

Report of the first Brazilian infantile Pompe disease patient to be treated with recombinant human acid alpha-glucosidase

Relato do primeiro paciente brasileiro com a forma infantil da doença de Pompe tratado com alfa-glicosidase recombinante humana

Sandra J. Pereira¹, Célia R. Berditchevsky², Suely K. N. Marie³

Resumo

Objetivo: Relatar o primeiro caso de forma infantil da doença de Pompe tratado no Brasil.

Descrição: Trata-se de doença de depósito lisossomal que se caracteriza por defeitos da enzima alfa-glicosidase ácida, com acúmulo intracelular de glicogênio, principalmente nos músculos. São descritas a forma infantil e tardia. Desde 2006, está disponível tratamento com enzima recombinante humana. Descreve-se o primeiro caso de forma infantil da doença tratado no Brasil. Trata-se de menina com 2,5 meses de idade e progressão rápida da doença, com perda dos movimentos dos membros, miocardiopatia hipertrófica e insuficiência respiratória aos 7 meses de idade. Após 10 meses de tratamento, apresentou boa resposta clínica, com remissão da insuficiência respiratória, recuperação parcial dos movimentos dos membros e melhora importante do quadro cardiológico.

Comentários: Apesar de pouco freqüente, a forma infantil da doença de Pompe é letal. A disponibilidade de tratamento eficaz aumenta a necessidade de conhecimento e diagnóstico precoce da doença.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(3):272-275: Doença de Pompe, doença de depósito de glicogênio tipo II, forma infantil, Myozyme, alfa-glicosidase ácida recombinante humana, tratamento.

Introdução

A doença de Pompe, também conhecida como glicogênose tipo IIa, é caracterizada pelo depósito lisossomal de glicogênio conseqüente à deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA), de herança autossômica recessiva^{1,2}.

As manifestações iniciais podem ocorrer intra-útero ou após a quinta década de vida, e a velocidade de progressão

Abstract

Objective: To describe the first case of infantile Pompe disease to be treated in Brazil.

Description: Pompe disease is a glycogen storage disease related to defects in the acid alpha-glucosidase enzyme, leading to an intracellular accumulation of glycogen, mainly in muscles. Two forms are described: infantile and juvenile. Since 2006, treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase has been available. This article describes the first case of infantile Pompe disease treated in Brazil. A girl presented at 2.5 months of age with rapid disease progression, exhibiting severe hypotonia, loss of movements in both upper and lower limbs and hypertrophic cardiomyopathy, progressing to respiratory failure by the age of 7 months. After 10 months of treatment, she exhibited a good clinical response, with remission of the respiratory failure, partial recovery of arm and leg movements and improvement of cardiologic condition.

Comments: Despite its low incidence, infantile Pompe disease is lethal. The availability of an effective treatment has created an urgent need to improve knowledge and early diagnosis of this disease.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(3):272-275: Pompe disease, infantile glycogen storage disease type II, myozyme, recombinant human acid alpha-glucosidase, treatment.

pode ser rápida e letal (forma infantil) ou extremamente lenta (forma tardia)^{1,3,4}. A incidência total é estimada em 1:40.000 nascidos vivos, sendo a forma infantil menos freqüente (1:138.000) que a forma tardia (1:57.000)¹⁻⁵. O mecanismo principal da doença de Pompe é o acúmulo de glicogênio intralissossômico, resultando em seu acúmulo intracelular maciço. Com o avançar da doença, ocorre ruptura dos lisossomos e

1. Chefe, Cardiologia Pediátrica, Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ. Coordenadora, Serviço de Cirurgia Cardíaca, Rede Perinatal Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ.

2. Chefe, Setor de Metabolismo, Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

3. Professora associada, Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

Apoio financeiro: O tratamento da paciente foi cedido pela Genzyme do Brasil.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Pereira SJ, Berditchevsky CR, Marie SK. Report of the first Brazilian infantile Pompe disease patient to be treated with recombinant human acid alpha-glucosidase. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(3):272-275.

Artigo submetido em 18.01.08, aceito em 06.03.08.

doi:10.2223/JPED.1793

formação de "lagos de glicogênio" intracelulares, que estimulam a liberação de outras hidrolases no citoplasma, causando autofagia e morte celular^{1,2}. Os tecidos muscular e nervoso são os mais atingidos. No tecido muscular, observa-se a substituição das miofibrilas pelo glicogênio, com perda da contratilidade, hipotonia e consistência endurecida à palpação^{6,7}. No tecido nervoso, a infiltração do glicogênio atinge as células de Purkinje do cerebelo, neurônios corticais, células de Schwann de pequenos nervos do diafragma e, principalmente, neurônios motores do corno anterior da medula⁷⁻⁹. O diagnóstico etiológico definitivo é realizado através do ensaio da atividade enzimática da GAA⁴ e da genotipagem pelas técnicas de biologia molecular. A cromatografia de oligossacarídeos ou pelo achado de glicogênio GLc4 na urina pode também auxiliar o diagnóstico^{1,10}.

A forma infantil surge nos primeiros meses de vida e é letal. Os primeiros sintomas ocorrem aos 1,6 meses de vida, em média, o diagnóstico é realizado em torno de 5,3 meses, e o óbito ocorre 2 meses após o diagnóstico, geralmente nos primeiros 8 meses de vida na ausência de tratamento. O enfraquecimento do diafragma e da musculatura respiratória acessória, o acúmulo de secreções e a cardiopatia são os determinantes do óbito^{1,3}. As principais manifestações da forma infantil são: macroglossia, cardiomiopatia hipertrófica, hipotonia e fraqueza muscular progressivas, arreflexia, déficit de sucção e deglutição, déficit pênodo-estatural, insuficiência respiratória progressiva, hepatomegalia e retardo no desenvolvimento motor. Observa-se também aumento da creatinofosfoquinase e das aminotransferases. A atividade enzimática da GAA está abaixo de 1% do normal¹. A radiografia de tórax revela cardiomegalia importante, sendo este o primeiro sinal sugestivo da doença em lactentes com hipotonia. Ocorre, inicialmente, miocardiopatia hipertrófica, que pode evoluir para miocardiopatia dilatada por destruição das fibras musculares cardíacas, comprometendo significativamente a fração de ejeção. Devido à hipertrofia do ventrículo esquerdo, os pacientes podem desenvolver taquiarritmias supraventriculares e morte súbita, principalmente em situações de infecção, febre, desidratação e anestesia geral¹¹. O diagnóstico diferencial da forma infantil inclui: atrofia muscular espinhal tipo I; doenças neuromusculares; doenças mitocondriais; deficiência de carnitina; glicogenoses tipos III e IV; cardiomiopatia hipertrófica idiopática, fibroelastose endocárdica e miocardite^{1,3,12}. A coexistência de cardiomegalia hipertrófica, hepatomegalia e hipotonia (bebê flácido) é um forte indicativo da forma infantil da doença de Pompe.

Até poucos anos, o tratamento limitava-se a medidas suportivas, que não alteravam a história natural da doença. Atualmente, o tratamento da doença de Pompe é feito através de terapia de reposição enzimática (TRE) com a alfa-glicosidase recombinante humana (GAARh, Myozyme[®], Genzyme Co., Cambridge, EUA), já aprovada pela agência regulatória européia (European Medicines Agency) e estadunidense (Food and Drug Administration)¹³. A TRE tem proporcionado excelente recuperação do quadro muscular cardíaco

e esquelético, prolongando a sobrevida dos pacientes e reduzindo a morbidade. Quanto mais precoce o início do tratamento, idealmente nos primeiros 4 meses de vida, melhores são os resultados, pois menor é a chance de ocorrência de lesões irreversíveis^{4,9,11,13,14}. Estudos de segurança demonstram que a maioria dos pacientes em tratamento desenvolve anticorpos IgG anti-GAARh. A correlação destes anticorpos com reações adversas leves (urticária, rubor, agitação, vômitos, taquipnéia, taquicardia) ou com a inativação da enzima não está estabelecida. As reações alérgicas leves podem ser controladas com a diminuição da velocidade de infusão do medicamento. Em caso de reação grave, é necessária a interrupção da infusão e o tratamento dos sintomas¹³. A fisioterapia motora é tratamento adjuvante importante, pois pode corrigir a postura estática e dinâmica do tronco e dos membros, prevenindo complicações, como deformações e fraturas patológicas⁸.

Foi obtida a autorização do comitê de ética do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa e da ANVISA.

Descrição do caso

Trata-se de paciente do sexo feminino, 2,5 meses de idade, filha de pais consanguíneos, encaminhada ao Setor de Cardiologia do Serviço de Pediatria do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro em fevereiro de 2005, com quadro de taquipnéia, taquicardia, hepatomegalia, refluxo gastroesofágico e infecções pulmonares de repetição, além de desnutrição. O eletrocardiograma mostrou PR curto e complexos QRS alargados e de alta amplitude. O ecocardiograma mostrou miocardiopatia hipertrófica, e as provas de função hepática estavam alteradas. Com suspeita de doença de Pompe, a paciente foi submetida a biópsia muscular do músculo bíceps braquial, que revelou miopatia vacuolar, com depósitos de grânulos ácido periódico de Schiff (PAS) positivos e aumento da atividade lisossomal à reação pela fosfatase ácida, compatíveis com miopatia de depósito de glicogênio. O diagnóstico etiológico foi confirmado entre o quarto e o quinto mês de idade pela cromatografia de oligossacarídeos em urina, medida da atividade da GAA no sangue em papel de filtro inferior a 1% e pela genotipagem, que revelou mutação c.2560C>T/Arg854X em homozigose.

A paciente apresentou déficit de sucção e deglutição, sendo alimentada por sonda nasogástrica, e posteriormente por gastrostomia. Progrediu com acentuado retardo no desenvolvimento motor nos 3 a 4 meses seguintes, com perda acentuada da força muscular, perda dos movimentos de membros inferiores e superiores e insuficiência respiratória, necessitando de assistência ventilatória aos 7 meses de idade. Esta foi a primeira paciente a ser tratada no Brasil com essa terapia, que se iniciou aos 9 meses de idade, quando já apresentava hipotonia grave e generalizada, com movimentos apenas em pálpebras superiores, musculatura rígida e miocardiopatia hipertrófica grave, com massa cardíaca 16 vezes maior que o normal. Foi administrado GAARh na dose de 20 mg/kg/

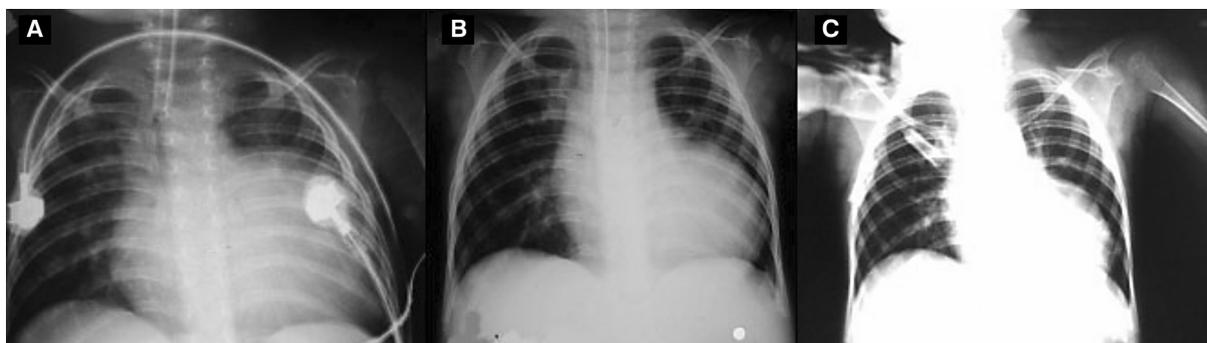


Figura 1 - Evolução radiológica da cardiomegalia: A) radiografia de tórax antes do início do tratamento, demonstrando índice cardiorádico de 0,8 e congestão pulmonar com cefalização do fluxo; B) radiografia de tórax no quarto mês de tratamento, demonstrando redução da área cardíaca e regressão da congestão pulmonar; C) radiografia de tórax no 10º mês de tratamento, com índice cardiorádico bem próximo da normalidade

dose em infusão intravenosa a cada 15 dias. Na 14ª semana (sétima infusão), apresentou infecção nosocomial, sendo o tratamento suspenso por 6 semanas. Aos 13 meses de idade, após nove infusões, a paciente demonstrava incursões respiratórias espontâneas, movimentava os membros superiores, apresentava mímica facial e observa-se melhora da deglutição e da miocardiopatia. Houve regressão da hipertrofia cardíaca, do endurecimento muscular, da hepatomegalia, da macroglossia e dos níveis das enzimas hepáticas. Após a 10ª infusão, a melhora do quadro respiratório era evidente, com aumento dos movimentos respiratórios espontâneos e utilização de baixos parâmetros na ventilação mecânica; após a 12ª infusão, a paciente respirava em pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) não-invasiva e movimentava os membros superiores. Após 10 meses de tratamento, verificou-se redução de nove vezes no índice de massa ventricular em relação ao início do tratamento (Figura 1 e Tabela 1), e a função cardíaca reverteu a parâmetros quase normais.

Discussão

Estima-se que possam existir, no Brasil, de 1.000 a 3.500 pacientes com doença de Pompe. Apesar de pouco frequente, a doença apresenta impacto significativo, com alta

morbidade e letalidade em sua forma infantil e alta morbidade em sua forma tardia^{1,5}. A introdução da TRE com GAARh, em 2006, alterou o prognóstico da doença, mostrando-se capaz de estabilizar, ou até mesmo reverter as lesões causadas pelo acúmulo intracelular de glicogênio. Esta nova perspectiva de tratamento da doença de Pompe aumenta a necessidade do diagnóstico e tratamento precoce da doença, para prevenir o aparecimento de lesões irreversíveis e proporcionar aos pacientes boa sobrevida com qualidade de vida^{12,14,15}. Os autores relatam o primeiro caso de doença de Pompe infantil tratado com GAARh no Brasil. Apesar da gravidade clínica e do início tardio do tratamento, a TRE apresentou bons resultados, com regressão dos sinais e sintomas no 10º mês de tratamento. Relatos da literatura demonstram que o início precoce do tratamento pode resultar em recuperação total dos sinais e sintomas, permitindo vida normal ao paciente^{12,14,15}.

A doença de Pompe, com esta nova perspectiva de tratamento, deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial dos quadros de hipotonia grave associada à hepatomegalia e cardiomegalia em pacientes menores de 6

Tabela 1 - Evolução dos parâmetros ecocardiográficos com tratamento com alfa-glicosidase recombinante humana

Parâmetro/data	07/07/2005	24/11/2005	22/05/2006	17/08/2006	08/11/2006
Idade (meses)	5	9	15	18	20
Tratamento	Não tratada	Início TRE	12ª infusão	17ª infusão	23ª infusão
Septo (mm)*	15,3	21,1	13,2	12,1	10,4
Parede posterior (mm)†	12,7	20,2	11,5	9,5	9,3
Fração de ejeção (%)‡	63,58	49,29	77,4	83	87,41
Índice de massa cardíaca (g/m ²)§	445,8	931,9	244,0	193,3	105,8

TRE = terapia de reposição enzimática.

* Septo = 6 mm.

† Parede posterior = 5 mm.

‡ Fração de ejeção ≥ 60%.

§ Índice de massa cardíaca < 60 g/m².

anos de idade e em todas as doenças neuromusculares a partir dos 2 anos. Apesar dos bons resultados do tratamento aqui relatado em curto prazo, são necessários estudos para avaliação da eficácia e segurança em longo prazo.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao corpo clínico do centro de tratamento intensivo pediátrico do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, que auxiliou no tratamento da paciente, bem como ao apoio da Chefia da Pediatria e Diretoria do Hospital. Agradecem também a Genzyme do Brasil, que cedeu a medicação para tratamento da paciente; à Dra. Maria Lúcia Costa de Oliveira, do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (LABEIM) da UFRJ, que efetuou as dosagens de oligossacarídeos urinários; ao Laboratório Professor Nestor Chamoles (Buenos Aires, Argentina), pela dosagem enzimática no sangue em papel de filtro; e ao Laboratório de Biologia Celular e Molecular, Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina (USP), pelo estudo de genotipagem.

Referências

- Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II. Acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: MacGraw-Hill, 2001. p. 3389-420.
- Online Mendelian Inheritance in Man Glycogen storage disease II. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=232300>. Acesso: 08/01/2008.
- van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. [The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature](#). *Pediatrics*. 2003;112:332-40.
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. [Pompe disease diagnosis and management guideline](#). *Genet Med*. 2006;8:267-88.
- Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. [Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease](#). *Am J Med Genet*. 1998;79:69-72.
- Raben N, Plotz P, Byrne BJ. [Acid alpha-glucosidase deficiency \(glycogenosis type II, Pompe disease\)](#). *Curr Mol Med*. 2002; 2:145-66.
- Lynch CM, Johnson J, Vaccaro C, Thurberg BL. [High-resolution light microscopy \(HRLM\) and digital analysis of Pompe disease pathology](#). *J Histochem Cytochem*. 2005;53:63-73.
- Case LE, Kishnani PS. [Physical therapy management of Pompe disease](#). *Genet Med*. 2006;8:318-27.
- Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, Afonso K, Tsai A, Bossen E, et al. [Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease](#). *Lab Invest*. 2006;86:1208-20.
- Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, Keulemans JL, Phipps M, DeRiso M, et al. [Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype](#). *Neurology*. 2007;68:110-5.
- Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idriss SF, et al. [Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease](#). *Genet Med*. 2006;8:297-301.
- Kishnani PS, Howell RR. [Pompe disease in infants and children](#). *J Pediatr*. 2004;144:S35-43.
- European Medicines Agency. Myozyme. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/myozyme/myozyme.htm>. Acesso: 08/01/2008.
- Klinge L, Straub V, Neudorf U, Voit T. [Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study](#). *Neuropediatrics*. 2005;36:6-11.
- Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. [Glycogen storage disease types I and II: treatment updates](#). *J Inher Metab Dis*. 2007; 30:159-64.

Correspondência:

Sandra J. Pereira
 Av. Prof. Dulcídio Cardoso, 3080/301, Bloco 3
 CEP 22631-054 – Rio de Janeiro, RJ
 Tel.: (21) 2438.6072
 Fax: (21) 2438.6072
 E-mail: sandrajpereira@superig.com.br