpha-glucosidase enzyme, also known as Glycogen Storage Disease II, that leads to the accumulation of glycogen in cells. It is a disease characterized by progressive neuromuscular involvement and is often fatal in severe forms. It presents phenotypically in two forms: infantile-onset Pompe disease and late-onset Pompe disease depending on whether it appears before one year of age or later, respectively. The overall incidence of Pompe disease worldwide is about 1 in 40,000 newborns.

It is an autosomal recessive inherited disease caused by mutations in the *GAA* gene. Signs and symptoms are cardiomegaly, resulting in heart problems, and the “flabby” appearance due to severe muscle fatigue in patients with infantile-onset and muscle fatigue in the legs and hips, commonly associated with breathing difficulties in patients with late-onset.

Differential diagnoses are essential to exclude other diseases and the diagnosis confirmation is made by measuring acid alpha-glucosidase in various types of samples, such as blood, skin cells, and muscle, or by genetic analysis.

Currently, the available treatment is enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa (Myozyme®) or avalglucosidase alfa-ngpt (Nexviazyme®) and the latter is only for patients with late-onset. Adjuvants can be added to treatment to improve muscle, respiratory, cardiac, and cellular function.

Gene therapy, immune tolerance induction, therapy with pharmacological chaperones. L-alanine supplementation and $\beta 2$ agonist combination are strategies that have been studied to overcome the challenges inherent to enzyme replacement therapy.

The COVID-19 pandemic and the need to interrupt treatments to reduce the possibility of infection by SARS-CoV-2 led to the worsening of the disease.

Keywords: Pompe disease, acid alpha-glucosidase, alglucosidase alfa

Abreviaturas

CK – Creatina cinase

CVF – Capacidade vital forçada

DLS – Doenças lisossomais de sobrecarga

DP – Doença de Pompe

FDA - *Food and Drug Administration*

GAA - Alfa-glucosidade ácida

IgE – Imunoglobulina específica E

IgG – Imunoglobulina específica G

ITI - Indução de tolerância imunológica

M6P - Manose-6-fosfato

MIRC - Material imunológico medido pela reação cruzada

NAC - N-acetilcisteína

RAP - Reações associadas à perfusão

rhGAA - GAA humana recombinante

TRE- Terapia de reposição enzimática

Índice

1. Introdução	8
2. Objetivos	10
3. Materiais e Métodos	11
4. Causas	12
5. Sintomas	13
5.1. Doença de Pompe de início Infantil	13
5.2. Doença de Pompe de Início Tardio	14
6. Diagnóstico	15
6.1. Diagnóstico diferencial	16
6.2. Exames de Diagnóstico	18
6.3. Confirmação do Diagnóstico	19
7. Tratamento	19
7.1. Terapia de Reposição Enzimática	19
7.1.1. Alglucosidase alfa (Myozyme® / Lumizyme®)	20
7.1.2. Avalglucosidase alfa-ngpt (Nexviazyme®)	22
7.2. Terapêutica adjuvante	23
7.2.1. Doença de Pompe de início infantil	23
7.2.2. Doença de Pompe de início tardio	24
8. Perspetivas Futuras	27
8.1. Terapia Genética	27
8.2. Indução de tolerância imunológica	28
8.3. Terapia farmacológica com chaperonas	29
8.4. Suplementação com L-alanina	30
8.5. Combinação com β 2 agonistas	30
9. Doença de Pompe e COVID-19	31
10. Conclusão	35

Índice de Figuras

Figura 1 – Efeito da mutação na enzima GAA8

Figura 2 – Ilustração da acumulação de glicogénio nos lisossomas8

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Diagnóstico diferencial da Doença de Pompe de início infantil16

Tabela 2 – Diagnóstico diferencial da Doença de Pompe de início tardio17

1 Introdução

A doença de Pompe (DP) pertence a um grupo de doenças conhecidas como Doenças Lisossomais de Sobrecarga (DLS). Os lisossomas são pequenos compartimentos dentro das células onde as substâncias são degradadas pela ação de enzimas hidrolíticas. Atualmente, são conhecidas mais de 50 DLS, cada uma provocada pela deficiência de uma dessas enzimas. A DP é causada pela atividade deficiente da alfa-glucosidase ácida (GAA) (também conhecida como maltase ácida). Esta enzima lisossomal é codificada pelo gene *GAA* e é responsável pela quebra do glicogénio em glucose (Figura 1). A DP pertence, também, ao grupo das doenças de armazenamento de glicogénio visto ser caracterizada por anomalias na degradação de glicogénio (1,2).

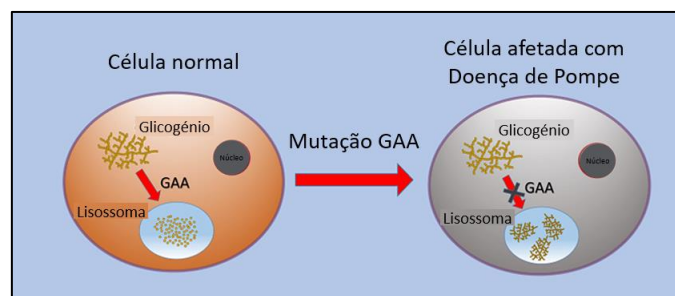


Figura 1 – Efeito da mutaçào na enzima GAA adaptado de *Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis*, 2020

O gene *GAA* localiza-se no cromossoma 17 e contém a informação genética para a produçào e funçào da alfa-glucosidase ácida. A escassez dessa enzima dificulta a degradaçào do glicogénio em glucose. Portanto, o glicogénio passa a acumular-se nos lisossomas nas células de todos os tipos de tecidos (Figura 2). Os tecidos mais afetados são o músculo esquelético, músculo liso e músculo cardíaco, onde causa danos à estrutura e funçào dos tecidos e, em última análise, destrói células por hipertrofia e ruptura de lisossomas.

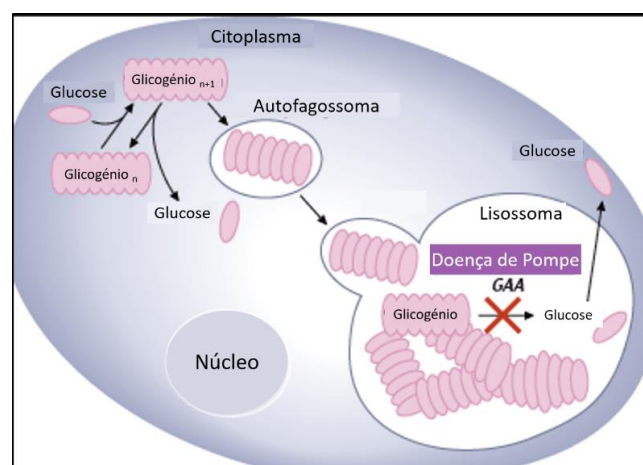


Figura 2 – Ilustraçào da acumulaçào de glicogénio nos lisossomas adaptado de *Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease)*, 2002

É uma doença genética rara caracterizada por envolvimento neuromuscular progressivo e frequentemente fatal nas formas graves (1,3,4).

A DP é conhecida pelos nomes alternativos de doença de armazenamento de glicogénio tipo II, deficiência de alfa-1,4-glicosidase ácida, deficiência de maltase ácida e Glicogenose tipo II (1,5). A grande variabilidade fenotípica levou à criação de subtipos baseados na idade de início e no grau de envolvimento do órgão. Esses subtipos têm sido referidos de forma inconsistente na literatura por várias terminologias, como infantil, infantil tardio, juvenil e forma de início adulto (3,6).

A doença de Pompe de início infantil inclui doentes, como originalmente foram descritos em 1932 pelo patologista holandês Joannes Cassianus Pompe, que apresentam doença rapidamente progressiva caracterizada por cardiomegalia proeminente, hepatomegalia, fraqueza e hipotonia, e morte por insuficiência cardiorrespiratória no primeiro ano de vida. Esta representa o extremo mais grave do espectro da doença e é muitas vezes referida como doença de Pompe infantil clássica. Doentes com doença de Pompe infantil não clássica têm uma progressão mais lenta e cardiomiopatia menos grave mas também presente no primeiro ano de vida e incluem-se na DP de início infantil (3,6).

A doença de Pompe de início tardio inclui a forma infantil tardia e juvenil e é um grupo heterogéneo que geralmente se apresenta mais tarde (após o primeiro ano de vida) e geralmente não inclui cardiomiopatia grave. A DP de início tardio inclui, também, a variante da doença com início na idade adulta caracterizada por uma miopatia lentamente progressiva envolvendo predominantemente o músculo esquelético que se pode manifestar entre a segunda e a sexta década de vida (3,6).

Embora a gravidade seja variável, a esperança de vida dum doente com DP é geralmente menor do que em indivíduos saudáveis (3).

A incidência geral de DP em todo o mundo é de cerca de 1 em 40.000 recém-nascidos (RN). A incidência é maior em afro-americanos (1/12.000 RN) e menor em indivíduos chineses (1/40.000 a 1/50.000 RN). Após a inclusão da DP nos programas de triagem neonatal de alguns países, surgiram estimativas mais confiáveis da sua incidência: 1/26.319 RN em Illinois (EUA), 1/17.134 RN na Pensilvânia (EUA), 1/10.152 RN em Missouri (EUA), e 1/34.402 RN na população asiática do Japão (3). Em Portugal a incidência é de 0,17 por cada 100.000 nados-vivos, ou seja, 1/588.235 nados-vivos (7), encontrando-se no final de 2018, 31 doentes a realizar tratamento (8).

2 Objetivos

Este estudo centra-se na revisão de literatura existente sobre a doença de Pompe.

O objetivo principal deste trabalho é descrever as causas, sintomas e sinais da doença, e o tratamento que está presentemente a ser utilizado.

Como objetivo secundário, mas que se revelou não menos importante, foi a recolha de dados sobre as perspetivas futuras para o controlo desta doença.

Por último, e atendendo às circunstâncias que vivemos desde o início de 2020, também se definiu como sendo importante referir, nesta revisão, o possível impacto que a pandemia COVID-19 teve na vida destes doentes, e consequentemente, na sua terapêutica.

3 Materiais e Métodos

A elaboração desta monografia baseou-se na análise, interpretação e síntese de diversos artigos científicos originais e de revisão, bem como na consulta de páginas na Internet, utilizando como período temporal o período entre 2006 e 2022.

As fontes para obtenção da bibliografia eletrônica foram as plataformas: PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/); B-On (www.b-on.pt); Scielo (www.scielo.org). Esta pesquisa foi realizada no período entre 6 de Janeiro de 2022 e 2 de Junho de 2022.

Os termos de pesquisa incluíram “doença de Pompe”, “deficiência de alfa-glucosidase ácida”, “deficiência de maltase ácida”, “doença de armazenamento de glicogénio tipo II”, “glicogenose tipo II”, “causas e sintomas da doença de Pompe”, “tratamento para a doença de Pompe”, “perspectivas futuras na doença de Pompe”, “doença de Pompe e COVID-19”, sendo a pesquisa realizada com os termos em português e em inglês. Os métodos de busca na literatura incluíram também a busca cruzada dos termos de busca.

4 Causas

A Doença de Pompe é uma doença hereditária com transmissão autossômica recessiva. Os distúrbios genéticos recessivos ocorrem quando um indivíduo herda um gene não funcional de cada um dos pais sendo, por isso, o risco de dois pais portadores transmitirem o gene não funcional e, portanto, terem um filho afetado, de 25% a cada gravidez. Se um indivíduo recebe um gene ativo e um gene não ativo para a doença, a pessoa será portadora da doença mas não apresentará sintomas (1).

A DP é causada por mutações no gene da *GAA*. Todas as mutações conhecidas do gene *GAA* estão listadas no “Banco de Dados de Mutações da Doença de Pompe” em www.pompevariantdatabase.nl, junto com uma descrição de quão prejudiciais são e com que formas clínicas da doença de Pompe se associam. A versão atual do Banco de Dados de Mutações da Doença de Pompe lista todas as variantes conhecidas do *GAA* e fornece uma previsão da patogenicidade com base em resultados obtidos por algoritmos de previsão *in silico*, pelo efeito da síntese e função enzimática de *GAA* quando expressa *in vitro* e pelo tipo de mutação. Esta abordagem resultou num sistema de classificação com seis categorias diferentes que variam de "muito grave" a "não patogénico".

São conhecidas um total de 911 variantes do gene *GAA*, das quais 648 associadas à doença (71%). Trezentos e trinta e seis das 648 variantes associadas à doença (52%) podem estar associadas a um fenótipo clínico. A maioria dos doentes tem ascendência caucasiana ou descendência caucasiana existindo a necessidade de estender o banco de dados para doentes de outras descendências. O banco de dados tem como objetivo ajudar médicos, conselheiros genéticos e cientistas a prever melhor evolução da doença em doentes com diagnóstico de doença de Pompe. Também, ao fornecer novos dados sobre a gravidade da variante, irá melhorar a previsão do prognóstico em programas de triagem neonatal e suportar uma tomada de decisão sobre a intervenção terapêutica (9–11).

O grau de deficiência de *GAA* é ditado pela natureza das mutações em cada uma das duas cópias do gene *GAA* e o seu efeito combinado. Geralmente, quanto maior a deficiência de *GAA* que essas variantes apresentam, mais precoce é o início dos sintomas, mais rápida a progressão da doença e maior a gravidade clínica (1). A mutação c. -32T > G (IVS1-13T > G) é a prevalente e ocorre em cerca de 50% dos doentes com Pompe de início tardio (12). No entanto, a apresentação clínica da doença de Pompe não é apenas ditada pela natureza das mutações patogénicas herdadas nas duas cópias do gene *GAA*, mas adicionalmente influenciada por uma série de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Estes últimos podem incluir dieta, estilo de vida, prática de exercício físico, etc. (1).

As diferenças entre os fenótipos na doença de Pompe podem ser atribuídas à gravidade das mutações presentes no gene *GAA*. Os doentes infantis clássicos são portadores de duas variantes associadas à doença que interrompem completamente a função de *GAA* (ou seja, alelos nulos). Esse grupo de doentes pode ser subdividido com base no *status* do material imunológico medido pela reação cruzada (MIRC), que é definido pelas variantes envolvidas associadas à doença. Quando estão presentes duas variantes de *GAA* que não resultam na expressão da proteína *GAA*, o paciente é classificado como MIRC-negativo. Quando pelo menos uma variante *GAA* dá origem à expressão da proteína *GAA* (na qual a proteína *GAA* pode ser enzimaticamente ativa ou inativa), o doente é classificado como MIRC-positivo. A importância clínica do *status* de MIRC é destacada pelo fato de que doentes infantis clássicos MIRC-negativos terem um prognóstico pior em comparação com doentes infantis clássicos MIRC-positivos, provavelmente pela maior tendência de desenvolver anticorpos neutralizantes anti-*GAA* em comparação com doentes infantis clássicos MIRC-positivos (10). Doentes com fenótipo infantil não clássico ou adulto ainda retêm alguma atividade enzimática e, portanto, são sempre positivos para MIRC (10,11).

5 Sintomas

A doença de Pompe tem vários fenótipos. Os doentes infantis clássicos têm um fenótipo de progressão rápida, com cardiomiopatia hipertrófica e fraqueza muscular generalizada. Sem terapia, esses doentes morrem no primeiro ano de vida. Doentes com início dos sintomas na infância ou na idade adulta têm uma progressão mais lenta da doença, levando a problemas de mobilidade e dificuldades respiratórias, mas geralmente sem cardiomiopatia hipertrófica. A maioria desses doentes tornar-se-á dependente de ventilador e cadeira de rodas (11).

5.1 Doença de Pompe de início Infantil

A forma infantil manifesta-se antes de 1 ano de idade, e caracteriza-se por uma atividade enzimática da *GAA* <1% do normal. Apesar dos sinais e sintomas da DP poderem variar significativamente, alguns são mais frequentes do que outros.

Em lactentes com doença de Pompe, os sinais aparecem normalmente nos primeiros meses de vida, apesar de poderem ser vistos imediatamente após o nascimento. Os sinais da doença de Pompe mais característicos são o coração gravemente aumentado, resultando em problemas cardíacos, e o aspeto “flácido” devido a fadiga muscular grave. Podem ainda apresentar dificuldades respiratórias, infeções respiratórias frequentes, problemas no trato gastrointestinal, resultando na incapacidade de aumentar de peso, e incapacidade de atingir determinados marcos de desenvolvimento, tais como rebolar e sentar-se. Sem tratamento, os

lactentes com doença de Pompe normalmente morrem de insuficiência cardíaca e/ou respiratória no primeiro ano de vida (5,10,13).

5.2 Doença de Pompe de Início Tardio

A forma de início tardio manifesta-se após 1 ano de vida variando a atividade da GAA entre 1 – 40% (12).

Entre as crianças e os adultos com doença de Pompe, os sinais e sintomas podem ser ainda mais heterogêneos e inespecíficos do que nos lactentes com esta condição. Várias pessoas começam por relatar fadiga muscular nas pernas e ancas, normalmente associada a dificuldades respiratórias (5,12).

A gravidade da doença pode variar bastante, sendo que a criança pode apresentar sintomas como fraqueza muscular, fadiga, atraso no desenvolvimento motor ou problemas respiratórios, entre outros. As crianças mais novas podem não aprender a caminhar, a correr ou a saltar tão rapidamente como expectável, ou podem perder capacidades de mobilidade depois de as terem adquirido. As crianças com DP podem ainda tropeçar ou cair mais facilmente do que o habitual. Nos adultos com DP, a forma de apresentação mais comum é o envolvimento proximal dos músculos da cintura pélvica e do tronco com perda da atividade motora grosseira como andar, subir escadas e correr, sendo que o primeiro sinal desta condição pode ser a dificuldade em levantar-se de uma posição sentada. Ao longo do tempo verifica-se o envolvimento dos músculos da cintura escapular. Também pode surgir, em qualquer fase da doença, fraqueza dos músculos faciais com ptose palpebral uni ou bilateral. O diafragma e os músculos axiais paraespinhais estão frequentemente envolvidos. Com a progressão da doença pelo menos 1 em cada 3 doentes acaba por desenvolver insuficiência respiratória. Os sintomas relacionados com a respiração aparecem normalmente depois de observadas as primeiras dificuldades de mobilidade, mas podem ocorrer primeiro. Muitos doentes começam por apresentar alterações na ventilação durante o período noturno como apneia obstrutiva do sono, hipoventilação, roncopatia, cefaleia e sonolência diurna. Em alguns doentes a paresia do diafragma é a única manifestação clínica (5,14,15). A insuficiência respiratória é a principal causa de morte, estando as anomalias arteriais intracranianas em segundo lugar. O envolvimento do músculo liso da parede dos vasos das artérias cerebrais é responsável pelo aumento da incidência de aneurismas cerebrais (14).

A macroglossia e as dificuldades na movimentação da língua são sinais clínicos que também podem estar presente nos doentes DP de início tardio e podem ter impactos funcionais graves na fala, na deglutição e no sono (14,16,17). Os distúrbios gastrointestinais são comuns, devido à disfunção do músculo liso, manifestando-se com episódios de diarreia, e a fraqueza do músculo pélvico pode resultar em incontinência urinária e fecal. O

envolvimento ósseo com risco de osteopénia/osteoporose (potencialmente secundário à mobilidade prejudicada), evolução de cifoescoliose secundária (miopatia) e dor crónica estão presentes e devem ser tratados sintomaticamente (18).

Os primeiros sinais da DP em crianças e adultos dependem da idade em que se manifestam pela primeira vez. Por norma, quanto mais tarde surgirem os primeiros sintomas mais lenta será a progressão da doença (5).

As crianças e os adultos com a DP tendem a piorar de forma bastante mais gradual do que os lactentes com esta condição. Algumas pessoas sentem apenas uma incapacidade, enquanto outras perdem gradualmente a capacidade de caminhar ou respirar autonomamente e acabam por necessitar de apoio adicional. Assim, o tempo que a doença de Pompe demora a agravar-se varia bastante. Algumas pessoas com esta condição conseguem adaptar-se e viver uma vida relativamente normal, enquanto outras são gravemente afetadas (5).

6 Diagnóstico

O diagnóstico da DP pode ser difícil por várias razões. Em primeiro lugar, devido ao facto de a doença ser tão rara, muitos médicos nunca se confrontaram anteriormente e pode não lhes ocorrer considerá-la como um possível diagnóstico. Além disso, muitos sinais e sintomas da doença de Pompe não são exclusivos da mesma, pelo que podem ser facilmente confundidos com os de outras doenças, como por exemplo a Doença de Werdnig-Hoffman e a Doença de Danon. Para dificultar ainda mais o diagnóstico, a doença de Pompe pode afetar muitas partes do corpo, ocorrendo com frequência sinais e sintomas diferentes em diferentes pessoas (5).

Ser diagnosticado com a doença de Pompe pode, assim, ser um processo longo e complicado. Pode envolver vários médicos de diferentes especialidades e uma grande variedade de exames médicos. O processo habitual consiste na exclusão, por parte dos médicos, das doenças mais comuns antes de considerarem doenças raras como a DP (5,14).

6.1 Diagnóstico diferencial

As doenças que são importantes no diagnóstico diferencial da DP de início infantil e DP de início tardio são mostradas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente (6,19).

Tabela 1 – Diagnóstico diferencial da Doença de Pompe de início infantil

Diagnóstico diferencial	Sinais e sintomas comuns
Doença de Werdnig-Hoffman aguda	Hipotonia, miopatia proximal progressiva, reflexos ausentes
Hipotireoidismo	Hipotonia, macroglossia
Fibroelastose endocárdica	Falta de ar, dificuldades de alimentação, cardiomegalia, insuficiência cardíaca
Miocardite	Cardiomegalia
Distrofia muscular congénita	Hipotonia grave e fraqueza muscular
Doenças de armazenamento de glicogénio: IIIa (deficiência da enzima desramificadora /doença de Cori ou Forbes) e IV (deficiência de enzima ramificadora/doença de Anderson)	Cardiomegalia, miopatia, CK elevada
Distúrbios da cadeia mitocondrial/respiratória	Hepatomegalia, fraqueza muscular, cardiomegalia, CK elevada
Doença de Danon	Cardiomegalia, cardiomiopatia, miopatia, armazenamento vacuolar de glicogénio
Cardiomiopatia hipertrófica idiopática	Hipertrofia biventricular
Distúrbios peroxissomais	Hipotonia, hepatomegalia

Adaptado de *Pompe disease diagnosis and management guideline*, 2006

Tabela 2 – Diagnóstico diferencial da Doença de Pompe de início tardio

Diagnóstico diferencial	Sinais e sintomas comuns
Distrofia muscular da cintura escapular	Fraqueza muscular progressiva na pélvis, pernas e ombros
Distrofia muscular de Becker	Fraqueza muscular proximal progressiva, insuficiência respiratória, dificuldade para caminhar, elevação da CK
Síndromes escapulooperoneais	Fraqueza muscular progressiva atrás dos joelhos e ao redor das omoplatas
Síndrome da coluna rígida	Rigidez da coluna, dor lombar
<i>Miastenia gravis</i>	Fraqueza muscular generalizada
Polimiosite	Fraqueza muscular inexplicável
Doenças de armazenamento de glicogénio: IIIa (deficiência de enzima desramificadora/doença de Cori ou Forbes), IV (deficiência de enzima ramificadora/doença de Anderson), V (deficiência de fosforilase muscular/doença de McCardle) e VII (deficiência de fosfofrutocinase muscular/doença de Tauri)	Hipotonia, hepatomegalia, fraqueza muscular, elevação da CK
Doença de Danon	Cardiomiopatia hipertrófica, miopatia do músculo esquelético, armazenamento vacuolar de glicogénio
Artrite reumatóide	Rigidez/dor ao esforço
Miopatias mitocondriais	Hipotonia, hiporreflexia, hepatomegalia. Algumas formas com cardiomiopatia hipertrófica, fraqueza muscular, CK elevada

Adaptado de *Pompe disease diagnosis and management guideline*, 2006

A confirmação do diagnóstico deve ser realizada o mais rapidamente possível, uma vez que irá determinar o impacto no prognóstico da terapêutica de substituição enzimática (12,15).

6.2 Exames de Diagnóstico

Existem vários exames de diagnóstico que podem ser utilizados na DP, tais como exames cardíacos, exames musculares e do movimento, testes respiratórios e análises sanguíneas.

Os exames cardíacos são mais importantes no caso dos lactentes com doença de Pompe, os quais sofrem quase sempre de problemas cardíacos. Raios-X e ecografias podem ser utilizados para examinar o tamanho do coração, uma vez que o coração está frequentemente aumentado em lactentes com esta patologia. Outros testes podem ser realizados para examinar a espessura do músculo cardíaco e o padrão de batimentos cardíacos.

Nos exames musculares e do movimento é importante avaliar a fadiga muscular e a existência de câibras. Esta avaliação pode ser determinada examinando os movimentos do doente e avaliando a sua dificuldade para realizar determinadas tarefas. No caso dos lactentes e as crianças, é ainda importante ver se atingem os marcos de desenvolvimento padrão para a sua idade, tais como sentar-se, gatinhar e caminhar.

No caso dos testes respiratórios podem ser utilizados uma variedade de testes para medir o nível de funcionamento dos pulmões, o que, por sua vez, indica o nível de funcionamento dos músculos respiratórios. Além disso, os estudos do sono (em que uma pessoa é observada e avaliada enquanto dorme) podem identificar problemas respiratórios que ocorrem quando a pessoa está deitada. Isto é importante porque esse tipo de problemas é comum na doença de Pompe (5,12).

Nas análises sanguíneas, níveis anormais de determinadas substâncias no organismo podem ser indicativos da possibilidade de DP. Alguns biomarcadores séricos de dano tecidual, como creatina cinase (CK), creatina cinase-músculo/cérebro, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e lactato desidrogenase são geralmente usados em exames laboratoriais, mas são inespecíficos e têm limitado valor prognóstico. Para as formas musculares, o principal biomarcador é a CK, que se encontra em valores anormalmente elevados quando os músculos estão afetados. Assim, a maioria das pessoas com doença de Pompe apresenta níveis elevados de CK (especialmente os lactentes), mas estes também podem dever-se a outras doenças musculares (5,12–15). Na tentativa de aumentar a especificidade das análises, existe um esforço na procura de novos biomarcadores, tanto séricos como urinários. São exemplos a lactosilceramida e o tetrasacarídeo de glucose (Glc₄),

respetivamente. No caso da lactosilceramida foram observados aumentos do seu armazenamento nas células do músculo esquelético e nos cardiomiócitos dos doentes com DP em comparação com os não doentes. Também o Glc₄ se encontra aumentado na urina nos doentes com DP, e para além de ajuda no diagnóstico também tem utilidade na monitorização da resposta à terapêutica de reposição enzimática (TRE) nesses doentes, especialmente para doentes com DP de início infantil em TRE (13).

Quando os médicos suspeitam de um problema muscular, pode ser realizada uma biópsia muscular. Na DP observar-se-á a acumulação de glicogénio nas células musculares. Contudo, é muito importante ter em conta o local do organismo onde foi feita a biópsia porque o glicogénio não se acumula de forma igual e à mesma velocidade em todos os músculos (5,12).

Um estudo, publicado em 2021, realizado em 5 bebés egípcios (1-8 meses de idade) com atividade GAA muito abaixo da média e sinais clínicos de DP em 4 dos 5 casos, destaca que, as análises moleculares devem ser parte essencial do programa de triagem neonatal para a DP e outras DLS em recém-nascidos que tiveram resultados anormais na análise bioquímica. Isso proporcionaria um diagnóstico preciso, aliviando a ansiedade dos pais no caso de recém-nascidos falso-positivos e contribuindo para a intervenção terapêutica imediata em caso de recém-nascidos verdadeiro-positivos (20).

6.3 Confirmação do Diagnóstico

A confirmação do diagnóstico é feita através da medição da atividade enzimática de GAA, a qual é medida em vários tipos de amostras, tais como sangue (leucócitos), células da pele e músculos. A atividade de GAA numa pessoa com a doença de Pompe pode variar de menos de 1% em relação ao normal (normalmente em lactentes) até cerca de 40% em relação ao normal. Assim, uma atividade de GAA entre 1% e 40% em relação ao normal identifica a doença de Pompe (12,14,15).

O diagnóstico da DP também pode ser feito por análise genética através da identificação de mutações no gene GAA. Isto é especialmente útil em famílias onde segrega a doença, para identificar os portadores da doença de Pompe, uma vez que os portadores podem apresentar níveis de GAA normais ou quase normais (5).

7 Tratamento

7.1 Terapia de Reposição Enzimática

Não há tratamento curativo para a doença de Pompe. O tratamento padrão é a terapia de reposição enzimática com GAA humana recombinante (3,11). Na TRE para a doença de Pompe os níveis da enzima GAA funcional são aumentados através de uma infusão venosa.

Este tratamento requer administração a cada duas semanas, ao longo de toda a vida. A eficácia da TRE também pode variar de pessoa para pessoa, com base na idade, na gravidade da doença e nas necessidades médicas adicionais (21).

Na DP infantil clássica, a TRE reduz a hipertrofia cardíaca, melhora a sobrevivência e ajuda a atingir marcos importantes de desenvolvimento. Numerosos estudos em crianças e adultos demonstraram melhoras na força muscular, estabilização da função pulmonar, diminuição da fadiga e aumento da esperança média de vida. No entanto, nem todos os doentes respondem da mesma maneira (11).

7.1.1 Alglucosidase alfa (Myozyme® / Lumizyme®)

Em 1999, começaram os primeiros ensaios clínicos em humanos com TRE para a doença de Pompe. Estes ensaios clínicos decorreram na Holanda, com quatro doentes infantis, no *Sophia Children's Hospital* em Roterdão. Seis meses depois, foi iniciado, também na Holanda, outro ensaio clínico, este com três doentes com DP de início tardio. Ao mesmo tempo, o *Duke University Medical Center*, nos Estados Unidos, iniciou um novo ensaio clínico infantil com três doentes. Com os resultados destes ensaios clínicos, a empresa patrocinadora, *Genzyme Corporation*, recebeu em 2006 a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) e da Agência Europeia do Medicamento para a terapia de reposição enzimática para todos os doentes com doença de Pompe (22).

Myozyme® (alglucosidase alfa), conhecido como Lumizyme® nos EUA, é uma forma de GAA humana recombinante (rhGAA) produzido por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês. O regime de dosagem recomendado de alglucosidase alfa é de 20 mg/kg de peso corporal, administrado a cada 2 semanas por infusão intravenosa (3,11,23).

As perfusões de Myozyme® devem ser administradas gradualmente. Recomenda-se que a perfusão comece com um ritmo inicial de 1 mg/kg/h e que aumente gradualmente 2 mg/kg/h a cada 30 minutos caso não haja sinais de reações associadas à perfusão (RAP) até atingir um máximo de 7 mg/kg/h (23).

Relativamente à imunogenicidade, foram relatadas dois tipos de reações contra a TRE: RAP com ou sem aumento de imunoglobulina específica E (IgE) e o desenvolvimento de imunoglobulina específica G (IgG) que reduz a eficácia do tratamento por captação da enzima administrada em células que expressam o receptor Fc, como monócitos e macrófagos (anticorpos de ligação, não neutralizantes) e por direcionamento de domínios funcionais ou catalíticos (anticorpos neutralizantes) da enzima substituída (24).

As RAP são definidas como qualquer acontecimento adverso que ocorra durante a perfusão ou nas horas seguintes a esta. Algumas RAP podem ser graves, como é o caso das lesões ulcerativas e necrosantes da pele. Quando os doentes com o início da doença na infância foram tratados com uma dose mais elevada (40 mg/kg), verificou-se que, ao desenvolverem RAP, existia uma tendência para manifestarem mais sintomas. De forma a controlar a maioria das reações é recomendada uma redução da taxa de perfusão, uma interrupção temporária da perfusão ou pré-tratamento, geralmente com anti-histamínicos e/ou antipiréticos e/ou corticosteróides (23).

Os anticorpos e antigénios também podem formar complexos imunes e desencadear uma cascata de eventos adversos. Com base nos títulos de anticorpos IgG anti-rhGAA, os doentes são classificados em 3 grupos: Título de anticorpos elevados: ≥ 51.200 em 2 ou mais ocasiões em 6 meses ou mais de TRE; Título intermediário: ≥ 12.800 e < 51.200 no primeiro ano de TRE; Título baixo: < 6400 no primeiro ano de TRE. O título de anticorpos elevado está intimamente associado ao declínio clínico. Além disso, há evidências de que níveis de anticorpos ≥ 12.800 ao longo de um determinado período de tempo também reduzem a eficácia da TRE. Aproximadamente 90% dos doentes com DP de início infantil tratados com alglucosidase alfa desenvolvem anticorpos IgG e a grande maioria desenvolve tolerância imunológica com o tratamento continuado. Tendo em conta estes dados, é sugerido o ensaio de IgG no tempo 0, mensalmente por 12 meses e a cada 3 meses a partir dos 12 meses. Se positivo, a amostra deve ser testada para anticorpos neutralizantes. A IgE deve ser medida no contexto de uma reação de hipersensibilidade e não testada rotineiramente (24).

Existem vários fatores que precisam de ser considerados na avaliação do risco de imunogenicidade. Sinais indicadores da gravidade do fenótipo clínico, como início precoce dos sintomas, cardiomiopatia grave e atividade enzimática residual ($<1\%$), têm sido considerados por alguns autores como fatores de risco para o desenvolvimento de um alto título de anticorpos, enquanto parece não haver relação com a dose de TRE, a taxa de infusão e a idade no momento do início da terapêutica. O fator que parece ser o mais importante é o *status* MIRC. Nos doentes MIRC-negativos, como não têm proteína GAA detetável, o seu sistema imunológico não tolera a TRE e reconhece-a como estranha, já nos doentes MIRC-positivos, como têm alguma proteína residual GAA, não é espolhada uma resposta imune ou, quando é, são produzidos baixos títulos de IgG. Estudos demonstraram que, em doentes MIRC-negativos, os títulos de anticorpos produzidos foram mais altos, a soroconversão ocorreu mais cedo (às 4 semanas), os títulos foram mantidos em níveis elevados e os anticorpos neutralizantes desenvolveram-se na maior parte dos casos. Por outro lado, os doentes MIRC-positivos mostraram um tempo variável para a soroconversão (4-64 semanas,

mediana de 8 semanas) sem resposta de anticorpos ou resposta de baixo título de anticorpos não neutralizantes que diminuiu com a continuação da terapêutica (24).

Para além do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes anti-rhGAA, outra grande desvantagem da alglucosidase alfa é o deficiente direcionamento para os músculos esqueléticos, a baixa afinidade devido à abundância relativamente baixa do recetor de manose-6-fosfato independente de catiões na superfície do músculo esquelético e o menor fluxo sanguíneo nesse tecido (25).

7.1.2 Avalglucosidase alfa-ngpt (Nexviazyme®)

A 6 de agosto de 2021 a FDA aprovou o Nexviazyme® (avalglucosidase alfa-ngpt) para o tratamento de doentes com um ano de idade ou mais com DP de início tardio. Nexviazyme® é uma TRE projetada para atingir especificamente o receptor manose-6-fosfato (M6P), a via chave para a captação celular da terapia de reposição enzimática na DP. Nexviazyme® demonstrou em ensaios clínicos proporcionar aos doentes melhorias na função respiratória e na distância de caminhada (26).

A via-chave para transportar a enzima GAA para os lisossomas na célula é através do receptor M6P. Nexviazyme® foi especificamente concebido para atingir o M6P para melhorar a captação de enzimas celulares e aumentar a depuração de glicogénio nos tecidos-alvo com um aumento de aproximadamente 15 vezes no conteúdo de M6P em comparação com a alglucosidase alfa, o elemento comparador no estudo principal (26).

Entre 2 de novembro de 2016 e 29 de março de 2019, 100 participantes foram alocados aleatoriamente em avalglucosidase alfa (n=51) ou alglucosidase alfa (n=49). Os resultados do estudo COMET comparando Nexviazyme® com alglucosidase alfa em DP de início tardio incluíram:

- Quando comparados com os valores basais, os doentes tratados com Nexviazyme® tiveram uma melhoria de 2,9% (SE=0,9) da capacidade vital forçada (CVF) prevista na semana 49, o objetivo primário do estudo. Os doentes tratados com Nexviazyme® tiveram uma melhora 2,4% da CVF prevista em comparação com os doentes tratados com alglucosidase alfa na semana 49, atingindo a medida de não inferioridade ($p = 0,0074$; IC 95%, -0,13, 4,99). A superioridade estatística do Nexviazyme® sobre a alglucosidase alfa não foi alcançada ($p=0,06$).
- Um desfecho secundário chave no estudo mediu a resistência funcional com o teste de caminhada de 6 minutos (6MWT). Quando comparados com os valores basais, os doentes tratados com Nexviazyme® caminharam mais 32,2 metros (SE=9,9) na semana 49. Os doentes tratados com Nexviazyme® caminharam mais 30 metros (IC 95%, 1,33, 58,69) do que os doentes tratados com alglucosidase alfa na semana 49.

- Durante o período de 49 semanas com controlo ativo em dupla ocultação, foram notificadas reações adversas graves em dois dos doentes tratados com Nexviazyme® e em três dos doentes tratados com alglucosidase alfa. As reações adversas notificadas com mais frequência (> 5%) em doentes tratados com Nexviazyme® foram cefaleias, prurido, náuseas, urticária e fadiga.
- Foram notificadas RAP em 13 (25%) dos doentes tratados com Nexviazyme® e em 16 (33%) dos doentes tratados com alglucosidase alfa. As RAP relatadas em mais de um paciente com Nexviazyme® foram leves a moderadas e incluíram dor de cabeça, diarreia, comichão, urticária e erupção cutânea. Nenhuma das reações associadas à infusão foi grave.
- As respostas de anticorpos antifármaco foram semelhantes em ambos os grupos: títulos altos e persistentes (≥ 12.800) e os anticorpos neutralizantes foram mais comuns com alglucosidase alfa, presentes em 16 participantes (33%), enquanto que a valglucosidase alfa estiveram presentes em 10 participantes (20%).

Este estudo fornece evidências de melhoria clinicamente significativa com a terapia com a valglucosidase alfa em relação à alglucosidase alfa na função respiratória, distância de caminhada e resistência funcional (26,27).

Nexviazyme® é administrado como monoterapia TRE a cada duas semanas. A dose recomendada é baseada no peso corporal (20 mg/kg para doentes com DP de início tardio com peso corporal ≥ 30 kg ou 40 mg/kg para doentes com DP de início tardio com peso corporal < 30 kg) e é administrada de forma incremental por infusão intravenosa (26).

A aprovação do FDA seguiu uma revisão prioritária do FDA, que é reservada para medicamentos que, se aprovados, representariam melhorias significativas na segurança ou eficácia no tratamento de doenças graves. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano da Agência Europeia do Medicamento adotou um parecer positivo para a valglucosidase alfa (26). Está em curso um período de tratamento prolongado aberto para confirmar a segurança e eficácia a longo prazo da valglucosidase alfa, com o objetivo de que esta terapia se torne o novo tratamento padrão na doença de Pompe de início tardio (26,27).

7.2 Terapêutica adjuvante

7.2.1 Doença de Pompe de início infantil

7.2.1.1 Função cardíaca

O tratamento da cardiomiopatia de Pompe é direcionado pela sintomatologia. A consulta com um cardiologista é útil para delinear uma abordagem de tratamento adequada. A hipertrofia ventricular grave com obstrução concomitante da via de saída do ventrículo

esquerdo é tratada com beta-bloqueadores e manutenção cuidadosa do estado hídrico. É importante evitar a desidratação ou hipotensão, pois isso pode levar a arritmia ventricular e colapso cardiovascular. A função sistólica é frequentemente hiperdinâmica e bem preservada inicialmente. Medicamentos inotrópicos e redução da pós-carga podem agravar a obstrução da via de saída e devem ser usados apenas no cenário de insuficiência cardíaca congestiva. As arritmias supraventriculares podem ser controladas com beta-bloqueadores. É necessária uma monitorização cuidadosa da ectopia ventricular antes do início da TRE e durante o tratamento (28).

7.2.1.2 Função respiratória

Bebês e crianças com doença de Pompe são vulneráveis ao agravamento da doença respiratória devido à fraqueza muscular, levando à hipoventilação e distúrbios respiratórios do sono. Isso é agravado pelo risco de aspiração e diminuição da reserva de doença cardíaca concomitante. A avaliação inicial por espirometria e a consideração de suporte respiratório não invasivo são garantidas em todas as crianças com um novo diagnóstico de DP (28).

7.2.1.3 Função muscular

Em doentes com DP de início infantil que recebem intervenção e, portanto, sobrevivem à infância, há uma alta prevalência de fraqueza envolvendo os músculos da orofaringe, o que pode levar a dificuldades de fala e deglutição. Por esse motivo, a avaliação da deglutição e da fala é fundamental no momento do diagnóstico e no acompanhamento periódico dos doentes para permitir a identificação precoce e o tratamento de quaisquer problemas.

7.2.2 Doença de Pompe de início tardio

7.2.2.1 Função Músculo-esquelética

Os doentes devem ser examinados por um cardiologista e pneumologista antes de iniciar um programa de exercícios e devem ser submetidos a avaliação médica, incluindo exames laboratoriais e revisão de medicamentos por um endocrinologista ou especialista em densidade óssea. Deve ser realizada uma avaliação de risco de queda seguida de uma avaliação formal para treino de equilíbrio e marcha segura para doentes com risco aumentado de osteoporose e quedas e devem ser recomendados equipamentos adaptativos, como bengala ou andarilho, para reduzir o risco de quedas (29).

Um fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional deve:

- Desenvolver um programa de exercícios que pode incluir um ou mais dos seguintes: caminhada, ciclismo, natação, hidroginástica, que siga as diretrizes para outras doenças musculares degenerativas;
- Evitar fraqueza por excesso de trabalho, fadiga excessiva, exercícios extenuantes e contrações excêntricas;
- Incorporar atividades funcionais quando possível;
- Ensinar o paciente a monitorizar a frequência cardíaca e a respiração em relação ao esforço;
- Integrar técnicas de conservação de energia e vantagens biomecânicas;
- Deve ser iniciado precocemente um regime preventivo de alongamento e realizado como parte da rotina diária para prevenir ou retardar o desenvolvimento de contraturas e deformidades musculares.

É importante existir uma gestão de contraturas usando dispositivos ortopédicos, posição sentada apropriada na cadeira de rodas e suportes de pé, a intervenção cirúrgica deve ser considerada para escoliose quando o ângulo de *Cobb* estiver entre 30° e 40° e devem ser recomendados suplementos de vitaminas e minerais, tais como vitamina D, cálcio e bifosfonatos, seguindo as orientações para outras doenças neuromusculares (29).

7.2.2.2 Função respiratória

É importante envolver um pneumologista experiente no tratamento de doentes com doenças neuromusculares. Os doentes devem estar vacinados, incluindo vacinação contra pneumococos e gripe, deve ser realizado o tratamento precoce e agressivo de infeções bacterianas e virais e as vias aéreas devem estar sem secreções. Os doentes devem ser educados para usar técnicas de tosse assistida e músculos inspiratórios. Devem ser tratados os distúrbios respiratórios do sono com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou ventilação não invasiva noturna de dois níveis (BiPAP). Na ausência de estudos do sono, considerar a ventilação BiPAP se a pressão de CO₂ arterial for ≥ 45 mmHg, a capacidade vital forçada em supino for $< 50\%$ do previsto, a força inspiratória negativa for < 60 cm H₂O ou a saturação de oxigênio cair para $< 88\%$ por 5 minutos contínuos durante o sono. É importante tratar condições concomitantes, como asma ou cardiomiopatia (28).

7.2.2.3 Função gastrointestinal

A função gastrointestinal é afetada nesta doença e, neste sentido, é importante obter uma avaliação videofluoroscópica da deglutição e avaliação do refluxo gastroesofágico para orientar a manutenção da alimentação por via oral ou por meio de um tubo de alimentação.

Deve fornecer-se uma nutrição adequada consistindo em dieta rica em proteínas (20–25%) com atenção às vitaminas e minerais e informar-se os doentes sobre o uso de produtos de saúde de nutrição clínica fundamentais quando existem problemas de deglutição.

7.2.2.4 Função celular

Estudos sugeriram que a DP e outras condições associadas ao comprometimento lisossomal também são caracterizadas por alterações na autofagia, stress oxidativo e outros processos celulares. O comprometimento da autofagia, que leva à acumulação de processos celulares direcionados à destruição, afeta a eficácia da TRE (30).

Com a hipótese de que o aumento resultante do stress oxidativo limita ainda mais os benefícios da TRE, investigadores em Itália usaram um murganho geneticamente alterado como modelo da DP e mediram o stress oxidativo nos músculos esqueléticos, coração e fígado. Os resultados mostraram níveis mais elevados de moléculas reativas de oxigénio e peroxidação lipídica dentro dos músculos desses camundongos, em comparação com animais controlo. As células de camundongos com DP tinham mitocôndrias anormais em comparação com camundongos de controlo. Também foram encontradas diferenças em relação à presença de marcadores de autofagia nas mitocôndrias, que os cientistas disseram serem compatíveis com a degradação menos eficiente das mitocôndrias nas células de camundongos com DP (30).

Já no modelo humano, quando comparado com as células de controlo, o stress oxidativo também estava aumentado em fibroblastos de doentes com diferentes tipos de doença de Pompe, incluindo DP de início infantil e DP de início tardio. Especificamente, as moléculas reativas e a peroxidação lipídica estavam menos aumentadas nos fibroblastos dos doentes com DP de início tardio em comparação com os doentes com DP de início infantil (30).

Para investigar se o aumento do stress oxidativo afetaria a correção da atividade GAA pela TRE, foi realizado um estudo em que foi administrada alglucosidase alfa em fibroblastos com DP e descobriram que mais stress oxidativo nas células levava a uma correção menos eficiente da atividade de GAA. Os mesmos investigadores descobriram que um indutor de stress químico, o arsenito de sódio, causou uma redução dependente da dose na atividade de GAA, além de prejudicar a quantidade de enzima terapêutica absorvida pelas células. Isso resultou numa maturação anormal de GAA (30).

O uso de antioxidantes reduziu o stress celular e, administrado em combinação com a enzima terapêutica, melhorou a correção da atividade GAA em comparação com a TRE isolada. O antioxidante de melhor desempenho foi a N-acetilcisteína (NAC), que também melhorou a entrega de TRE aos lisossomas visto que o NAC aumentou significativamente a

quantidade de M6P na membrana. Neste estudo, descobriu-se que, no modelo de murganho Pompe, os antioxidantes NAC e idebenona (derivado do coenzima Q10) aumentaram significativamente a eficiência da TRE no aumento da atividade de GAA nos tecidos. Os antioxidantes também levaram a uma tendência geral na diminuição do glicogênio nos tecidos, em oposição à TRE isolada (30).

8 Perspetivas Futuras

A TRE levou ao aumento da esperança de vida e à melhoria da qualidade de vida dos doentes com DP. No entanto, os resultados dos doentes em TRE variam devido a fatores como o *status* MIRC, o desenvolvimento de anticorpos IgG anti-rhGAA, a idade de início da TRE e a dose de TRE (31). A TRE apresenta inúmeras desvantagens que podem limitar a sua utilização, incluindo os tempos de semi-vida das enzimas serem relativamente curtos devido à depuração rápida, apenas parte das enzimas chegarem às células afetadas, a necessidade de infusões frequentes, os elevados custos de tratamentos e a imunogenicidade, que pode reduzir ainda mais a eficácia (32). De forma a ultrapassar estes desafios têm vindo a ser investigadas algumas estratégias.

8.1 Terapia Genética

A terapia genética é uma alternativa estratégica promissora para várias DLS, incluindo a DP, em que já existem estudos pré-clínicos em DP de início infantil. Este é um passo necessário na pesquisa para estabelecer segurança e eficácia em animais antes de prosseguir com testes em humanos. A progressão mais rápida e grave da doença em doentes infantis permite que os investigadores avaliem melhor a eficiência do tratamento, em oposição à versão tardia da doença que se desenvolve mais lentamente. Quando os ensaios clínicos em humanos começarem a mostrar sinais promissores, a esperança seria expandir a indicação da terapia genética para incluir também os doentes com DP de início tardio (21).

Tal como a eficácia da TRE pode variar de pessoa para pessoa, com base na idade, gravidade da doença e necessidades médicas adicionais, também a eficácia da terapia genética estará dependente dessas variáveis e estas terão de ser tidas em conta nos ensaios clínicos. Por exemplo, a terapia genética pode ser menos eficaz se a doença progrediu ao longo do tempo e causou danos irreversíveis (21).

Na terapia genética, as células autólogas são projetadas para sobreexpressar as enzimas lisossomais, neste caso concreto GAA, com o objetivo de uma exposição mais consistente e prolongada à enzima, tratamentos menos frequentes e possivelmente indução de tolerância imunológica (ITI) (32).

Os sistemas de transferência de genes predominantemente investigados em ambientes pré-clínicos e clínicos são vetores baseados em vírus projetados para serem utilizados em terapias genéticas *in vivo* e *ex vivo*, que no caso da doença de Pompe, é principalmente centrado em vetores para aplicações *in vivo* Adenovirus-associado (AAV) e vetores para terapia génica de células-tronco hematopoiéticas *ex vivo* lentivirais (LV) (33).

Foram estudadas células T CD4+ condicionadas por rapamicina (T-Rapa) vetorizados por LV para atuar como “microfarmácias” – veículos celulares que podem enxertar e secretar enzimas no plasma para o tratamento de uma variedade de DLS. Os vetores LV apresentam perfis de segurança favoráveis e possuem excelentes tropismos para muitos tipos celulares diferentes. A integração genómica de transgenes provirais, introduzida usando LVs, garante a subsistência a longo prazo em todas as células-filhas e está associada à expressão genética sustentada. O condicionamento com rapamicina reprograma o estado metabólico das células T para o que é favorável ao nível da função a longo prazo, incluindo um enriquecimento nas células de memória. As “microfarmácias” T-Rapa podem ser usadas para fornecer uma fonte contínua de enzima em comparação com a TRE (32).

8.2 Indução de tolerância imunológica

Para diminuir o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para rhGAA, vários agentes que podem potencialmente mitigar a resposta imune à TRE (por exemplo, promover tolerância imunológica) estão sob investigação.

Dados de imunogenicidade de ensaios clínicos e de literatura publicada em doentes MIRC-negativo com doença na forma infantil sugerem que a administração do regime de ITI a doentes naíve à alglucosidase alfa pode ser eficaz na prevenção ou redução do desenvolvimento de títulos de anticorpos elevados contra a alglucosidase alfa. Dados de um pequeno número de doentes com título de anticorpos elevados, com ou sem atividade inibitória, mostraram efeito limitado do tratamento com ITI. Foram observadas respostas melhores ao tratamento em doentes mais jovens com doença menos avançada que receberam ITI profilática antes do desenvolvimento de títulos de anticorpos elevados, o que sugere que o início precoce da ITI pode conduzir a melhores resultados clínicos (23,31).

Os protocolos imunomoduladores podem envolver uma combinação de rituximab, metotrexato e suporte com gamaglobulinas durante o período de imunocomprometimento induzido (24,28). Devido aos efeitos progressivos da doença nos músculos respiratórios, os doentes de Pompe estão sujeitos a infeções respiratórias. É recomendada vigilância a doentes com doença de Pompe tratados com agentes imunossupressores, uma vez que têm maior risco de desenvolver infeções graves (23).

Atualmente, a ITI é uma terapia experimental usada no contexto de ensaios clínicos e existem estudos a decorrer sobre a sua utilização. Embora a ITI atualmente não seja considerada parte do tratamento clínico padrão da DP de início infantil, há fortes evidências de que ignorar a contribuição do *status* MIRC pode levar ao fracasso da terapia com TRE. Portanto, antes do início da TRE, é importante determinar o *status* MIRC e integrar um ensaio clínico de ITI deve fazer parte do plano de tratamento (24,28,31).

8.3 Terapia farmacológica com chaperonas

Outra abordagem inovadora para aumentar a biodisponibilidade e melhorar a farmacocinética e farmacodinâmica de rhGAA é o uso de chaperonas farmacológicas para estabilizar e aumentar a atividade enzimática de GAA. Estas chaperonas auxiliam uma proteína a recuperar a sua conformação correta., neste caso concreto auxiliam a proteína GAA a ter a conformação adequada, o que permite que ela retenha a sua atividade catalítica e evite a degradação prematura no retículo endoplasmático. Essa capacidade de induzir ou estabilizar a conformação correta da proteína permite aumentar a atividade enzimática celular. Um pré-requisito importante para esta estratégia é, no entanto, a expressão de uma enzima mutada que retém algum grau de atividade catalítica. Comparada à TRE, a terapia com chaperonas oferece as vantagens do uso de compostos de baixo peso molecular, que apresentam melhor biodisponibilidade, possibilidade de passagem da barreira hematoencefálica e administração oral. Esses adjuvantes podem ser administrados em conjunto com a TRE convencional, ou no contexto de um novo rhGAA com níveis mais altos de M6P (33–35).

As primeiras pequenas moléculas descritas como PC para GAA foram a desoxinojirimicina (DNJ) e os seus derivados. Apesar da sua potência inibitória ditar uma estreita janela terapêutica, um desses iminoaçúcares, o *N*-butil-DNJ (NB-DNJ), foi recentemente submetido para aprovação à FDA para a sua coadministração com a enzima recombinante avalglucosidase alfa. O ambroxol também é uma chaperona promissora para GAA, especialmente em combinação com DNJ ou NB-DNJ. Uma nova série encorajadora é constituída por alguns aminoácidos acetilados identificados recentemente como chaperonas não inibitórias da GAA. Em particular, foi comprovado que a *N*-acetilcisteína aumenta a atividade residual de GAA e apresenta um efeito sinérgico quando associada à TRE (34,35).

A fim de prosseguir o desenvolvimento da terapia de PC contra a DP, a descoberta de novas moléculas pequenas desprovidas de qualquer inibição para GAA ainda é um desafio. No entanto, os resultados obtidos na última década, com novas chaperonas sem iminoaçúcares indicam que esse desafio pode ser superado. Avanços significativos também podem ser esperados na luta contra a DP graças à combinação de TRE e PC (34).

8.4 Suplementação com L-alanina

Sabendo-se o comprometimento muscular causado pela DP, várias abordagens terapêuticas têm vindo a ser tentadas no intuito de diminuir a degradação muscular. A suplementação oral com L-alanina foi uma dessas abordagens (36).

O caso é de uma menina de 9 anos com DP de início infantil tratada com TRE desde 1 ano de idade (idade em que foi diagnosticada a doença). Durante o estudo, foi solicitado que a paciente não alterasse os hábitos alimentares ou o padrão de exercício físico. A L-alanina foi administrada em forma de pó, misturada com uma bebida ou alimento cremoso (principalmente leite ou iogurte), a partir dos 8 anos e 6 meses, com dose inicial de 0,5 g/kg/dia três vezes ao dia para um total de 15 g/ dia. A dosagem foi mantida inalterada por 6 meses no total (T1), depois aumentada para 0,6 g/kg/dia (total de 18 g/dia) por outros 3 meses (T2, 9 meses após o início da L-alanina). As avaliações ocorreram na linha de base (T0), aos 6 (T1) e 9 meses (T2) (36).

Antes da L-alanina, a paciente demonstrou um IMC normal com baixa massa gorda e elevado gasto energético em repouso, refletindo a potencial incapacidade do paciente de acumular energia e o aumento da quebra de proteínas devido à predominância de processos catabólicos comparativamente a anabólicos. Ao longo do período de estudo, observou-se uma mudança positiva na composição corporal com o aumento dos valores percentuais de massa gorda e redução do gasto energético em repouso. Embora o índice de massa corporal tenha permanecido substancialmente inalterado, a redução significativa do gasto energético em repouso pode refletir a melhora na composição corporal e no balanço energético com a implementação de vias anabólicas (36).

Ainda faltam evidências sobre a tradução da melhora da composição corporal em resultados funcionais e o papel da suplementação de L-alanina na recuperação clínica. No entanto, este estudo sugere que a L-alanina pode melhorar a composição corporal e melhorar o metabolismo de repouso em doentes com DP, mesmo em TRE, portanto, deve ser implementado em protocolos de tratamento. Será aconselhável a realização de estudos num maior número de doentes e em períodos de tempo mais longos para confirmar e garantir os resultados e fixar a dosagem ideal a ser administrada (36).

8.5 Combinação com β 2 agonistas

O uso de agentes farmacológicos tem surgido como uma potencial estratégia para melhorar a eficácia da TRE na DP. A combinação de rhGAA com, por exemplo, clenbuterol ou albuterol aumentou a expressão do recetor M6P, melhorou a função muscular e reduziu a

acumulação de glicogénio no músculo e no cérebro quando a enzima é fornecida por TRE. Um ensaio clínico de fase I/II para a avaliação da combinação de albuterol e rhGAA mostrou um aumento da expressão do recetor M6P em biópsias musculares e aumento da função motora. Um segundo ensaio clínico sobre os efeitos do clenbuterol na eficácia da TRE mostrou aumento da função motora e correção de biomarcadores moleculares da doença no músculo. Ambos os ensaios de fase inicial, realizados em doentes com DP de início tardio, mostraram sinais de eficácia em combinação com TRE, apenas com leves efeitos secundários. Serão necessários mais ensaios para demonstrar claramente a vantagem da abordagem em comparação com a TRE isolada (37).

9 Doença de Pompe e COVID-19

A doença por coronavírus (COVID-19) é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2 que levou a uma pandemia global em 2020 e nos anos seguintes (38). A 2 de junho de 2022, tinham sido registados 530 milhões de casos globais de COVID-19, resultando em 6,29 milhões de mortes (39). A maioria dos casos graves ocorreu em idosos ou indivíduos com doenças pré-existentes, necessitando de permanência prolongada em unidade de terapia intensiva e ventilação mecânica. Mais recentemente, a maioria dos casos graves ocorreu em indivíduos que não foram vacinados para COVID-19 (38).

Os sintomas são variáveis e podem ir de leves a graves. As taxas de hospitalização são muito altas para indivíduos com doenças pré-existentes, imunocomprometidos e não vacinados para a COVID-19. Devido ao impacto frequente da COVID-19 no sistema respiratório, indivíduos com doenças respiratórias e cardiovasculares pré-existentes apresentam frequentemente sintomas mais graves. O efeito da COVID-19 em doentes com distúrbios neuromusculares é preocupante, mas permanece amplamente desconhecido (38). Como medidas de prevenção foi recomendada a vacinação, o distanciamento social, confinamento no domicílio e apenas deslocações a locais públicos (farmácia, supermercado, hospital) quando estritamente necessário devendo manter a distância de outras pessoas de pelo menos 1 metro, utilizar máscara cirúrgica ou de proteção superior e higienizar frequentemente as mãos (lavagem ou desinfeção com solução alcoólica) (40). Todos os doentes com doenças neuromusculares foram considerados de risco elevado de infeção grave no contexto da COVID-19.

Foi publicado um estudo onde foram analisados quatro doentes com DP de início tardio que contraíram COVID-19. Todos os doentes eram homens caucasianos com idade variando de 37 a 71 anos. Todos os doentes estavam com ventilação não invasiva noturna por insuficiência diafragmática, com CVF ereta que variava entre 47% e 86%. Os sintomas da infeção por COVID-19 incluíram febre, fadiga, mialgia, diarreia, tosse, congestão nasal,

anosmia, perda de apetite, calafrios e dispneia em repouso e esforço. Apenas um paciente apresentou hipóxia. Os sintomas da infecção por COVID-19 duraram entre 6 a 16 dias. Todos os doentes confirmaram a infecção por SARS-CoV-2 através de teste de PCR. Esses doentes foram acompanhados 1 a 3 meses e apenas um paciente relatou fraqueza e fadiga persistentes após a COVID-19. Dois doentes foram tratados com altas doses de corticosteróides e um foi tratado com anticorpos monoclonais COVID-19. Os outros dois doentes receberam apenas tratamentos sintomáticos com paracetamol. Não foi observada nenhuma alteração na CVF após a infecção por COVID-19 nos 3 doentes com dados de função pulmonar pré e pós-COVID disponíveis. Todos os quatro doentes tinham DP pré-existente e envolvimento pulmonar e estavam na categoria de maior probabilidade de complicações da infecção por COVID-19. No entanto, eles tiveram apenas manifestações leves ou moderadas e não tiveram complicações pulmonares adicionais, hospitalização ou agravamento significativo das suas doenças neurológicas. É possível que a administração precoce de corticosteróides e o tratamento com anticorpos monoclonais tenham evitado o agravamento dos sintomas e da doença nos doentes 1 e 4, mas isso é especulativo. Ao contrário da primeira vaga de infecções por COVID-19 que ocorreu na costa leste dos Estados Unidos, com uma variante do vírus que era supostamente mais virulenta e que ocorreu num momento de compreensão rudimentar da gestão da infecção por COVID-19, as infecções na Califórnia ocorreram no final do ano, num momento de melhor compreensão do processo da doença e foram associadas a menor morbidade e mortalidade. Isso pode ter desempenhado um papel importante no curso aparentemente benigno destes doentes (38).

Os quatro casos descritos demonstram que em alguns doentes com doenças neuromusculares pode ocorrer um curso benigno e que podem não apresentar nenhum sintoma persistente pós-COVID. No entanto, devido à natureza variável do vírus e ao surgimento contínuo de novas variantes que podem ser mais virulentas, os indivíduos com DP de início tardio continuam a ser considerados de alto risco e devem receber vacinação contra a COVID-19 e tomar precauções para evitar a exposição à infecção (38,41).

Durante a primeira fase da pandemia, principalmente em março e abril de 2020, o risco de COVID-19 nosocomial foi considerado alto devido à falta de máscaras disponíveis para os doentes, médicos e enfermeiros e às deslocações ao hospital para TRE a cada 2 semanas. Além disso, no contexto da crise sanitária, a hospitalização teve que ser reservada para emergências e para administração de tratamentos que não podiam ser adiados (42). Os doentes com DP estiveram sujeitos a decisões sobre interromper o tratamento devido a preocupações de segurança relacionadas ao COVID-19. A interrupção do tratamento pode levar a vários perigos. Segundo estudos feitos na Suíça, onde, devido a questões de segurança, sete pessoas com DP de início tardio tiveram de interromper o seu tratamento

com TRE por períodos de tempo variados (variando de três meses a quase cinco meses). Para esses indivíduos, a interrupção do tratamento levou à diminuição da função pulmonar e da função física. Quando a TRE recomeçou, alguns recuperaram para níveis funcionais próximos dos que tinham estavam antes de interromper o tratamento. Esses dados sugeriram que a interrupção a longo prazo da TRE pode levar a uma deterioração significativa dos parâmetros clínicos e da qualidade de vida (41).

Na Alemanha, foram analisados 12 doentes com DP de início tardio, cujo tratamento com TRE foi interrompido entre meados de março a meados de abril em 2020 devido à COVID-19. A interrupção do tratamento com TRE levou a um pior funcionamento pulmonar e físico. Sete dos 12 doentes relataram um total de 14 efeitos adversos relacionados com a interrupção do tratamento. Dois desses eventos foram graves, e os mais comuns foram redução da função muscular e dificuldade respiratória. Esta descoberta levou à conclusão de que a interrupção da TRE, quando necessária, deve ser o mais curta possível (41,43).

Em França, a *French Neuromuscular Network* decidiu continuar a TRE em casa quando possível. Para outros doentes, a maioria dos centros levantou a hipótese de que não haveria agravamento da DP dos doentes em caso de suspensão temporária da TRE, e muitos centros consideraram que a relação risco-benefício era favorável à descontinuação da TRE. Quando possível, foi oferecido seguimento telefónico semanal para avaliar a condição clínica desses doentes, e os doentes foram incentivados a permanecer fisicamente ativos em casa, praticando exercícios de auto-reabilitação. Também foi tomada a decisão de retomar a TRE assim que possível ou mais cedo se o paciente piorasse e, neste caso, reavaliar os doentes durante o retorno e após 3 meses. Foi realizado um estudo em 31 doentes que suspenderam a TRE durante aproximadamente 2 meses. Neste estudo observou-se uma diminuição das funções respiratória e motora, avaliadas respetivamente pela CVF na posição sentada e pelo teste de caminhada de 6 minutos, sem restabelecimento 3 meses após o reinício do TRE. O reinício do TRE foi capaz de interromper o agravamento para a maioria dos parâmetros, mas as pressões inspiratórias e expiratórias máximas e o tempo para caminhar 10 metros mantiveram uma tendência de agravamento mesmo após o reinício do TRE, mostrando que os doentes pioram mais rapidamente após interrupção da TRE do que melhoram após a sua reintrodução. Este estudo mostra que a interrupção da TRE, mesmo que por poucos meses, agrava a função motora e respiratória dos doentes com DP (42).

No caso de crianças com DP de início infantil clássica devem ser minimizadas as interrupções do tratamento porque se coloca o doente em situação de risco de vida (41).

Em vários países já existem sistemas para facilitar o acesso seguro a tratamentos de doentes com DP. Por exemplo, em muitos hospitais, as áreas onde os doentes com COVID-

19 são tratados são separadas de outros locais, para que os doentes não infetados com COVID-19 possam receber tratamento com um risco comparativamente baixo de exposição ao vírus. Outra maneira possível de tornar os tratamentos para a DP mais acessíveis com segurança é expandir o uso de infusão domiciliária – onde um medicamento é administrado em casa, e não no hospital. Este procedimento é apenas para pessoas que já têm um plano estabelecido de tratamento com TRE e a sua disponibilidade difere muito com base na localização geográfica. Por exemplo, as infusões domiciliárias têm sido uma prática padrão no Reino Unido e na Holanda. Outros países, como Itália e Espanha, aprovaram medidas de emergência que permitem a infusão domiciliária durante a pandemia. Em muitos outros países europeus, a infusão domiciliária não está disponível ou não é permitida (41). Em Portugal, a infusão domiciliária não está disponível e a decisão de adiar o tratamento foi baseada na incidência regional de COVID-19 e na relação risco-benefício da interrupção da terapêutica para o doente (caso a caso).

A fim de se perceber o impacto da COVID-19 nos doentes com DP, no Centro de Doenças Lisossomais e Metabólicas da *Erasmus University Medical Center* (situado em Roterdão, na Holanda), onde são seguidos 169 doentes com DP, foram realizadas entrevistas sobre o curso da infeção, tais como: sintomas, internamento, uso de medicação adicional, ajustes ou necessidade de suporte invasivo para ventilação e outras intervenções médicas. Em novembro de 2021, quinze doentes com doença de Pompe tiveram uma infeção por SARS-CoV-2 (8,9% da coorte). Dez dos 15 doentes tinham leves sintomas de DP, o que significa que nenhum desses doentes usava ventiladores ou auxiliares de caminhada. Cinco doentes apresentavam sintomas moderados a graves, o que significa que eram doentes infantis clássicos a responder à TRE ou doentes que usavam ventilador ou algum auxiliar de marcha. Embora os doentes sejam considerados de médio a alto risco para COVID-19 grave, estes geralmente apresentaram sintomas leves da infeção e nenhum precisou ser internado em um hospital. Além disso, ao contrário do que se esperava, nenhum paciente apresentou declínio duradouro na função muscular devido à doença ou ingestão concomitante de nutrientes abaixo do ideal (44).

10 Conclusão

A Doença de Pompe é uma doença genética rara e potencialmente fatal quando não controlada. É causada pela atividade deficiente da alfa-glucosidase ácida, enzima responsável pela quebra do glicogénio em glicose. Os sinais e sintomas da doença são predominantemente neuromusculares e respiratórios, mas são inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico da doença. Ainda assim, é muito importante ser diagnosticada o mais cedo possível, uma vez que isso melhorará o prognóstico da doença.

Atualmente, a terapêutica de reposição enzimática com alglucosidase alfa (Myozyme®) é o tratamento padrão, a rhGAA é administrada por infusão intravenosa num regime de dosagem de 20 mg / kg de peso corporal, administrado a cada 2 semanas. No caso dos doentes com Doença de Pompe de início tardio, também já foi aprovado, no mesmo regime terapêutico, a avalglucosidase alfa-ngpt (Nexvazyme®).

Estratégias que reforcem a função muscular, respiratória, cardíaca, assim como a toma de antioxidantes podem ser bons aliados na minimização da progressão da doença, concomitantemente com a terapêutica de reposição enzimática.

Várias abordagens têm sido alvo de ensaios clínicos: a terapia genética, tendo como finalidade uma exposição mais consistente e prolongada à enzima e tratamentos menos frequentes; a indução de tolerância imunológica, para neutralizar o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para rhGAA; a introdução de chaperonas para aumentar a biodisponibilidade e melhorar a farmacocinética e farmacodinâmica de rhGAA; a suplementação com L-alanina para diminuir a degradação muscular; a combinação com agonistas β_2 para aumentar a expressão do receptor M6P, melhorar a função muscular e reduzir a acumulação de glicogénio no músculo. O facto de ser uma doença rara faz com que os ensaios clínicos tenham sempre poucas pessoas e, por isso, torna-se mais demorada a procura de novas alternativas terapêuticas, contudo há essa necessidade para ultrapassar as desvantagens da TRE.

A pandemia da COVID-19 teve impacto no planeamento de tratamentos dos doentes, visto que muitos tratamentos foram adiados devido ao risco de exposição à infeção por SARS-CoV-2. Este adiamento levou ao agravamento dos sintomas e, com isto, concluiu-se que se deve manter a periodicidade inicialmente estabelecida. Alguns países possibilitaram a infusão domiciliária, o que foi uma mais-valia, pois possibilitaram que os doentes recebessem a sua terapêutica no domicílio, sem interrupções. Em Portugal, a infusão domiciliária não está disponível.

Referências bibliográficas

1. National Organization for Rare Disorders. Pompe's Disease [Internet]. [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/pompe-disease/>
2. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarrino S, Zizzo C, Francofonte D, et al. Pompe disease : pathogenesis , molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:15856–74.
3. Dornelles. AD, Junges APP, Pereira TV, Krug BC, Gonçalves CBT, Llerena JC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease. *J Clin Med*. 2021;10:1–19.
4. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid α -Glucosidase Deficiency (Glycogenosis Type II , Pompe Disease). *Curr Mol Med*. 2002;2:145–66.
5. Sanofi Genzyme (Sanofi-aventis SA). Raras e Especiais [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 18]. Available from: https://www.raraseespeciais.pt/pt-pt/doenca_de_pompe/homepage
6. Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case L, Crowley JF, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. 2006;8(267–288).
7. Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga. Doença de Pompe - Informação ao doente. 2019.
8. Teles EL, Oliveira A, Pereira C, Martins E, Duarte H, Rodrigues J, et al. Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga - Relatório de atividades 2018. 2020.
9. Pompe Variant Database [Internet]. [cited 2022 Jan 5]. Available from: https://www.pompevariantdatabase.nl/pompe_mutations_list.php?orderby=aMut_ID1
10. Faria DOS De, Stijn LM, Hoogeveen M. Update of the Pompe variant database for the prediction of clinical phenotypes: novel disease-associated variants, common sequence variants, and results from newborn screening. 2020;
11. Niño MY, Ploeg AT Van Der, Beek NAME Van Der, Kroos M. Extension of the Pompe mutation database by linking disease - associated variants to clinical severity. 2019;40:1954–67.
12. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Pompe 2021 [Internet]. [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://www.spmi.pt/pompe-2021/>
13. Molaes-Vila A, Corbalán-Rivas A, Carnero-Gregorio M, González-Cespón JL, Rodríguez-Cerdeira C. Biomarkers in Glycogen Storage Diseases : An Update. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1–31).

14. Brito-Avô L, Alves JD, Costa JM, Valverde A, Santos L, Araújo F, et al. Recomendações para o Diagnóstico da Forma Tardia da Doença de Pompe. *Rev Científica da Ordem dos Médicos*. 2014;4(525–529).
15. Visser M de. Late-onset myopathies : clinical features and diagnosis. *Acta Myol*. 2020;XXXIX:235–44.
16. Dupé C, Lefeuvre C, Solé G, Behin A, Pottier C. Macroglossia: A potentially severe complication of late-onset Pompe disease. *Eur J Neurol [Internet]*. 2022;29:2121–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35302691/>
17. Al-Hashel J, Ismail I. Late-Onset Pompe Disease Presenting with Isolated Tongue Involvement. *Case Rep Neurol*. 2022;14:98–103.
18. Davison JE. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. 2020;24:3–8.
19. Froissart R, Maire I. Orphanet [Internet]. 2007. [cited 2022 Jan 18]. Available from: https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=365
20. Essawi M, Elbagoury N, Ashaat E, Eldin WS, Fateen E. Molecular study of Pompe disease in Egyptian infants. *Egypt J Med Hum Genet [Internet]*. 2021;22:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43042-021-00203-7>
21. American Society of Gene & Cell Therapy. Doença de Pompe [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 11]. Available from: <https://patienteducation.asgct.org/disease-treatments/pompe-disease>
22. AMDA - Acid Maltase Deficiency Association [Internet]. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://amda-pompe.org/what-is-amda/>
23. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Myozyme 50mg.
24. Gragnaniello V, Deodato F, Gasperini S, Donati MA, Canessa C, Fecarotta S, et al. Immune responses to alglucosidase in infantile Pompe disease : recommendations from an Italian pediatric expert panel. *Ital J Pediatr [Internet]*. 2022;48:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01219-4>
25. Xu S, Raben N, Khanna R, Xu S, Lun Y, Frascella M, et al. Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease. 2019;4:1–20.
26. Sanofi. FDA aprova Nexviazyme® (avalglucosidase alfa-ngpt), uma nova e importante opção de tratamento para a doença de Pompe de início tardio. 2021.
27. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*

- [Internet]. 2021;20:1012–26. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(21\)00241-6/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(21)00241-6/fulltext#)
28. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, Sarnat HB, Myers K, et al. Pompe Disease : Diagnosis and Management . Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can J Neurillogical Sci Inc.* 2016;43:472–85.
 29. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus Treatment Recommendations fot Late-onset Pompe Disease. *Natl Inst Heal.* 2012;45:1–29.
 30. Tarallo A, Damiano C, Strollo S, Minopoli N, Indrieri A, Polishchuk E, et al. Correction of oxidative stress enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease. *EMBO Mol Med.* 2021;13:1–21.
 31. Li C, Desai AK, Gupta P, Dempsey K, Hopkin RJ, Ficicioglu C, et al. Transforming the clinical outcome in CRIM-negative infantile Pompe disease identified via Newborn Screening: The benefits of early treatment with enzyme replacement therapy and immune tolerance induction. *Genet Med.* 2021;23:845–55.
 32. Nagree MS, Felizardo TC, Faber ML, Rybova J, Foley SR, Fuller M, et al. Autologous, lentivirus-modified, T-rapa cell “micropharmacies” for lysosomal storage disorders. *EMBO Molecular Medicine.* 2022.
 33. Unnisa Z, Yoon JK, Schindler JW, Mason C, Til NP Van. Gene Therapy Developments for Pompe Disease. *Biomedicines.* 2022;10:1–26.
 34. Borie-guichot M, Tran ML, Yves G, Ballereau S. Pharmacological Chaperone Therapy for Pompe Disease. *Molecules.* 2021;26:1–17.
 35. Kato A, Nakagome I, Kanekiyo U, Lu T-T, Li Y-X, Yoshimura K. 5- C-Branched Deoxynojirimycin: Strategy for Designing a 1-Deoxynojirimycin-Based Pharmacological Chaperone with a Nanomolar Affinity for Pompe Disease. *J Med Chem* [Internet]. 2022;65:2329–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35072486/>
 36. Rovelli V, Zuvadelli J, Piotto M, Scopari A, Dionigi AR, Ercoli V, et al. L- alanine supplementation in Pompe disease (IOPD): a potential therapeutic implementation for patients on ERT? A case report [Internet]. Vol. 48, *Italian Journal of Pediatrics.* BioMed Central; 2022. p. 1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01249-y>
 37. Ronzitti G, Collaud F, Laforet P, Mingozzi F. Progress and challenges of gene therapy for Pompe disease. 2019;7:1–15.
 38. Avelar J, Wencel M, Anastasia BS, Mozaffar T. COVID-19 infection in patients with late-

- onset Pompe disease. *Muscle & Nerve Wiley*. 2021;65:334–6.
39. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E. Coronavirus (COVID-19) Cases [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 2]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-cases>
 40. Conceição I, Campos CF de, Santos MO, Carvalho M de. Orientações Clínicas para a Abordagem de Doentes Neuromusculares Durante a Pandemia COVID-19. *Sinapse*. 2020;20.
 41. Damian M. Experts Warn Against Interrupting Pompe Treatment During Pandemic. *pompediseasesnews*. 2021.
 42. Tard C, Salort- E, Michaud M, Spinazzi M, Pakleza AN, Durr H, et al. Motor and respiratory decline in patients with late onset Pompe disease after cessation of enzyme replacement therapy during COVID- - 19 pandemic. *Eur J Neurol Neurol*. 2021;00:1–6.
 43. Wenninger S, Gutschmidt K, Wirner C, Einvag K, Montagnese F, Schoser B. The impact of interrupting enzyme replacement therapy in late - onset Pompe disease. *J Neurol* [Internet]. 2021;268:2943–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10475-z>
 44. Ismailova G, Mackenbach MJ, Hout JMP Van Den, Ploeg AT Van Der, Brusse E. Mild disease course of SARS - CoV - 2 infections and mild side effects of vaccination in Pompe disease : a cohort description. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022;17:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02268-y>