

# Tratamento da Doença de Pompe - deficiência da alfa-glicosidase ácida

*Pompe Disease treatment - acid alpha-glucosidase deficiency*

**Micaela Inês KUHN<sup>1</sup>, Victor BORGES<sup>2</sup>, Patricia Martins BOCK<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Centro Universitário Metodista do IPA. Rua Joaquim Pedro Salgado, número 80. Porto Alegre, RS, Brasil;

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Sarmento Leite, 500. Porto Alegre, RS, Brasil.

Email: patriciabock74@gmail.com

## ABSTRACT

The aim of this paper is to describe the pathogenesis and treatment of Pompe disease. A bibliographic review was performed by searching scientific papers published between 2004 and 2014. Patients with deficiency in the enzyme acid alpha-glucosidase, develop Pompe disease, which results in an accumulation of glycogen within (inside) lysosome, causing damage and organ dysfunction in muscle tissue, with difficulty in breathing, locomotion, speech and hearing. The enzyme replacement therapy is the specific alternative to treatment for Pompe, significantly improving cardiac function and mortality reduction. However, the need for injection of large doses of enzyme, and loss of 80% of the enzyme due to high hepatic metabolism and the treatment cost hamper their use. The dose which showed the best results was 20 mg/kg of the enzyme once every two weeks. However, despite the high cost of treatment, the benefits of decreased symptoms in patients are important, such as the improvement in performing activities of daily living, increased muscle strength, reduced fatigue and improves pulmonary function. There are also alternative treatments, but are still under study. Among the treatments, the one with a better prognosis is replacement with recombinant human enzyme. The enzyme replacement therapy many patients brought survival due to decreased cardiac hypertrophy and improvement in motor symptoms

**Key Words:** glycogen storage disease type II, metabolism, inborn errors, glycogen

## RESUMO

Este trabalho tem como objetivos descrever a patogênese e o tratamento da doença de Pompe. Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica mediante busca de artigos científicos publicados entre 2004 e 2014. Portadores de deficiência na enzima alfa ácido glicosidase, desenvolvem a doença de Pompe, que resulta em um acúmulo de glicogênio dentro do lisossomo, originando danos e disfunções orgânicas no tecido muscular, ocasionando dificuldades na respiração, locomoção, fala e audição. A terapia de reposição enzimática é a alternativa de tratamento específica para Pompe, melhorando significativamente a função cardíaca e reduzindo a mortalidade. Contudo, a necessidade de injeção de altas doses da enzima, a perda de 80% da enzima por conta do metabolismo hepático e o alto custo do tratamento dificultam o seu uso. A dose que mostrou melhores resultados foi de 20 mg/kg da enzima a cada duas semanas. Todavia, apesar do alto custo do tratamento, os benefícios de diminuição de sintomas dos pacientes são importantes, como melhora na realização de atividades da vida diária, aumento da força muscular, redução da fadiga e incrementos na função pulmonar. Existem ainda, tratamentos alternativos, mas que ainda estão em fase de estudos. Dentre os tratamentos, aquele que possui um melhor prognóstico é a reposição com a enzima humana recombinante. A terapia de reposição enzimática trouxe sobrevida a diversos pacientes devido à diminuição da hipertrofia cardíaca e melhora nos sintomas motores.

**Palavras Chave:** doença de depósito de glicogênio tipo II, erros inatos do metabolismo, glicogênio

## INTRODUÇÃO

Portadores da deficiência na enzima ácido alfa-glicosidase (GAA) desenvolvem uma doença conhecida como doença de Pompe, denominada em homenagem a seu primeiro pesquisador, JC Pompe. É também chamada de doença de armazenamento de glicogênio do tipo II ou deficiência de maltase ácida lisossomal. Sua origem é autossômica recessiva, e pode apresentar grandes variabilidades fenotípicas, além de atingir diversos órgãos. É um erro inato do metabolismo que pode apresentar duas variantes clínicas principais, a forma infantil e a forma de início tardio (1).

Esta doença acomete uma criança a cada 40.000 nascimentos, e pode ter início precoce ou tardio, mas a frequência de todas as formas é considerada semelhante (2). Assim como outras doenças lisossomais, como Fabry, a doença de Pompe pode ter uma incidência maior do que a relatada classicamente, devido a dificuldades de diagnóstico, principalmente das formas tardias (3). O diagnóstico preciso da forma tardia pode levar até 12 anos, uma vez que a doença é rara, apresenta um largo espectro clínico, compartilha sinais e sintomas com diversas outras doenças, e não possui manifestações específicas. Para um diagnóstico mais precoce, tanto da forma infantil quanto tardia da doença, é importante que seja analisado o histórico clínico acuradamente, incluindo a realização de exames neurológicos, eletromiograma, e exames laboratoriais de marcadores de lesão muscular esquelética e cardíaca, como creatina cinase, lactato desidrogenase e aminotransferases. Quando estes exames indicam alterações compatíveis com a doença de Pompe, deve ser feita a medida da atividade enzimática em amostras de sangue (4).

Se a amostra de sangue indicar alterações, o diagnóstico confirmatório é feito por meio da medida da atividade da GAA tecidual, utilizando um substrato artificial denominado 4-metilumeliferil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo, que é suficientemente específico e sensível para detectar uma atividade residual enzimática de 1 a 2%. Se a atividade de GAA estiver acima de 40% do valor de indivíduos sabidamente sem a doença, ela é considerada normal. A amostra tecidual com mais alta atividade da enzima, e, portanto, melhor para o diagnóstico, é composta de fibroblastos da pele cultivados, mas também pode ser utilizado músculo, ambos os tecidos obtidos por biópsia (5). Adicionalmente, pode ser realizada a análise do tipo de mutação presente (6).

Na doença de Pompe as mutações no gene que codifica a enzima GAA podem levar a falta ou redução de atividade da mesma, resultando em acúmulo

de glicogênio dentro do lisossoma, o que origina danos nas células e disfunções orgânicas. Como consequência, os indivíduos afetados pela doença de Pompe não são capazes de degradar o glicogênio que está armazenado no lisossoma, levando ao acúmulo em vacúolos de armazenamento. Morfologicamente, isto produz um aumento no tamanho e no número de lisossomas na célula. O acúmulo de glicogênio dentro dos lisossomas pode ocorrer especialmente em células de tecido muscular, levando à destruição celular e ao comprometimento da função das fibras musculares (7).

O excesso de glicogênio nos tecidos ocasiona dificuldades na respiração, locomoção, fala e audição. Por se tratar de um erro inato do metabolismo, a rapidez no início do tratamento pode trazer resultados satisfatórios e melhorar a qualidade de vida do paciente (8). A alternativa de tratamento específica para esta doença é a reposição enzimática da GAA, desta forma, este trabalho objetiva descrever a patogênese da doença, bem como esta estratégia de tratamento para pacientes portadores da doença de Pompe.

## MÉTODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica mediante busca de artigos científicos publicados entre 2004 e 2014. A consulta foi efetuada em bancos de dados de artigos científicos como Science Direct, Scielo e Pubmed, buscando por meio das seguintes palavras, isoladamente ou relacionadas entre si: doença de depósito de glicogênio tipo II, erros inatos do metabolismo, glicogênio, terapia de reposição enzimática, doença de Pompe, e seus respectivos em inglês. A busca de dados foi limitada nas línguas inglesa e portuguesa e os artigos analisados foram selecionados por apresentarem grande pertinência ao tema.

## RESULTADOS

O gene da GAA apresenta uma natureza polimórfica, levando a inúmeras variantes da enzima. Mais de 250 mutações neste gene foram identificadas, com diferentes fenótipos e severidade da doença, devido a diferentes atividades residuais nas enzimas produzidas. A deficiência completa ou quase completa da enzima é característica da forma infantil, enquanto as formas tardias apresentam atividade residual enzimática maior (8). A enzima GAA catalisa a hidrólise do glicogênio nos lisossomos, por meio da clivagem, em pH baixo, em posições  $\alpha$ -1,4 e  $\alpha$ -1,6 das ligações glicosídicas, permitindo que a glicose seja liberada para o citoplasma. Essa

enzima é sintetizada na forma de um precursor com peso molecular de 110 kDa, e sofre modificações pós-traducionais como clivagem proteolítica, glicosilação e fosforilação em resíduos de manose no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi, o que resulta na formação de duas outras formas da enzima, compostas respectivamente de 76 e 70 kDa. Tais modificações permitem que a mesma seja transportada para os lisossomos pela via de receptores da manose-6-fosfato. A GAA também pode ser secretada no espaço extracelular, e pode ser utilizada em tratamentos de reposição enzimática (8,9).

Assim, quando há deficiência na GAA, os lisossomos não são capazes de promover a degradação do glicogênio que foi obtido do citoplasma por meio de autofagia, o que poderia levar à ruptura dos lisossomos com excesso de glicogênio, em particular nos músculos durante o processo de contração muscular. Além disso, pode ser observado um aumento dos vacúolos autofágicos (9). O aumento dos estoques de glicogênio ocorre em praticamente todos os tecidos e tipos celulares, como fígado, coração, músculo esquelético, músculo liso do trato gastrointestinal, e até mesmo nervos periféricos, ocasionando prejuízo funcional principalmente da musculatura esquelética (5).

O processo pelo qual a função esquelética é perdida envolve a formação inicial de pequenos vacúolos, que com o avanço da doença aumentam em quantidade e se fundem formando estruturas maiores que interferem com a arquitetura da fibra (5). Assim, ocorre deposição dos lisossomos repletos de glicogênio entre as miofibrilas contráteis, seguido por dano muscular por ruptura lisossomal e liberação de enzimas para o citoplasma. Em pacientes com a forma infantil da doença, as fibras musculares esqueléticas do tipo 1 são as mais afetadas (10).

Em neonatos, nos quais é diagnosticada a forma infantil da doença, há um comprometimento total da atividade da enzima (<1% da atividade normal), levando ao desenvolvimento de fraqueza muscular e respiratória, o que pode ocasionar insuficiência cardiorrespiratória mesmo antes de um ano de vida. Formas juvenis e adultas da doença mostram reduzidas atividades da GAA (de 2 a 40% da atividade normal) e uma lenta progressão dos sintomas. Estes pacientes apresentam um envolvimento concomitante de insuficiência cardíaca e respiratória no início, que muitas vezes pode levar à dependência da assistência ventilatória e, finalmente a insuficiência respiratória (11).

As características infantis mais sobressalentes envolvem desenvolvimento motor atrasado, em que as etapas como sentar e andar não são atingidas com êxito. No exame clínico, os pacientes

apresentam cabeça proeminente, eletrocardiograma (ECG) com alta tensão, alargamento da língua e fígado aumentado, além de deficiência auditiva, que somente é percebida em crianças mais velhas. Os efeitos do armazenamento excessivo de glicogênio no sistema cardiovascular incluem cardiomiopatia hipertrófica e obstrução do trato de saída ventricular. Essas mudanças, por sua vez, produzem sintomas de disfunção sistólica e diastólica (5). Quando a doença se desenvolve na fase adulta, a apresentação dos sintomas é mais heterogênea que na forma infantil, e envolve um prognóstico relativamente bom, com apresentação de fraqueza muscular, sonolência, dispneia e crises de insuficiência respiratória, que podem interferir nas atividades diárias normais. A insuficiência respiratória pode ser associada com apneia obstrutiva durante o sono, e as buscas por tratamentos específicos não são tão eficazes. Pacientes sem história de doença cardíaca podem apresentar dispneia devido à insuficiência respiratória aguda, limitações progressivas ou intolerância ao realizar uma atividade física. O quadro ainda pode ser agravado por infecções no trato respiratório (12).

Como muitas outras doenças neuromusculares, a deterioração no funcionamento da célula muscular pode afetar o aparelho respiratório. Comumente, o diafragma e os músculos inspiratórios são os mais afetados, quando comparados com músculos expiratórios. Há uma falta de correlação entre o envolvimento dos músculos respiratórios e músculos esqueléticos em portadores da doença de Pompe, refletindo em uma grande diferença em comparação com outras causas neuromusculares de insuficiência respiratória. Os pacientes normalmente não apresentam deformação torácica e a fraqueza muscular é o principal fator determinante da insuficiência respiratória. Em pacientes adultos com doença de Pompe, os distúrbios respiratórios do sono (SDB) podem ocorrer em mais de 50% dos casos, principalmente durante o sono REM, o que é correlacionado com a capacidade vital, sugerindo fortemente que o comprometimento do diafragma é o principal fator relacionado a problemas apresentados durante o sono (13).

Na busca de uma melhor qualidade de vida dos pacientes acometidos por esta doença, muitos pesquisadores buscam terapias que visam melhorar a função do músculo cardíaco e esquelético.

Em relação aos tratamentos inespecíficos, pacientes com a doença clássica e portadores de cardiomiopatia devem ser tratados com cautela, preferencialmente por um cardiologista pediátrico. Cuidados devem ser ajustados de acordo com o estágio da doença, uma vez que o uso inadequado de medicamentos para tratar a cardiomiopatia pode

piorar a situação. Nas fases iniciais da doença, a hipertrofia é predominante, com ou sem obstrução do fluxo normal no ventrículo esquerdo. Na presença de obstrução deste, fármacos beta-bloqueadores podem ser utilizados, porém cuidadosamente, devido ao risco de morte súbita. Digoxina, agonistas beta-adrenérgicos, ou inibidores da enzima conversora da angiotensina, além de diuréticos, geralmente são utilizados nas fases posteriores da doença, em que os pacientes apresentam cardiomiopatia dilatada (14).

Na doença de Pompe de início tardio, apesar de os sintomas serem mais moderados, os pacientes devem receber terapia física, psicossocial, nutricional, respiratória e demais terapias necessárias, de acordo com os sintomas apresentados. O tratamento nutricional envolve uma dieta com alto teor de proteínas e baixo teor de carboidratos (2, 15).

A abordagem terapêutica específica para o tratamento das doenças lisossomais, como é o caso da doença de Pompe, visa corrigir a perda da função enzimática através do aumento dos níveis celulares e teciduais pela administração de uma proteína funcional exógena. Até o desenvolvimento da terapia de reposição enzimática (TRE) não havia nenhum tratamento específico para esta doença. Inicialmente a enzima purificada de placenta foi administrada por infusão intravenosa, uma vez que os lisossomas internalizam proteínas exógenas. As alternativas de tratamento com a reposição enzimática em crianças usando preparações de enzima purificada de *Aspergillus niger* ou de placenta humana eram mal sucedidas. Esta terapia passou a ser realizada também com a enzima humana recombinante (rhGAA), mais efetiva que a enzima obtida por meio de purificação da placenta, e que minimiza os problemas de imunológicos. A rhGAA pode ser obtida de células de ovário de Hamster chinês e leite de coelhos transgênicos (2,15). A rhGAA demonstrou que a terapia de reposição enzimática pode melhorar a insuficiência respiratória e restaurar as funções musculares em crianças (16).

A TRE, por meio da enzima alfa-glicosidase ácida produzida em ovários de hamster e em coelhos transgênicos, também leva a uma diminuição da hipertrofia ventricular, reversão da obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (VE) e a normalização do sistema de condução sanguínea, avaliada pelo eletrocardiograma (ECG) dos pacientes, além de uma diminuição da necessidade de medicamentos para controlar os sintomas de congestão pulmonar. As melhorias podem ser contínuas ou mantidas durante todo o primeiro ano de terapia, com regressão da hipertrofia do VE, independentemente da idade ou estágio da doença (17).

A lógica da terapia de reposição enzimática evoluiu a partir da identificação dos mecanismos moleculares envolvidos na triagem de enzimas recém sintetizadas e secretadas. Para o tratamento da doença de Pompe, a enzima recombinante é um precursor contendo grupos manose-6-fosfato, que permitem a ligação ao receptor de manose-6-fosfato (MPR) na superfície celular. Este receptor é responsável pela ligação e direcionamento de enzimas lisossomais para a via endocítica, e o complexo enzima-receptor é internalizado em vesículas de transporte que se fundem com os endossomas, onde ocorre a dissociação do complexo com o receptor, e a enzima é transportada aos lisossomas, substituindo a enzima defeituosa. Este novo impulso para o desenvolvimento da TRE é derivado da disponibilidade de tecnologias que permitem a produção em grande escala, bem como manipulação e purificação das moléculas de proteínas oligossacarídicas recombinantes, a fim de melhorar sua segmentação em células e tecidos, principalmente no músculo (9).

A enzima melhora significativamente a função cardíaca e reduz acentuadamente a mortalidade em crianças portadoras da doença clássica. Porém o músculo esquelético tem provado ser um alvo de difícil reparação quando comparado ao cardíaco (16). Um dos motivos para que o benefício do tratamento com a reposição de enzimas humanas recombinantes no tecido cardíaco seja maior, é que neste órgão há um maior número de receptores de manose-6-fosfato quando comparado ao tecido esquelético. A recuperação deste tecido pode chegar a até 80% através da reposição enzimática ao contrário do tecido esquelético, que não passa de 30% (19).

Adicionalmente, foi verificado que crianças com morfologia muscular preservada respondem melhor ao tratamento terapêutico do que aqueles que são diagnosticados tardiamente, e, portanto, tem danos musculares graves no início do tratamento. Quando o tratamento é iniciado mais tarde, a melhora é limitada e variável, principalmente no que se refere à ventilação e função motora (20, 21).

O principal fator que dificulta o uso da proteína GAA recombinante é seu alto custo, especialmente nos países em desenvolvimento. Porém, o advento da terapia de reposição enzimática mudou drasticamente o cenário para o tratamento deste distúrbio. Desta forma, as doses utilizadas para o tratamento devem ser ajustadas, evitando a utilização de doses maiores que as doses necessárias para a obtenção de benefícios (21).

Com a utilização da dose semanal de 40 mg/Kg da enzima humana recombinante (rhGAA) durante um período de 48 semanas, foram tratados dois pa-

cientes com a forma clássica da doença, menores de seis meses de vida, com atividade enzimática menor que 1% e sinais de cardiomiopatia. Ao longo destas semanas foram observados sintomas como eritema, vômitos e taquicardia, que foram contornados com a interrupção do tratamento e a administração de anti-histamínicos e corticóides. Um dos pacientes teve progresso em habilidades motoras como sentar e manter firme a cabeça, e após quatro meses de terapia já conseguia se alimentar sem auxílio de sonda. O outro não apresentou melhoras tão significativas, mas conseguia levantar os braços até a altura da cabeça, porém não tinha resistência muscular e manteve o uso de ventilação mecânica. Em ambos foi verificada uma redução da cardiomiopatia (19). Em um estudo randomizado utilizando dezoito pacientes (11=masculinos; 7=femininos) diagnosticados com menos de 6 meses de vida (forma infantil da doença), foram comparadas dosagens de 20 mg/kg (n=9) e 40 mg/kg (n=9) de enzima (responsáveis pelos pacientes sabiam qual dose). Não houve diferença significativa na eficácia dos tratamentos com as duas dosagens; além disso, a maioria dos pacientes que receberam o tratamento com 40 mg/kg de enzima apresentou efeitos adversos, tais como erupções, coceira, febre e diminuição na saturação de O<sub>2</sub>. O estudo mostrou que 15 dos 18 pacientes (83%) obtiveram bons resultados no que diz respeito à redução da massa ventricular e conseqüentemente, diminuição da hipertrofia; e 13 dos 18 (72%) pacientes tiveram melhoras no desenvolvimento motor, determinado de acordo com a escala *Alberta infant motor scale* (AIMS) (22).

Com uma dose de 20 mg/Kg a cada quatro horas para um tratamento de duas semanas, foi observado que o custo para este tratamento é alto, o que dificulta a adesão. Aqueles que seguem adequadamente a reposição com subsídios do governo conseguem bons resultados. Mesmo utilizando o tratamento com 5 mg/Kg a cada duas semanas, há avanço na melhora dos sintomas (23). A utilização das dosagens menores, além de impactar em um tratamento menos oneroso, também mostrou os mesmos benefícios na reparação da hipertrofia cardíaca quando comparado à utilização da dosagem mais alta (22, 23). Adicionalmente, uma revisão de 8 estudos da Inglaterra e Colômbia mostrou que apesar do custo elevado do tratamento, os aumentos da qualidade de vida dos pacientes que utilizavam TRE eram importantes (24).

Na Tabela 1 são apresentados resultados de estudos que, em sua maioria, utilizaram doses de 20 mg/kg, durante períodos de tempo variáveis. Na maior parte destes estudos foi observada melhora do desempenho em atividades da vida diária, aumento de força muscular, redução de fadiga e incrementos da função pulmonar. Uma das dificuldades observadas na análise dos estudos, é que a maioria deles mostrou apenas o tratamento com a reposição enzimática, não apresentando grupo placebo para comparação de resultados. Porém, apesar de este fato causar um viés de interpretação de resultados, a TRE é sabidamente a forma de tratamento de escolha para a doença de Pompe.

Mesmo que a TRE tenha sido aprovada para utilização desde 2006, ainda existem limitações ao uso desta terapia, como a necessidade de injeção intravenosa de doses altas da enzima, alto custo por ser um tratamento crônico, metabolismo hepático que pode levar a uma perda de 80% da enzima e pouca captação pelo músculo esquelético. Desta forma, além da TRE, outros tratamentos alternativos são estudados como complementares, com o objetivo de aumentar os índices de desempenho dos pacientes. Dentre estes tratamentos, encontra-se a utilização de terapia gênica, indução de tolerância imune, terapias de direcionamento celular, como o uso de chaperonas, e terapias que envolvem a redução do substrato (15).

O uso de imunomoduladores traz resultados promissores, pois uma das limitações do uso de TRE é a alta resposta imune que o tratamento causa. O tratamento prévio com os imunomoduladores Rituximab® e Sirolimus®, mostrou sucesso ao evitar respostas imunes. Foram tratadas seis crianças de 2 a 8 meses de idade, e estas, após serem imunomoduladas, receberam 20 mg/kg/semana e subsequentemente 20 mg/kg/2 x semana da enzima, sem resposta imune significativa (41). Outro protocolo de imunomodulação utilizado consistiu do uso de ciclofosfamida, imunoglobulina intravenosa e plasmaforese, reduzindo a resposta imune e trazendo melhorias no tratamento de TRE (42).

Outra possibilidade é a utilização farmacológica de proteínas conhecidas como chaperonas, que tem por função aumentar a internalização das hidrolases recombinantes nos receptores manose-6-fosfato do tecido esquelético, pois estas proteínas são moléculas de grande volume, e neste tecido os receptores estão em menor quantidade (43).

**Tabela 1:** Estudos de terapia de reposição enzimática para o tratamento da Doença de Pompe (2004-2014)

n (h/m)	Idade	Dose	Resultados	Ref
2/2	45 ± 6 anos	20 mg/kg /a cada 15 dias	Melhora gradual no desempenho diário e redução na fadiga.	(25)
36/33	52 ± 25 anos	20 mg/kg/ a cada 15 dias	Aumento na força muscular, porém mulheres tem um maior aumento do que homens.	(26)
1/3	2,5 – 8 meses	15–20 mg/kg/semana/ 22 semanas, seguido de 40 mg/kg/semana/23 semanas	A atividade da alfa glicosidade teve um aumento 2% para níveis normais.	(27)
4/4	2,7 – 14,6 meses	10 mg/kg/semana. Após 43 semanas um paciente (H) passou a 20 mg/kg/semana	Todos os pacientes apresentaram índices normais de função sistólica durante o estudo. 4 de 6 pacientes sobreviventes não apresentaram cardiomegalia.	(17)
5/6	0,1 – 8,3 meses	20–40 mg/kg/semana	Redução na dificuldade de alimentação, no fim do estudo 5 pacientes conseguiam alimentar-se por via oral.	(28)
81	Adultos	20 mg/kg/ a cada 15 dias, 26 semanas	Aumento na distancia percorrida e estabilização da função pulmonar.	(29)
163	Adultos	Não informada	A escala de fadiga teve melhoras de 0,13 pontos por ano (3 anos), a fadiga decaiu mais em mulheres, pacientes mais velhos e nos que tem a doença de curta duração.	(30)
4/4	2,7 – 14,6 meses	10 mg/kg/semana/ 52 semanas, seguido de 20 mg/kg/semana ou 20 mg/kg/ a cada 15 dias	6 dos 8 pacientes estavam vivos ao final das 52 semanas e 5 deles não usavam suporte respiratório e apresentavam melhoras clínicas.	(31)
34/26 (ERT) 11/19 (placebo)	10 – 70 anos	20 mg/kg a cada 15 dias ou placebo	Após 78 semanas de tratamento o grupo tratado com enzima teve desempenho melhor nos testes do que o grupo tratado com placebo.	(32)
4/4	0 – 6,5 anos	20–40 mg/kg a cada 15 dias	ERT não reverte totalmente a doença, e quanto antes for iniciado o tratamento, melhores os resultados.	(33)
1	6,3 anos	20 mg/kg a cada 15 dias	Após 3 anos de tratamento, o menino mostrou-se estável nas manifestações clínicas musculares, porém teve uma melhora na deglutição (único caso até o estudo).	(34)
1/6	0,4 – 6,5 meses	20 mg/kg a cada 15 dias	O tratamento precoce melhora a expectativa de vida.	(35)
33/41	7 – 72 anos	20 mg/kg a cada 15 dias, por 12 a 54 meses.	Houve aumento da capacidade de caminhar e estabilização ou melhora leve da função respiratória na maioria do pacientes.	(36)
3/2	5,9 – 15,2 anos	20 mg/kg a cada 15 dias por 36 meses.	Não houve aumento da força muscular, mas os pacientes foram capazes de caminhar/correr e se levantar do chão mais rápido.	(37)
5/5	0,1 – 8,3 meses	20 mg/kg a cada 15 dias.	O desenvolvimento cognitivo das crianças com a forma clássica da doença de pompe variou de normal para ligeiramente atrasado na idade escolar.	(38)
24/20	48,9 ± 12,9 anos	20 mg/kg a cada 15 dias.	Discreta melhora ou estabilização da doença de Pompe. Não houve melhoras significativas na função pulmonar nem na força muscular	(39)
3/3	45,3 ± 10,2 anos	20 mg/kg a cada 15 dias	O tratamento mostrou uma estabilização ou discreta melhora na função pulmonar dos pacientes. O estudo propõe que a eficácia do ERT se dá por até 48 meses, porém vai diminuindo depois disso.	(40)

Além da utilização de chaperonas, a administração de inibidores de proteassoma induz a uma maior estabilização da enzima, uma vez que os proteassomas são responsáveis pela degradação intracelular desta enzima. Além da maior estabilidade, a inibição proteassômica pode melhorar a maturação, direcionamento celular e atividade da  $\alpha$ -ácido glicosidase em fibroblastos de pacientes com doença de Pompe (44).

Um tratamento que vem trazendo bons resultados em pacientes que foram diagnosticados precocemente é a utilização de enzimas de síntese do glicogênio, que provaram serem benéficas no auxílio e recuperação da doença. O estudo se baseia na privação de substrato para melhorar o fenótipo de seus portadores através da utilização das duas principais enzimas envolvidas na síntese de glicogênio, a glicogenina e a glicogênio sintase. Esta terapia se baseia em uma única injeção intramuscular de vetores de expressão da glicogenina, podendo levar a uma redução significativa no acúmulo de glicogênio no músculo, o que demonstra a eficiência da terapêutica. Com base nestes dados oferecem-se novas perspectivas para o tratamento de portadores da deficiência da alfa ácido glicosidase (45).

Uma abordagem terapêutica recentemente proposta é a modulação do fator de transcrição EB, que é relacionado com a regulação da biogênese e autofagia de lisossomas. A superexpressão deste fator resulta em exocitose dos lisossomas, e uma dramática redução do acúmulo de glicogênio intra-lisossomal (46).

## CONCLUSÃO

Por se tratar de uma doença rara e que acomete em geral crianças, há necessidade de um diagnóstico rápido e a busca pelo tratamento depois de confirmada a doença é de suma importância. E, de acordo com os tratamentos que buscam a recuperar a função da enzima a assim melhorar o funcionamento dos tecidos musculares e esqueléticos, aquele que possui um melhor prognóstico é a reposição com a enzima humana recombinante.

Os avanços nas pesquisas no que diz respeito às doenças lisossomais ainda estão em fase de descobertas para o tratamento eficaz desta doença. A terapia de reposição enzimática trouxe sobrevida a diversos pacientes devido à diminuição da hipertrofia cardíaca e melhora nos sintomas motores. Porém, quando comparado músculo cardíaco e músculo esquelético, esses avanços são notados em sua maioria no primeiro caso. Isto se deve a uma maior existência de receptores de manose-6-fosfato no tecido cardíaco já que no músculo esquelético existe a necessidade da utilização de transportadores para carregar a enzima até seu sítio de ação. Muitos pacientes chegam a ter 80% de recuperação do tecido cardíaco, porém continuam com dificuldades nas funções motoras. A busca por terapias que visam melhorar o condicionamento muscular e esquelético ainda são precárias devido ao alto custo dos tratamentos e a falta de incentivo por parte das autoridades governamentais. E isto tem se apresentado como um forte empecilho, já que os pacientes precisam fazer a reposição ao longo de anos.

## REFERÊNCIAS

1. Winchester B, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*, 2008 ;93(3):275-81.
2. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, Kissel JT; AANEM Consensus Committee on Late-onset Pompe Disease. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2012; 45(3):319-33. doi: 10.1002/mus.22329.
3. Fuller M, Tucker JN, Lang DL, Dean CJ, Fietz MJ, Meikle PJ, Hopwood JJ. Screening patients referred to a metabolic clinic for lysosomal storage disorders. *J Med Genet*. 2011;48(6):422-5. doi: 10.1136/jmg.2010.088096.
4. Toscano A, Montagnese F, Musumeci O. Early is better? A new algorithm for early diagnosis in late onset Pompe disease (LOPD). *Acta Myol*. 2013; 32(2):78-81.
5. Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet*. 2008; 372(9646):1342-53.
6. Er TK, Chen CC, Chien YH, Liang WC, Kan TM, Jong YJ. Development of a feasible assay for the detection of GAA mutations in patients with Pompe disease. *Clin Chim Acta*. 2014; 429:18-25. doi: 10.1016/j.cca.2013.10.013.
7. Geel TM, Laughlin PM, Leij D, Ruiters MH, Niezen-Koning KE. Pompe disease: Current state of treatment modalities and animal models. *Mol Genet Metab*. 2007 (92): 299-307.
8. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol*. 2013; 54(4):219-27. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.03.009.
9. Fukuda T, Roberts A, Plotz PH, Raben N. Acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007; 7(1):71-7.

10. van den Berg LE, Drost MR, Schaart G, de Laat J, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Muscle fiber-type distribution, fiber-type-specific damage, and the Pompe disease phenotype. *J Inher Metab Dis*. 2013; 36(5):787-94. doi: 10.1007/s10545-012-9541-7.
11. DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K, DeRuisseau KC, Donnelly WH Jr, Mah C, Reier PJ, Byrne BJ. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(23):9419-24. doi: 10.1073/pnas.0902534106.
12. Teener JW. Late-onset Pompe's disease. *Semin Neurol*. 2012; 32(5):506-11.
13. Annane D, Orlikowski D. Pompe disease: pulmonology perspectives. *Clinical Therapeutics*. 2008 30: 19-20.
14. Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV, Martins AM; Brazilian Network for Studies in Pompe Disease (ReBrPOM). The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr*. 2009; 155(4 Suppl):S47-56.
15. Richard E, Douillard-Guilloux G, Caillaud C. New insights into therapeutic options for Pompe disease. *IUBMB Life*. 2011; 63(11):979-86. doi: 10.1002/iub.529.
16. Vie-Wylie AJ, et al. Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid  $\alpha$ -glucosidase preparations evaluated for the treatment of Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2008; 94: 448-455. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.04.009.
17. Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, Herlong JR, Li JS. Cardiac Remodeling After Enzyme Replacement Therapy with Acid  $\alpha$ -Glucosidase for Infants with Pompe Disease. *Pediatric cardiology*. 2008; 29(6): 1033-1042. doi: 10.1007/s00246-008-9267-3.
18. Takikita S, Myerowitz R, Zaal K, Raben N, Plotz PH. Murine muscle cell models for Pompe disease and their use in studying therapeutic approaches. *Mol Genet Metab*. 2009; 96(4):208-17.
19. Klinge L, Strauba V, Neudorf U, Shaper J, Bosbacha T, Gorlinger K, Wallot M, Richards S, Voit T. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase ( rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neur Dis*. 2005, 15: 24-31.
20. Kumamoto S, Katafuchi T, Nakamura K, Endo F, Oda E, Okuyama T, Kroos MA, Reuser AJJ, Okumiya T. High frequency of acid  $\alpha$ -glucosidase pseudodeficiency complicates newborn screening for glycogen storage disease type II in the Japanese population. *Mol Gen Met*. 2009; 97(3): 190-195.
21. Yee WC. Two eminently treatable genetic metabolic myopathies. *Neurol India*. 2008; 56(3): 333-338.
22. Kishnani PS, et al. Recobinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset pompe disease. *Neurology*. 2007; 9;68(2): 99-109.
23. Kemper AR, Wuh-Liang H, Lloyd M, Kishnani PS. Newborn Screening for Pompe Disease: Synthesis of the Evidence and Development of Screening Recommendations. *Rev Ped*. 2007; 120: 1327-1334.
24. Castro-Jaramillo HE. The cost-effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) for the infantile form of Pompe disease: comparing a high-income country's approach (England) to that of a middle-income one (Colombia), *Revista de Salud Pública*, 2012; 14(1): 143-155.
25. Marzorati M, Porcelli S, Bellistri G, Morandi L, Grassi B. Exercise testing in late-onset glycogen storage disease type II patients undergoing enzyme replacement therapy. *Neuromuscular Disorders*, 2012; 22(1): s230-s234. doi: 10.1016/j.nmd.2012.10.017.
26. de Vries JM, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Diseases*, 2012; 7(1): 73. doi: 10.1186/1750-1172-7-73.
27. Van den Hout JMP, et al. Long-Term Intravenous Treatment of Pompe Disease With Recombinant Human  $\alpha$ -Glucosidase From Milk. *Pediatrics*. 2004; 113(5):448-457.
28. van Gelder CM, et al. Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inh Metabol Dis*. 2012; 35(3):505-511. doi: 10.1007/s10545-011-9404-7.
29. van der Ploeg AT, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab*. 2012; 107(3): 456-461. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.015.
30. Güngör D, et al. Enzyme replacement therapy and fatigue in adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2013; 14(2): P16. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.03.016.
31. Kishnani PS, et al . Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase in infantile-onset pompe disease. *J Pediatrics*. 2006; 149(1): 89-97.
32. van der Ploeg AT, et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Engl J Med*, 2010; 362(15): 1397-1406. doi: 10.1056/NEJMoa0909859.
33. Prater SN, Patel TT, Buckley AF, Mandel H, Vlodayski E, Banugaria SG, Feeney EJ, Raben N, Kishnani PS. Skeletal muscle pathology of infantile Pompe disease during long-term enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Disease*. 2013; 8(1): 90.
34. Fecarotta S, Ascione S, Montefusco G, Della Casa R, Villari P, Romano A, Del Giudice E, Andria G, Parenti G. Improvement of dysphagia in a child affected by Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *Italian J Pediatrics*. 2013; 39(1): 30. doi: 10.1186/1824-7288-39-30.



35. Banugaria SG, et al. Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment of Patients with Cross Reactive Immunologic Material-Negative Classic Infantile Pompe Disease: A Step towards Improving the Efficacy of ERT, PLoS ONE, 2013; 8(6): 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0067052.
36. Angelini C, et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurology*. 2012; 259(5): 952-958. doi: 10.1007/s00415-011-6293-5.
37. van Capelle CI, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. *Neuromuscular Disorders*. 2010; 20(12): 775-782. doi: 10.1016/j.nmd.2010.07.277.
38. Ebbink BJ, Aarsen FK, van Gelder CM, van den Hout JMP, Weisglas-Kuperus N, Jaeken J, Lequin MH, Arts WFM, van der Ploeg AT. Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology*. 2012; 78(19): 1512-1518. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553c11.
39. Strothotte S, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurology*. 2010; 257(1): 91-97. doi: 10.1007/s00415-009-5275-3.
40. Schneider I, Hanisch F, Müller T, Schmidt B, Zierz S. Respiratory function in late-onset Pompe disease patients receiving long-term enzyme replacement therapy for more than 48 months. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2013; 163 (1-2): 40-44. doi: 10.1007/s10354-012-0153-5.
41. Elder ME, Nayak S, Collins SW, Lawson LA, Kelley JS, Modica RF, Lew J, Lawrence RM, Byrne BJ. B-Cell Depletion and Immunomodulation before Initiation of Enzyme Replacement Therapy Blocks the Immune Response to Acid Alpha-Glucosidase in Infantile-Onset Pompe Disease. *J pediatrics*. 2013; 163(3): 847-854. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.002.
42. Banugaria SG, Patel TT, Mackey J, Das S, Amalfitano A, Rosenberg AS, Charrow J, Chen YT, Kishnani PS. Persistence of high sustained antibodies to enzyme replacement therapy despite extensive immunomodulatory therapy in an infant with Pompe disease: need for agents to target antibody-secreting plasma cells. *Mol Genet Metab*. 2012; 105(4):677-80. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.01.019.
43. Patenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperonas: from concept to clinics. *Mol Med*. 2009; 1: 268-279. doi: 10.1002/emmm.200900036.
44. Shimada Y, Nishida H, Nishiyama Y, Kobayashi H, Higuchi T, Eto Y, Ida H, Ohashi T. Proteasome inhibitors improve the function of mutant lysosomal  $\alpha$ -glucosidase in fibroblasts from Pompe disease patient carrying c.546G>T mutation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 415(2):274-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.10.038.
45. Guilloux GD, Raben N, Takikita S, Batista L, Caillaud C, Richard E. Modulation of glycogen synthesis by RNA interference: towards a new therapeutic approach for glycogenosis type II. *H Mol. Gen*. 2008; 17(27): 3876-3886. doi: 10.1093/hmg/ddn290.
46. Spampinato C, et al. Transcription factor EB (TFEB) is a new therapeutic target for Pompe disease. *EMBO Mol Med*. 2013; 5(5):691-706. doi: 10.1002/emmm.201202176.