



# Manifestações respiratórias na doença de Pompe de início tardio: uma série de casos no Brasil

Bruna de Souza Sixel<sup>1,2</sup>, Luanda Dias da Silva<sup>3</sup>, Nicolette Celani Cavalcanti<sup>4</sup>, Glória Maria Cardoso de Andrade Penque<sup>5</sup>, Sandra Lisboa<sup>3</sup>, Dafne Dain Gandelman Horovitz<sup>6</sup>, Juan Clinton Llerena Jr<sup>6</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Setor de Fisioterapia Respiratória, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
3. Setor de Prova de Função Pulmonar, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
4. Setor de Fisioterapia Motora, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
5. Ambulatório de Doenças Musculares e Neurofisiologia, Instituto de Neurologia Deolindo Couto, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
6. Centro de Genética Médica, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

**Recebido:** 20 dezembro 2015.

**Aprovado:** 12 setembro 2016.

Trabalho realizado no Centro de Genética Médica, Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

## INTRODUÇÃO

A doença de Pompe (DP), também conhecida como doença de depósito de glicogênio tipo II, é uma doença hereditária autossômica recessiva causada por mutações no gene que codifica a enzima alfa-glicosidase ácida, responsável pela degradação do glicogênio, principalmente em nível muscular.

Informações relativas à incidência são pouco acuradas, devido a raridade, subdiagnóstico e distribuição étnica da doença. Dados norte-americanos estimam que a incidência combinada seja em torno de 1:40.000.<sup>(1)</sup> Estudos mais recentes com base nos programas de triagem neonatal em Taiwan e Áustria revelam incidências mais elevadas, de aproximadamente 1:28.000.<sup>(2,3)</sup> Na América Latina,

apenas 88 pacientes foram registrados com a doença até 2012.<sup>(4)</sup> Dados brasileiros não estão disponíveis.

A DP caracteriza-se pelo acúmulo lisossomal de glicogênio, principalmente na musculatura estriada esquelética e cardíaca, que se inicia quando a atividade da enzima alfa-glicosidase ácida cai abaixo do nível crítico de 30%. Classifica-se, na forma infantil, a forma clássica, com início dos sintomas antes do primeiro ano de vida, abrangendo aproximadamente 28% dos acometidos; e, em forma tardia, quando os sintomas aparecem após esse período, incluindo crianças, jovens e adultos. A progressão na forma tardia é mais lenta que na forma infantil, porém bastante variável. As manifestações clínicas e a gravidade da doença variam com a idade do início

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever a função respiratória em uma série de pacientes com doença de Pompe de início tardio após o diagnóstico definitivo e antes do início do tratamento através de terapia de reposição enzimática. **Métodos:** Estudo transversal em pacientes com diagnóstico molecular de doença de Pompe de início tardio. As informações analisadas incluíram idade ao início dos sintomas e ao diagnóstico, tipo de sintoma inicial, tempo entre início dos sintomas e diagnóstico, CVF em posição sentada e supina, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e capacidade de locomoção. Análises por frequência, mediana, valor mínimo e valor máximo foram realizadas. **Resultados:** Foram incluídos seis pacientes no estudo. A mediana de idade ao início dos sintomas foi de 15 anos (variação, 13-50 anos) e a de idade ao diagnóstico foi de 39,5 anos (variação, 10-63 anos). A mediana de tempo entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica foi de 8 anos (variação, 0-45 anos). A manifestação inicial da doença foi de sintomas motores de fraqueza muscular em todos os casos. As medianas da CVF em porcentagem do previsto (CVF%) em posição sentada, em supino e  $\Delta$ CVF% foram de, respectivamente, 71,0% (variação, 22,9-104,6%), 58,0% (variação, 10,9-106,9%) e 24,5% (-4,59 a 52,40%). A mediana da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos foi de 391,7 m (variação, 97-702 m). **Conclusões:** Nesta série, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi longo. A manifestação inicial da doença não foi de sinais ou sintomas respiratórios, embora 66,7% dos pacientes apresentassem redução da CVF% em posição sentada e em supino no momento do diagnóstico.

**Descritores:** Doença de depósito de glicogênio tipo II; Testes de função respiratória; Músculos respiratórios/patologia.

## Endereço para correspondência:

Bruna de Souza Sixel. Avenida Rui Barbosa, 716, Flamengo, CEP 22250-020, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
Tel.: 55 21 2554-1768. E-mail: brunasixel@iff.fiocruz.br  
Apoio financeiro: Nenhum.

dos sintomas, a taxa de progressão e a extensão dos órgãos envolvidos.<sup>(5-7)</sup>

Até recentemente, o tratamento da DP era considerado apenas paliativo. Em 2006, o uso comercial da terapia de reposição enzimática (TRE) com a alfa-glicosidase recombinante humana (alglucosidase alfa; Myozyme®, Genzyme, Cambridge, MA, EUA) foi aprovado nos EUA e Europa e, em 2007, também no Brasil. O tratamento parece melhorar as funções respiratória e locomotora, assim como a sobrevida, em ambas as formas da doença.<sup>(8-10)</sup>

A fraqueza muscular é o principal sintoma da forma tardia. Os músculos paravertebrais e proximais de membros inferiores costumam ser os primeiros a serem afetados, dificultando as atividades de vida diária e favorecendo as alterações posturais.<sup>(5)</sup> As consequências respiratórias da fraqueza muscular resultam em um distúrbio ventilatório restritivo, com redução da capacidade vital acompanhada pela redução do VEF<sub>1</sub>. Inicialmente, a respiração está comprometida apenas durante o sono, seguindo com hipoventilação também durante o dia. Há um prejuízo do mecanismo de tosse e *clearance* de vias aéreas, favorecendo infecções respiratórias recorrentes. A disfunção respiratória ocorrerá em aproximadamente 75% dos pacientes.<sup>(11)</sup> Sem tratamento, espera-se uma redução anual da CVF de 1,0% até 4,6%.<sup>(5,12,13)</sup> A falência respiratória é sua principal causa de morte.<sup>(14-16)</sup>

O predomínio da fraqueza diafragmática frente aos outros músculos respiratórios parece ser uma característica da DP.<sup>(17,18)</sup> Nesse sentido, a utilização de métodos capazes de avaliar isoladamente a ação do diafragma pode ser útil para a descrição e a monitorização do agravo. A mensuração da pressão transdiafragmática é o padrão ouro para o diagnóstico de disfunção diafragmática; porém, outros métodos mais simples, como a medida de CVF na posição supina e a diferença de CVF entre a posição sentada e supina também estão descritos e são recomendados para o acompanhamento clínico da DP.<sup>(16,19-21)</sup>

No momento, pouco se conhece sobre as manifestações pulmonares em pacientes com DP no Brasil, contribuindo para a dificuldade do manejo nessa população. O objetivo do presente estudo foi caracterizar o perfil dos pacientes com DP e descrever a função respiratória de uma série de casos de pacientes acompanhados em um centro de referência em doenças raras no Brasil após o diagnóstico e antes do início do tratamento medicamentoso através da TRE.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal com informações obtidas através da análise de prontuários dos pacientes com diagnóstico molecular de DP de início tardio e acompanhados pelo Centro de Genética Médica do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), localizado na cidade do Rio de Janeiro (RJ), no período entre 2010 e 2015. Informações sobre a história

clínica e a função respiratória referentes ao período após o diagnóstico e antes do início do tratamento medicamentoso com a TRE foram analisados. Como exclusão foi considerada a inexistência de informações acerca da função respiratória à época do diagnóstico. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição, como parte do Registro Internacional da Doença de Pompe.

A caracterização dos pacientes e a história clínica foram baseadas nas informações relativas ao sexo, tipo de mutação patogênica encontrada, idade ao início dos sintomas, tipo de sintoma inicial (motor ou respiratório), idade ao diagnóstico e tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico molecular definitivo. Os principais sintomas motores iniciais comumente relatados e descritos para a DP e que foram buscados nos prontuários incluíram fraqueza muscular proximal de membros inferiores e/ou superiores; dificuldade para correr, subir escadas ou deambular; quedas frequentes; fraqueza muscular de tronco; e escoliose. Os sintomas respiratórios compreenderam ortopneia; dispneia após exercício; dispneia em repouso; e distúrbios respiratórios do sono.<sup>(22)</sup> Para complementar a caracterização da amostra, a função locomotora foi descrita através da escala de Walton Gardner-Medwin (WGM)<sup>(23)</sup> e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6). A WGM é uma escala com pontuação de 0 a 10 que caracteriza a capacidade de locomoção, atribuindo-se o valor 0, quando todas as atividades são realizadas normalmente, até 10, quando há restrição completa ao leito. A DTC6 foi registrada em metros e em percentual do valor previsto de acordo com as equações descritas por Iwama et al.<sup>(24)</sup> e Priesnitz et al.<sup>(25)</sup> para cada faixa etária.

As variáveis funcionais respiratórias de interesse incluíram a CVF, medida em posição sentada e supina e VEF<sub>1</sub>, expressos através de percentual do previsto (CVF% e VEF<sub>1</sub>%), assim como relação VEF<sub>1</sub>/CVF (em %)<sup>(26)</sup>; diferença da CVF entre as posições sentada e supina ( $\Delta$ CVF%), calculada através da equação  $[(CVF_{\text{sentado}} - CVF_{\text{supino}})/CVF_{\text{sentado}}] \times 100$ ; uso de suporte ventilatório mecânico (invasivo ou não invasivo); e presença de via aérea artificial. As medidas volumétricas foram realizadas utilizando o espirômetro MasterScope® (Jaeger, Hoenberg, Alemanha), de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society*,<sup>(27)</sup> sendo que valores de CVF  $\geq$  80% do previsto foram considerados normais para a posição sentada.

Os dados foram analisados através de estatística descritiva utilizando o pacote estatístico IBM SPSS Statistics for Windows, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). As variáveis nominais foram apresentadas utilizando a análise por frequências e, para as variáveis numéricas, a mediana e o valor mínimo e máximo.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, sete pacientes com DP de início tardio foram identificados, sendo todos

acompanhados pela instituição. Apenas um paciente foi excluído por não possuir exame espirométrico referente ao período em questão. Os resultados individuais estão descritos nas Tabelas 1 e 2. Dos pacientes incluídos, quatro (66,7%) eram do sexo masculino. Todos eram heterozigotos compostos para a mutação encontrada. A mutação intrônica c-32-13T>G estava presente em 100% dos casos, conhecida como sendo potencialmente leve, e a mutação *nonsense* c.2560C>T estava presente em três (50%) dos casos, conhecida como muito grave.<sup>(28)</sup>

A mediana do início dos sintomas foi de 15 anos de idade (variação, 13-50 anos), estando a fraqueza muscular presente como sintoma inicial em todos os pacientes, exceto no paciente 2, que era assintomático no momento do diagnóstico. Quedas frequentes, dificuldade para subir escadas, correr ou realizar exercícios vigorosos foram relatadas. A mediana da idade ao diagnóstico foi de 39,5 anos (variação, 10-63 anos), ocorrendo em dois adolescentes e quatro adultos de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde. A mediana do tempo entre os primeiros sintomas e a confirmação diagnóstica de DP foi de 8 anos (variação, 0-45 anos), variando entre 0 e 2 anos para os adolescentes e entre 4 e 45 anos para os adultos. Todos foram capazes de deambular, com escore na escala WGM mínimo de zero e máximo de 6, este último representando deambulação apenas com auxílio. A mediana da DTC6 foi de 391,7 m (variação, 97-702 m e 19-110% do valor previsto para a idade).

Considerando a CVF em posição sentada, quatro pacientes (66,7%) apresentaram comprometimento do sistema respiratório ao diagnóstico, com CVF% < 80%

do previsto e relação VEF<sub>1</sub>/CVF normal, caracterizando um distúrbio ventilatório restritivo, como esperado para as doenças neuromusculares. Apenas um paciente já fazia uso de suporte ventilatório mecânico não invasivo de forma intermitente, sendo esse o que apresentou o menor valor de CVF% na posição sentada e supina (22,9% e 10,9%, respectivamente) e a maior  $\Delta$ CVF% (52,38%). Nenhum paciente fazia uso de suporte ventilatório invasivo ou havia sido traqueostomizado. As medianas da CVF% em posição sentada foram de 71% (variação, 22,9-104,6%), da CVF% em posição supina de 58% (variação, 10,9-106,9%), de  $\Delta$ CVF% de 24,5% (variação, -4,59% a 52,4%), de VEF<sub>1</sub>% de 70,35% (variação, 27,0-106,8%) e da relação VEF<sub>1</sub>/CVF (em %) de 102,4% (variação, 96,3-118,0%). Estratificando por faixa etária, apenas os dois adolescentes apresentaram espirometria na faixa de normalidade.

## DISCUSSÃO

A descrição das características da história clínica de nossos pacientes com DP foi semelhante às encontradas na literatura. O tipo de sintoma inicial foi predominantemente motor, a mediana da idade ao diagnóstico foi de 39,5 anos, com atraso entre os sintomas iniciais e o diagnóstico de 8 anos. Dados de Byrne et al.,<sup>(16)</sup> obtidos através da análise do registro de pacientes com DP administrado pela *Genzyme Corporation*, revelaram uma predominância de sintomas motores, mediana da idade ao diagnóstico de 37,1 anos e atraso no diagnóstico de 4 anos. Esse atraso foi um pouco maior na análise feita por Kishnani et al.<sup>(22)</sup> A mediana da idade ao início dos sintomas foi menor no nosso grupo (15,0 anos vs. 28,8 anos).

**Tabela 1.** Descrição geral dos pacientes na presente série de casos.<sup>a</sup>

ID	Sexo	Nascimento, ano	Mutação AGA		Idade ao início dos sintomas, anos	Tipo de sintoma inicial	Idade ao diagnóstico molecular, anos	Tempo de atraso no diagnóstico, anos
			Alelo 1	Alelo 2				
1	M	1992	c.-32-13T>G	c.2560C>T	15	Motor	17	2
2	F	2000	c.-32-13T>G	c.2560C>T	-	Assintomático	10	-
3	M	1988	c.-32-13T>G	c.2646+2T>A	13	Motor	25	10
4*	M	1958	c.-32-13T>G	c.1912G>T	50	Motor	54	4
5**	M	1954	c.-32-13T>G	c.1912G>T	13	Motor	58	45
6	F	1951	c.2560C>T <sub>1</sub>	c.-32-13T>G	40	Motor	63	23

ID: identificação; F: feminino; e M: masculino. \*Os pacientes 1 e 2 e os pacientes 4 e 5 eram irmãos.

**Tabela 2.** Descrição funcional dos pacientes na presente série de casos.

ID	CVFsentado, % previsto	CVFsupino, % previsto	$\Delta$ CVF, %	VEF <sub>1</sub> , % previsto	VEF <sub>1</sub> /CVF, % previsto	Suporte ventilatório	Escore WGM	DTC6 m	DTC6 % previsto
1	104,6	94,4	9,72	106,8	100,7	Não	0	500	77
2	102,2	106,9	-4,59	105,7	104	Não	0	495	79
3	58,5	48,4	17,31	65,7	111,6	Não	1	702	110
4	60,7	42,2	30,45	58,7	96,3	Não	3	376	64
5	22,9	10,9	52,38	27	118	Sim	6	180	39
6	77	45	41,63	75	100	Não	6	97	19

ID: identificação;  $\Delta$ CVF: CVFsentado menos CVFsupino; WGM: escala de Walton Gardner-Medwin; e DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

A raridade da doença, a variabilidade da apresentação clínica, a sobreposição de sinais e sintomas com outras doenças neuromusculares e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde fazem, em muitos casos, com que o tempo até o diagnóstico seja muito longo. O atraso no diagnóstico parece maior em indivíduos mais velhos, o que nos aponta para uma melhora no conhecimento da doença nos dias atuais.<sup>(16,22)</sup> Considerando que pacientes mais jovens e menos acometidos apresentam resultados mais favoráveis à administração da TRE,<sup>(13)</sup> a importância do diagnóstico e do início do tratamento precoces é evidente.

Atualmente, mais de 500 mutações já foram identificadas, com efeitos esperados variando entre muito graves e não patogênicos.<sup>(28)</sup> A mutação mais frequente observada em nosso grupo também é a mais frequentemente relatada por outros autores.<sup>(16,29)</sup> Entretanto, o comportamento fenotípico não é explicado exclusivamente pelo genótipo encontrado, especialmente na forma tardia da doença. Diferenças fenotípicas estão presentes mesmo em membros de uma mesma família, incluindo irmãos.<sup>(29)</sup> Os casos 1 e 2 e 4 e 5, respectivamente, tratam-se de irmãos portadores da doença. Em ambos os casos, diferenças na apresentação e na gravidade foram observadas. Contudo, o diagnóstico do irmão mais novo foi facilitado pela história familiar, possibilitando uma condição funcional melhor no momento do diagnóstico. Registros revelam que 32% dos pacientes com DP tardio tiveram um irmão com diagnóstico de DP<sup>(16)</sup>; dessa forma, acreditamos que o rastreamento familiar pode ser útil para a identificação de pacientes assintomáticos e contribuir para um melhor prognóstico.

O acompanhamento da função respiratória em pacientes com DP é imperativo.<sup>(6,7,20)</sup> Em 2013, Ambrosino et al.<sup>(21)</sup> descreveram o manejo básico da disfunção respiratória na DP, incluindo avaliações periódicas a cada 3-12 meses, de acordo com a velocidade de progressão da doença, monitorização dos sinais e sintomas respiratórios, espirometria em posição sentada e em supino, medida de P<sub>Imáx</sub>, pico de fluxo de tosse, análise dos gases sanguíneos e, em alguns casos, polissonografia e estudo da deglutição. Consensos e diretrizes para o manejo da DP também apresentam recomendações semelhantes.<sup>(6,7,20,30)</sup>

A fisiopatologia da insuficiência respiratória crônica nas doenças neuromusculares inclui não só a fraqueza dos músculos respiratórios, mas também alterações da complacência da parede torácica, do controle central respiratório e da deglutição, que, por sua vez, são responsáveis pela ineficácia da tosse, hipoventilação alveolar, deformidades torácicas, apneia do sono, atelectasias, hiper-reatividade de vias aéreas e pneumonias de repetição.<sup>(31)</sup> Diferentemente de outras doenças neuromusculares nas quais a perda da capacidade de deambulação precede a insuficiência ventilatória,<sup>(5,17)</sup> na DP, os sintomas respiratórios podem se manifestar precocemente, podendo ser o sintoma inicial em 8,5% dos casos.<sup>(4)</sup> Apesar do pequeno tamanho amostral, os resultados encontrados para a capacidade de locomoção

e para a DTC6 quando comparados com os resultados espirométricos parecem corroborar a hipótese de heterogeneidade no comprometimento dos sistemas respiratório e locomotor.<sup>(32)</sup> O paciente com a maior DTC6 já apresentava reduções de CVF% em posição sentada, em supino e de  $\Delta$ CVF%, e o paciente com a menor DTC6 não apresentou o distúrbio ventilatório mais grave.

No nosso estudo, nenhum dos pacientes acompanhados apresentou sintomas respiratórios como a primeira manifestação. Entretanto, ao diagnóstico, em 66,7% deles observamos sinais de comprometimento do sistema respiratório através da redução da CVF% na posição sentada (CVF < 80% do previsto). Apesar da ausência de sintomas respiratórios como manifestação inicial da doença e do atraso entre o início dos sintomas e a primeira espirometria, não podemos excluir a existência de algum grau de comprometimento respiratório em fases bem iniciais da DP, porém, sem ignorar que a idade e o tempo de doença sintomática parecem também contribuir com a piora dos achados funcionais. É possível que sintomas respiratórios mais brandos estivessem presentes, mas que não tenham sido percebidos devido à sobreposição com sintomas motores mais proeminentes. Indagação e descrição padronizada dos sinais e sintomas encontrados, especialmente no início da apresentação da doença, podem facilitar o conhecimento e o acompanhamento dos pacientes.

As medidas de força muscular respiratória através da P<sub>Imáx</sub> e P<sub>Emáx</sub> podem ter grande relevância na identificação do início do comprometimento dos músculos respiratórios, visto que sua alteração pode preceder a redução volumétrica identificada através da capacidade vital. Infelizmente, em nosso grupo, não foi encontrada essa informação nos registros de um dos pacientes, e dois não conseguiram realizar a manobra de forma aceitável e reprodutível. Assim, as medidas de P<sub>Imáx</sub> e P<sub>Emáx</sub> não puderam ser incluídas na análise, representando uma limitação do estudo.

A fraqueza diafragmática é uma disfunção característica da DP,<sup>(17,18)</sup> sendo considerada a principal causa de distúrbios respiratórios durante o sono e de insuficiência respiratória.<sup>(33)</sup> Prigent et al.,<sup>(34)</sup> através da estimulação magnética do nervo frênico, e Wens et al.,<sup>(18)</sup> através de ressonância magnética, confirmaram o predomínio da fraqueza diafragmática frente aos músculos respiratórios torácicos na DP. O método mais acurado para a avaliação da função diafragmática é a mensuração da pressão transdiafragmática durante um esforço respiratório máximo ou durante respiração espontânea ou ainda através de estimulação magnética bilateral do nervo frênico. Esses testes têm a desvantagem de serem invasivos e pouco aceitos pelos pacientes, principalmente quando precisam ser repetidos várias vezes, tornando sua indicação limitada na prática clínica.<sup>(35)</sup> De forma mais simples, a avaliação da fraqueza diafragmática pode ser inferida pela mensuração da CVF% em supino e por sua diferença entre sentado e em supino, apresentando forte correlação com a variação do diâmetro crânio-caudal observado através da

ressonância magnética.<sup>(18,36)</sup> Indivíduos normais podem apresentar uma redução de CVF% de sentado para supino de até 10%.<sup>(37)</sup> Reduções > 25% caracterizam fraqueza diafragmática, com sensibilidade de 79% e especificidade de 90%.<sup>(19)</sup> Em nossa amostra, 66,7% dos pacientes apresentaram  $\Delta$ CVF% > 10%, e 50% deles,  $\Delta$ CVF% > 25%. Essa avaliação é recomendada para o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes com DP por ser um potencial marcador de gravidade da disfunção respiratória. Uma redução > 10% fortalece o diagnóstico de DP.<sup>(30)</sup> Outros métodos também estão descritos para a avaliação diafragmática, como a fluoroscopia, ultrassonografia, eletromiografia e pletismografia optoeletrônica,<sup>(38)</sup> porém ainda com baixa utilização na prática clínica na DP.

A justificativa para o predomínio do acometimento diafragmático na disfunção respiratória ainda não está clara. Estudos em modelo animal sugerem que a lesão muscular pode estar associada à patologia dos motoneurônios espinhais, em especial do motoneurônio frênico, o que contribui para o déficit motor diafragmático mais acentuado.<sup>(17,39,40)</sup>

Com a progressão da fraqueza muscular respiratória, o uso do suporte ventilatório não invasivo tem sido

indicado, auxiliando no controle da hipoventilação noturna e na síndrome da apneia do sono, assim como na insuficiência respiratória aguda e crônica.<sup>(14,21)</sup> Apenas um paciente em nossa série fazia uso desse recurso. Indicações específicas em relação ao momento de se iniciar o uso de suporte ventilatório na DP não estão descritas. O uso de recomendações para doenças neuromusculares em geral contribui para esse processo.

O acometimento do sistema respiratório estava presente em 66,7% dos pacientes, com disfunção diafragmática caracterizada por  $\Delta$ CVF% > 25% em 50% de nossa série no momento do diagnóstico, sugerindo que mesmo não sendo a manifestação inicial, esse pode ocorrer precocemente em um número significativo de casos. Mais estudos são necessários para o melhor entendimento desse acometimento, em especial da disfunção diafragmática. O perfil de sinais e sintomas utilizado por Llerena et al.<sup>(7)</sup> e Kishnani et al.,<sup>(22)</sup> as recomendações inseridas no Registro Internacional da Doença de Pompe e o manejo respiratório proposto por Ambrosino et al.<sup>(21)</sup> podem ser de grande importância na abordagem dos pacientes com suspeita ou já diagnosticados com DP.

## REFERÊNCIAS

- 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(1):69-72. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980827\)79:1<69::AID-AJMG16>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980827)79:1<69::AID-AJMG16>3.0.CO;2-K)
- Chiang SC, Hwu WL, Lee NC, Hsu LW, Chien YH. Algorithm for Pompe disease newborn screening: results from the Taiwan screening program. *Mol Genet Metab.* 2012;106(3):281-6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.04.013>
- Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet.* 2012;379(9813):335-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61266-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61266-X)
- Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J, et al. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):84-91. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.014>
- van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a Nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:88. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-88>
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):267-88. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3>
- Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr.* 2009;155(4 Suppl):S47-56. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.006>
- van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909859>
- Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009;66(3):329-35. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b24e94>
- Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:49. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-49>
- van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, Hop WC, van den Berg B, Reuser AJ, et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):129-36. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.06.012>
- Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve.* 2008;38(4):1236-45. <https://doi.org/10.1002/mus.21025>
- de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, de Visser M, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:73. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-73>
- Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med.* 2009;103(4):477-84. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.009>
- Güngör D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:34. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-34>
- Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Müller-Felber W, Prasad S, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2011;103(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.02.004>
- Fuller DD, ElMallah MK, Smith BK, Corti M, Lawson LA, Falk DJ, et al. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):241-9. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.06.007>
- Wens SC, Ciet P, Perez-Rovira A, Logie K, Salamon E, Wielopolski P, et al. Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. *BMC Pulm Med.* 2015;15:54. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0058-3>
- Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(11):123-8. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.18053>
- Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe

- disease. *Muscle Nerve*. 2012;45(3):319-33. <https://doi.org/10.1002/mus.22329>
21. Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, Vienello A, Vitacca M. The role of respiratory management of Pompe disease. *Respir Med*. 2013;107(8):1124-32. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.004>
  22. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Timing of diagnosis of patients with Pompe Disease: data from the Pompe Registry. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(10):2431-43. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36110>
  23. Gardner-Medwin D, Walton JN. The clinical examination of voluntary muscles. In: Walton JN, editor. *Disorders of Voluntary Muscles*, 3rd ed., Edinburgh: Churchill Livingstone; 1974, p. 517-60.
  24. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weight-walk distance product in health Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(11):1080-5. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032>
  25. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference value for the 6-min walk test in health children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1174-9. <https://doi.org/10.1002/ppul.21062>
  26. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725-34.
  27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
  28. Erasmus MC [homepage on the internet]. Rotterdam: Erasmus MC; c2015 [cited 2015 Dec 12]. Available from: [www.pompecenter.nl](http://www.pompecenter.nl)
  29. Kross M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(1):59-68. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31318>
  30. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2009;40(1):149-60. <https://doi.org/10.1002/mus.21393>
  31. Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Diseases. *Indian J Pediatr*. 2015;82(9):841-51. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1814-3>
  32. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1024-31. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00020005>
  33. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology*. 2001;57(7):1290-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.7.1290>
  34. Prigent H, Orlikowski D, Laforêt P, Letilly N, Falaize L, Pellegrini N, et al. Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1545-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00169011>
  35. Meric H, Falaize L, Pradon D, Orlikowski D, Prigent H, Lofaso F. 3D analysis of the chest wall motion for monitoring late-onset Pompe disease patients. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(2):146-52. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.11.003>
  36. Gaeta M, Musumeci O, Mondello S, Ruggeri P, Montagnese F, Cucinotta M, et al. Clinical and pathophysiological clues of respiratory dysfunction in late-onset Pompe disease: New insights from a comparative study by MRI and respiratory function assessment. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(11):852-8. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.09.003>
  37. Allen SM, Hunt B, Green M. Fall in vital capacity with posture. *Br J Dis Chest*. 1985;79(3):267-71. [https://doi.org/10.1016/0007-0971\(85\)90047-6](https://doi.org/10.1016/0007-0971(85)90047-6)
  38. Boon AJ, O'Gorman C. Ultrasound in the Assessment of Respiration. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(2):112-9. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000240>
  39. DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K, DeRuisseau KC, Donnelly WH Jr, Mah C, et al. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9419-24. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902534106>
  40. Falk DJ, Todd AG, Lee S, Soustek MS, ElMallah MK, Fuller DD, et al. Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease. *Hum Mol Genet*. 2015;24(3):625-36. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu476>