

## PRIMEIRO CASO DE DOENÇA DE POMPE EM ADULTO NO PARÁ

### FIRST CASE OF POMPE DISEASE IN AN ADULT IN PARÁ

Bruna Maria Lima de Souza<sup>1</sup>  
Layra Luzia Gambôa Lima Freire<sup>2</sup>  
Apollo Vinícius Fernandes Neves<sup>3</sup>  
Thayná Massako Nogueira Inoue<sup>4</sup>  
Marcos Manoel Honorato<sup>5</sup>  
José Alexandre Neto<sup>6</sup>

**RESUMO:** A Doença de Pompe é uma condição hereditária rara, marcada pela deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA) que leva ao depósito de glicogênio no meio intracelular, culminando em danos teciduais irreversíveis principalmente nas células musculares. O presente estudo tem como objetivo relatar o primeiro caso da doença em adulto no estado do Pará, analisando a história clínica e a terapia empregada para tentar estabilizar e evitar piora na qualidade de vida. Para a coleta de dados foram utilizadas informações provenientes de prontuário, obtido na clínica privada onde a paciente foi atendida. Identificou-se indivíduo feminino de 43 anos, que apresentou quadro inicial, por volta da terceira década de vida, com mialgia e fadiga, de forma proximal, lenta e progressiva, até comprometer suas tarefas diárias. A paciente apresentou também, tetraparesia, eletroneuromiografia com potenciais miopáticos em todos os músculos avaliados, além de níveis elevados de creatinofosfoquinase e atividade de GAA reduzida. A mesma não tinha comprometimento respiratório nem cardiomiopatia associados. A paciente possuía avós paternos consanguíneos e um irmão que faleceu com sintomas semelhantes e falência respiratória. Na análise genética foi constatada a mutação C.-32-13T>G, sendo uma variante comum na doença de Pompe de início tardio. Até o momento, após período de 17 meses com o tratamento de reposição enzimática e sessões de fisioterapia motora vem evoluindo com melhora motora e sem deterioração respiratória, sugerindo estabilidade do quadro e recuperação da autonomia da paciente na realização de suas atividades cotidianas.

**Palavras-chave:** Doença do armazenamento de glicogênio tipo II. Debilidade muscular. Terapia de reposição de enzima.

<sup>1</sup>Graduada em medicina, Universidade do Estado do Pará.

<sup>2</sup>Graduada em medicina, Universidade do Estado do Pará.

<sup>3</sup>Graduado em medicina, Universidade do Estado do Pará.

<sup>4</sup>Graduada em medicina, Universidade do Estado do Pará.

<sup>5</sup>Médico neurologista, Doutor em neurologia, professor da Universidade do Estado do Pará.

<sup>6</sup>Médico cardiologista arritmologista, professor da Universidade do Estado do Pará.

**ABSTRACT:** Pompe's Disease is a rare hereditary condition, marked by the acid alpha glucosidase enzyme (GAA) deficiency remaining a storage of glycogen in the cell, and so it results in irreversible damage, mainly in muscle cells. This study intends to report the first case of Late Onset Pompe Disease (LOPD) in the state of Pará, analyzing clinical story and the treatment performed to try to stabilize and avoid worsening quality of life. About data collection were used informations from patient record at the private clinic where she was attended. It was identified a 43 years old female patient with clinical condition of myalgia and muscle weakness that began around the third decade of life and arose proximally, progressively and slowly, compromising her daily tasks. The patient has also presented tetraparesis, electromyography with myopathic potential in all muscles evaluated and high creatinophosphokinase and low GAA activity. She did not have neither respiratory impairment nor cardiomyopathy associated. The patient had inbreeding paternal grandparents and a brother who died with the same symptoms and respiratory failure. Genetic analyses demonstrated C.-32-13T>G mutation that is common in Late Onset Pompe Disease. At the moment, after the period of 17 months of enzyme replacement therapy as well as motor physiotherapy sessions she has been progressing with motor function improvement, without respiratory damage that suggests stabilization of symptoms and recovering patient's autonomy in her routine.

**Keywords:** Glycogen storage disease type II. Muscle weakness. Enzyme replacement therapy.

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Pompe (DP), também conhecida como glicogenose tipo II, faz parte das doenças de depósito lisossomal, caracterizada por uma mutação no gene GAA que leva à deficiência da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA). Em indivíduos saudáveis, a enzima é responsável por promover glicogenólise e liberar glicose conforme a demanda celular. O defeito na enzima tem como consequência o acúmulo de glicogênio no meio intracelular, culminando em danos teciduais irreversíveis devido à hipertrofia (BRASIL, 2021).

Segundo Haleen et al. (2025), mais de 300 variantes de mutação do gene já foram identificadas e correlacionam-se com diferentes apresentações fenotípicas. Estas informações encontram-se listadas em um banco de dados de acesso livre exclusivo da doença, que une as variantes e casos relatados na literatura até o momento.

Apesar das diversas variantes patogênicas, a doença possui duas classificações, que se baseiam na idade de início dos sintomas. A forma clássica, ou precoce, apresenta-se antes de um ano de idade e é a apresentação mais grave, podendo levar os pacientes ao óbito numa média de 8.7 meses de idade se não tratada da forma correta (CHIEN; HWU; LEE, 2013). Esses pacientes podem evoluir com cardiomegalia logo após o nascimento e hipotonia grave, impedindo o alcance dos marcos de desenvolvimento esperados para idade, sendo este um importante alerta para pesquisa deste diagnóstico (HALEEN et al., 2025).

Já na Doença de Pompe de início tardio, a variante genética da mutação permite que a enzima alfa-glicosidase ácida tenha uma atividade residual, permitindo que esses pacientes alcancem diversas faixas etárias até manifestar os sintomas (VISSING; LUKACS; STRAUB, 2013). Diferentemente da forma clássica, a forma de início tardio tende a cursar com maior acometimento da musculatura esquelética e insuficiência respiratória, levando esses pacientes ao uso de cadeira de rodas e auxílio de ventilação mecânica com a progressão da doença (NIÑO et al., 2019).

Com base no estudo de Laney et al. (2025), na forma tardia, há um grande atraso entre o tempo de apresentação dos sintomas iniciais e o tempo de diagnóstico (cerca de 10 anos), podendo ser ainda mais demorado caso o paciente receba um diagnóstico incorreto de outras doenças neuromusculares. Nesse sentido, esforços de diversas instituições em viabilizar ferramentas diagnósticas, tanto clínicas quanto laboratoriais e anatomopatológicas, são de suma importância, a fim de garantir a esses pacientes uma possibilidade de acesso ao tratamento, disponível desde 2006, que traz novos desfechos a um diagnóstico antes fatal (MOSCHETTI et al., 2025).

O tratamento atual baseia-se na reposição da enzima deficitária, que possibilita a esses pacientes uma melhor qualidade de vida (KISHNANI et al., 2024). Entretanto, limitações ao tratamento foram encontradas em sua aplicação clínica, como a persistência da progressão da doença, levando ao desenvolvimento de terapias que pudessem oferecer melhores resultados a longo prazo, como a reposição com cipaglucosidase alfa mais o miglustat (MOSCHETTI et al., 2025).

Segundo Niño et al. (2019), é de suma importância reunir informações da doença a fim de compreender melhor as relações entre genótipo e fenótipo. Nesse contexto, o presente estudo objetiva relatar um caso de Doença de Pompe em uma mulher adulta na região da Amazônia, onde os recursos médicos são escassos, tornando desafiador o diagnóstico e manejo de doenças raras.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

Em 1932, Joannes Pompe descreveu o primeiro caso de Doença de Pompe a partir da análise anatomopatológica do cadáver de uma criança, cuja causa inicial de morte havia sido atribuída à pneumonia, sendo identificado o intenso acúmulo de glicogênio em compartimentos

intracelulares nos tecidos dos músculos cardíaco e esqueléticos (FUKUDA et al., 2007). Atualmente, sabe-se que esse acúmulo se deve a mutações no gene GAA.

Localizado no cromossomo 17q25.2-q25.3, o gene GAA é responsável pela codificação da enzima alfa-glicosidase ácida, que atua nos lisossomos efetuando a quebra do glicogênio em glicose, a principal fonte de energia para o metabolismo celular (CASTELLAR-LEONES et al., 2024). Mutações neste gene inativam completamente ou parcialmente a atividade desta enzima, levando ao acúmulo de glicogênio a níveis tóxicos e deletérios ao meio intracelular, que resulta nas diversas apresentações clínicas da doença (VAN DER PLOEG; REUSER, 2008).

## 2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Segundo o protocolo de diretrizes clínicas e terapêuticas para Doença de Pompe (BRASIL, 2021), a doença pode ser classificada em 4 subtipos, de acordo com a idade de início da doença. O grupo A inclui pacientes que apresentam os sintomas típicos antes dos 12 meses, sendo o acometimento do miocárdio com cardiomegalia um marco importante na apresentação clínica. Os pacientes do grupo B também apresentam sintomas antes do primeiro ano de vida, mas não apresentam cardiomiopatia hipertrófica. Os grupos C e D englobam os pacientes com a forma tardia da doença, ou seja, após os 12 meses de vida, com manifestações tipicamente apresentadas até a adolescência e na fase adulta, respectivamente.

Os sintomas iniciais da Doença de Pompe tardia costumam incluir mialgia, intolerância ao exercício e fadiga. Alguns pacientes podem apresentar insuficiência respiratória súbita, com envolvimento seletivo do diafragma, mais grave em relação aos músculos intercostais ou abdominais, que se manifesta clinicamente por infecções respiratórias de repetição, tosse ineficaz, dispneia, síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono com hipersonia diurna e cefaleia matinal. A dor é outro sintoma precoce, muitas vezes esquecido e subestimado. A fraqueza tem predominância proximal, manifestando-se clinicamente por quedas frequentes, instabilidade da marcha, fraqueza do pescoço, atrofia dos músculos paravertebrais, disfagia, fraqueza facial, ptose e comprometimento respiratório restritivo (MILLAN-PEREZ et al., 2023).

Em estágios avançados, os pacientes queixam-se de dificuldade para caminhar, correr, praticar esportes ou levantar-se do chão ou da cadeira. Os sintomas progridem lentamente e afetam os músculos axiais, da cintura escapular e respiratórios. Os membros inferiores e os músculos paravertebrais são afetados inicialmente, seguidos pelos membros superiores e os

músculos respiratórios. Quando os músculos fixadores da escápula, o músculo subescapular e os flexores do pescoço são alterados, uma protuberância da escápula definida como uma "escápula em forma de asa" ou escápula alada (escápula alata) é claramente perceptível em repouso. A progressão da fraqueza pode levar ao aparecimento de escoliose e consequente hiperlordose lombar devido à redução da força dos músculos do tronco. Pacientes com DP de início tardio também podem apresentar fraqueza facial e bulbar. O envolvimento dos músculos bulbares causa disfagia e disartria. Nos estágios posteriores, os pacientes precisarão de dispositivos de ventilação assistida (MILLAN-PEREZ et al., 2023).

### 2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de deficiência de GAA de início infantil deve ser suspeitado em um bebê com hipotonia profunda e insuficiência cardíaca. Elevações de creatinofosfoquinase (CPK), lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST) são comumente vistas. A forma de início tardio da deficiência de GAA deve ser suspeitada em crianças e adultos com fraqueza proximal progressiva em uma distribuição membro-cintura. A creatinofosfoquinase pode estar normal nessa forma da doença. A capacidade vital forçada (CVF) no teste de função pulmonar geralmente é reduzida substancialmente em adultos (Hahn; Firth; Tepas, 2024).

5

A atividade da enzima GAA pode ser medida em glóbulos brancos ou manchas de sangue seco. Este ensaio está disponível em laboratórios de diagnóstico clínico bioquímico/genético. O ensaio da atividade da enzima GAA é uma ferramenta de detecção confiável para o diagnóstico de todas as formas de deficiência de GAA. A medição da atividade de GAA no músculo obtido por biópsia é uma abordagem complicada pela maior invasividade, anestesia e potencial para falsos positivos devido ao processamento inadequado da amostra (HAHN; FIRTH; TEPAS, 2024). No Brasil, este exame laboratorial está indicado quando o paciente é sintomático e deve ser confirmado pela atividade enzimática em outro tecido. Os fibroblastos da pele são considerados o tecido padrão-ouro para diagnóstico. Há ainda a possibilidade de realização de biópsia muscular que pode apresentar vacúolos citoplasmáticos mostrando aumento da atividade lisossomal à reação pela fosfatase ácida e aumento do conteúdo de glicogênio pela coloração de ácido periódico de Schiff (PAS-positivo) (BRASIL, 2021).

Os testes enzimáticos apresentam limitações no que se refere à identificação do grau de comprometimento de produção da enzima e, portanto, para diferenciar os homozigotos e heterozigotos, os testes genéticos são recomendados. A análise do gene GAA pode ser útil

quando a atividade enzimática é próxima ao normal e o paciente é sintomático, no aconselhamento genético e no auxílio na classificação da apresentação clínica da Doença de Pompe (BRASIL, 2021).

O sequenciamento genético é o teste padrão-ouro para confirmar o diagnóstico, pois é menos invasivo e pode fornecer informações de genótipo-fenótipo. A descoberta de duas variantes patogênicas no gene GAA é considerada confirmatória. A mutação de splicing C.-32-13T>G é a variante mais comum em pacientes com deficiência de GAA de início tardio, envolvendo uma troca de base nitrogenada específica no gene - de uma Timina (T) por uma Guanina (G) - que causa a remoção incorreta de um éxon durante a produção da proteína. (PERUZZO; PAVAN; DARDIS, 2019).

## 2.4 PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

Como a doença possui diferentes manifestações sistêmicas, o tratamento deve incluir abordagem com diferentes profissionais, incluindo tratamento psicossocial, nutricional e fisioterapêutico, além de consulta médica e acompanhamento com especialistas para seguimento dos diferentes sintomas. O tratamento farmacológico específico pode ser feito através da Terapia de Reposição Enzimática (TRE) e visa corrigir a perda da função enzimática através do aumento dos níveis celulares e teciduais pela administração exógena da alfa-glicosidase. É importante ressaltar que, no Brasil, devido ao elevado impacto orçamentário associado ao uso da alfa-glicosidase para pacientes com DP de início tardio, por unanimidade, a alfa-glicosidase foi aprovada apenas para uso em pacientes com DP de início precoce (BRASIL, 2021).

O tratamento primário para deficiência de GAA é a terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa-glicosidase. A dosagem padrão é de 20 mg/kg administrados por via intravenosa a cada duas semanas. A dosagem pode ser aumentada duas vezes para 20 mg/kg uma vez por semana ou 40 mg/kg a cada duas semanas naqueles com uma resposta ruim à terapia inicial. Os efeitos adversos da infusão podem incluir: reações de hipersensibilidade graves, insuficiência cardiorrespiratória aguda e reações à infusão. No entanto, esses efeitos colaterais podem ser controlados por meio do uso padrão de pré-medicações, incluindo, acetaminofeno, loratadina, protocolos de anafilaxia, epinefrina, bloqueadores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>, e ainda glicocorticoides (HAHN; FIRTH; TEPAS, 2024).

Acerca do prognóstico, estudos demonstraram que o advento da terapia de reposição enzimática (TRE) melhorou os resultados clínicos e a sobrevivência para deficiência de GAA de início precoce e tardio. Em pacientes não tratados com doença de início tardio, a taxa de sobrevivência estimada de cinco anos a partir do momento do diagnóstico foi de 95% e caiu para 40% em 30 anos após o diagnóstico. O efeito da TRE foi uma chance de 59% menor de morrer em qualquer momento ou um ganho de aproximadamente um ano de vida em oito anos de tratamento. A idade média na morte foi pouco menos de 60 anos com tratamento. Evidências adicionais do benefício da TRE incluem efeitos positivos e estabilização em áreas de deambulação, suporte ventilatório com melhorias nos níveis de CPK, desempenho motor e função respiratória em dois terços dos pacientes em TRE (HAHN; FIRTH; TEPAS, 2024).

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Este estudo relata um caso de Doença de Pompe de Início Tardio (DP) no interior da Amazônia. Trata-se de uma pesquisa transversal e retrospectiva. Além de possuir caráter observacional, descritivo e não intervencionista, pois os pesquisadores se limitaram à simples observação e registro de dados, sem intervir ou modificar quaisquer aspectos dos fatos que foram estudados.

7

#### **3.2 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DA PESQUISA**

A pesquisa foi realizada no município de Santarém, localizado no oeste do estado do Pará. O local sede da pesquisa foi a clínica Unineuro Tapajós, onde a paciente procurou atendimento inicial, localizada na Rua Rosa Vermelha, 2272- Aeroporto Velho, Santarém-PA, 68010-200.

#### **3.3 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA**

Um indivíduo adulto diagnosticado com Doença de Pompe, sendo o seu caso o primeiro registrado no município e estado em questão. Foi garantido o consentimento expresso por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### 3.4 COLETA DE DADOS: TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

Os dados utilizados são provenientes de prontuário, obtido na clínica privada onde a paciente foi atendida, contendo informações tais quais: identificação, história da doença atual (HDA), antecedentes pessoais e familiares, exames laboratoriais e de imagem, conduta realizada e desfecho apresentado.

A análise ocorreu a partir de leitura e interpretação de informações colhidas por meio de ficha de coleta de dados, elaborada pelos próprios autores.

### 3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi realizado somente após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Estado do Pará sob o parecer 7.576.514, conforme normas previstas na resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## 4 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 43 anos, cabelereira, natural e residente de Santarém, Pará, procurou atendimento em consulta neurológica com queixa de fraqueza em membros inferiores, com início há cerca de 10 anos, inicialmente à direita, com posterior acometimento do lado esquerdo. O quadro estava associado à dor na coluna e parestesia. Relatava, ainda, cefaleia e sensação de queimação na boca. Referiu progressão dos sintomas para membros superiores, evoluindo com dor e sensação de calor em ambos os braços.

Referiu histórico de consanguinidade entre os avós paternos, além de quadro semelhante em irmão, que iniciou com perda de força muscular, evoluindo com limitação para exercer atividades laborais e cotidianas. E por fim, apresentou quadro de insuficiência respiratória, culminando em parada cardiorrespiratória, permanecendo dependente de suporte ventilatório mecânico por aproximadamente seis meses, até evoluir a óbito, sem diagnóstico etiológico esclarecido.

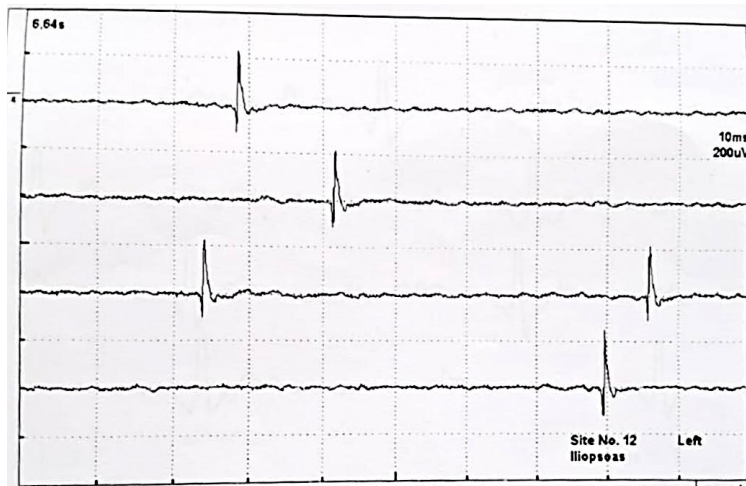
Ao exame neurológico, apresentava marcha atípica, com fraqueza muscular proximal em membros inferiores, apresentando força grau 3 a 4, reflexos osteotendíneos reduzidos e sensibilidade preservada.

Ressonância magnética da coluna dorsal não mostrava alterações e ressonância magnética da coluna lombar evidenciando espondilodiscoartropatia. Nos exames laboratoriais,

observou-se elevação da creatinofosfoquinase (CPK), com valor de 932 U/L (valor normal < 200 U/L).

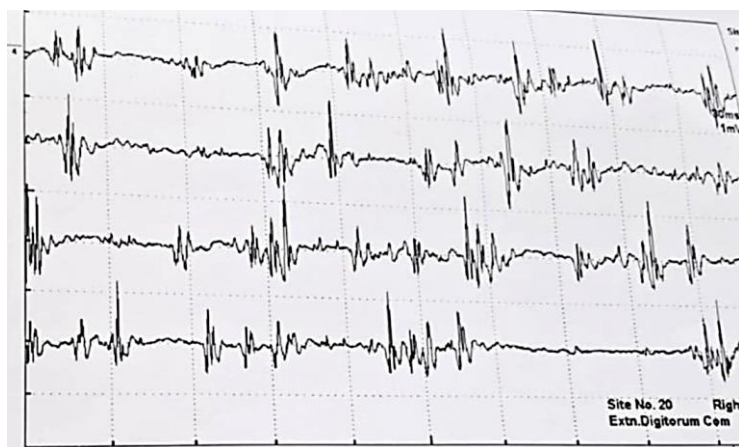
Após a avaliação inicial, foi realizada investigação para miopatia genética, com solicitação de eletroneuromiografia. O exame demonstrou condução sensitiva e motora preservada, porém a miografia evidenciou potenciais miopáticos em todos os músculos avaliados, ora com rarefação ora com potenciais curtos ou polifásicos, sugestivos de distrofia muscular do tipo cinturas (Figuras 1 e 2).

**Figura 1** - Avaliação eletroneuromiográfica do músculo iliopsoas



Fonte: SOUZA; FREIRE; NEVES; INOUE; HONORATO; NETO, 2026.

**Figura 2** - Avaliação eletroneuromiográfica do músculo extensor dos dedos



Fonte: SOUZA; FREIRE; NEVES; INOUE; HONORATO; NETO, 2026.

Com base na anamnese e na eletroneuromiografia, foi solicitada pesquisa enzimática para Doença de Pompe, por meio da dosagem da alfa-glicosidase ácida (GAA). O resultado revelou atividade reduzida, de  $0,42 \mu\text{mol/L/h}$  (valor de referência:  $>2,10 \mu\text{mol/L/h}$ ), confirmando deficiência enzimática.

Painel genético identificou duas variantes patogênicas em heterozigose no gene GAA (alfa-glicosidase ácida; OMIM 606800): chr17:80.104.542 T>G e chr17:80.107.866 G>A, compatíveis com glicogenose tipo II (GSD<sub>2</sub>), confirmando o diagnóstico de Doença de Pompe (OMIM 232300). Em seguida, procedeu-se à nova dosagem da atividade da enzima alfa-glicosidase ácida em outro tecido, que evidenciou valor de  $0,25 \mu\text{mol/L/h}$  (valor de referência:  $1-7,6 \mu\text{mol/L/h}$ ), mantendo-se reduzida como na amostra anterior.

Foi realizada ainda avaliação complementar. Ecocardiograma não evidenciou alterações estruturais ou funcionais e espirometria demonstrou parâmetros dentro da normalidade, sem sinais de comprometimento ventilatório.

A partir de então, foi solicitado o início da terapia de reposição enzimática com Alfa-glicosidase (Myozyme<sup>®</sup>), iniciada aproximadamente 24 meses após o início da investigação etiológica. O medicamento passou a ser administrado a cada 15 dias, não sendo observadas reações adversas.

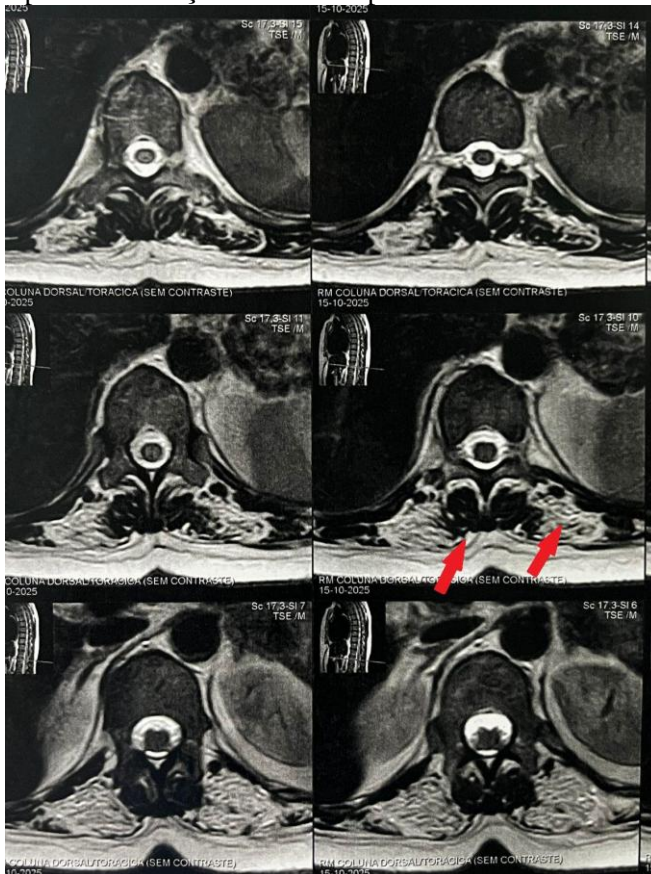
Houve melhora clínica significativa desde o início da terapia de reposição enzimática, com maior autonomia para a realização de atividades cotidianas - já levanta de cadeiras sem dificuldade, sai de casa sem acompanhante e até sobe degraus. Em nova consulta, trouxe dosagem de CPK, que demonstrou redução para  $644 \text{ U/L}$ , além de resultado de ressonância magnética, que constatou lipossustituição, sendo de grau moderado nos músculos paravertebrais torácicos e acentuado nos paravertebrais lombares e músculos do pescoço (Figuras 3 e 4).

**Figura 3** - Ressonância de pescoço em corte sagital na sequência T<sub>1</sub> sem contraste evidenciando lipossustituição da musculatura da língua



Fonte: SOUZA; FREIRE; NEVES; INOUE; HONORATO; NETO, 2026.

**Figura 4** - Ressonância de coluna torácica em corte axial na sequência T2 evidenciando lipossustituição muscular paravertebral



Fonte: SOUZA; FREIRE; NEVES; INOUE; HONORATO; NETO, 2026.

Associou-se tratamento não farmacológico com fisioterapia motora, observando-se melhora da força muscular em membros inferiores, bem como do padrão da marcha. Em reavaliação ao exame físico, evidenciou-se aumento do grau de força muscular, mantendo a sensibilidade preservada. Além disso, ela recebeu aconselhamento genético e foi orientada a

trazer para avaliação da função muscular outros familiares que tivessem sintomas semelhantes, porém estes permanecem assintomáticos.

## 5 DISCUSSÃO

Por se tratar de uma condição hereditária autossômica recessiva, a Doença de Pompe pode acometer ambos os sexos na mesma proporção, sendo maior o risco em caso de consanguinidade, como foi neste estudo. Ademais, pode se manifestar de formas variáveis de acordo com seu subtipo (MORI JUNIOR et al., 2023). A paciente aqui relatada possui a forma tardia da patologia, podendo ser classificada no subtipo D, cujas manifestações clínicas ocorrem a partir da vida adulta.

Embora pacientes com Doença de Pompe de início tardio não desenvolvam cardiomiopatia, eles podem apresentar sintomas em qualquer idade, após 1 ano de vida. Do ponto de vista muscular, os sintomas iniciais costumam ser mialgia, intolerância ao exercício e fadiga, seguidos de fraqueza muscular proximal de maior gravidade na cintura pélvica em relação à escapular (MILLAN-PEREZ et al., 2023). A paciente em nosso estudo apresentou quadro compatível, uma vez que teve o início de seus sintomas por volta da terceira década de vida, sendo caracterizado por fraqueza em membro inferior direito, primeiramente, além de dor na coluna.

Classicamente, as apresentações clínicas da DP de início tardio são acompanhadas por níveis elevados de creatinofosfoquinase (CPK), frequentemente com intolerância ao exercício e fadiga que progridem para fraqueza de cinturas e do esqueleto axial com insuficiência respiratória. Da mesma maneira, a paciente em questão apresentou achados laboratoriais e sinais clínicos da doença em fase inicial que chamaram atenção para levantar a hipótese diagnóstica da patologia referida. De acordo com a literatura, a Doença de Pompe de início infantil cursa com níveis de CPK bem elevados, muitas vezes ultrapassando 2.000 U/L, enquanto que na forma adulta o nível máximo raramente ultrapassa 1.000–1.500 U/L (TOSCANO; RODOLICO; MUSUMECI, 2019).

A fraqueza motora acomete os portadores da doença atingindo primeiro membros inferiores e os músculos paraespinais, seguidos pelos membros superiores e músculos respiratórios, dificultando as atividades de vida diária e favorecendo as alterações posturais. Os sintomas respiratórios podem ser também a manifestação inicial em alguns casos da DP.

Entretanto, quando estes são mais brandos podem não ser percebidos devido à sobreposição com sintomas motores mais proeminentes (SIXEL et al., 2017).

Em relação ao envolvimento músculo esquelético da paciente em estudo, a mesma apresentou força grau 3-4 em membros inferiores proximalmente na primeira consulta, sendo compatível com outros casos relatados na literatura, além de marcha atípica (DASOUKI et al., 2014). Por outro lado, não havia comprometimento respiratório.

Tendo em vista a apresentação clínica mais comum na Doença de Pompe de início tardio, na maioria das vezes a investigação dos doentes é realizada através de eletroneuromiografia e eventualmente biópsia muscular (FERREIRA, 2014). Na paciente apresentada esses exames foram cruciais para sinalizar uma miopatia e indicar uma investigação mais específica. Contudo, a literatura não descreve padrão eletroneuromiográfico específico para a referida patologia, permanecendo esse exame complementar apenas para fins de diagnóstico diferencial.

A paciente em nosso estudo não apresentou qualquer alteração no ecocardiograma. Apenas uma minoria dos pacientes com Doença de Pompe na forma adulta apresenta acometimento cardiovascular, incluindo anomalias na condução átrio-ventricular e hipertrofia miocárdica. Distúrbios do ritmo também já foram relatados, especialmente arritmias como, taquicardia supraventricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White ou bloqueio átrio-ventricular que exigiram implantação de marcapasso (TOSCANO; RODOLICO; MUSUMECI, 2019).

A respeito do diagnóstico de DP, nos últimos anos, o uso do teste em gota seca para dosagem da atividade da enzima alfa-glicosidase ácida (GAA) tornou a investigação mais simples e acessível. O teste apresenta boa sensibilidade e especificidade, independentemente dos diferentes métodos utilizados. O exame é um teste de triagem que tem sido sugerido como primeiro passo para o diagnóstico da doença de Pompe de início tardio. Em nosso estudo, a dosagem da atividade de GAA foi útil no diagnóstico. Esse exame deve ser utilizado na triagem de fraqueza muscular de cinturas inexplicada e miopatia indeterminada. Se a triagem for anormal, a confirmação do diagnóstico pode ser obtida por meio da atividade enzimática em linfócitos isolados ou da análise genética (LORENZONI et al., 2018). A Diretriz Terapêutica Brasileira para a Doença de Pompe afirma, em contrapartida, que o diagnóstico pode ser fechado através da constatação de atividade de GAA inferior a 40% do valor de referência, não sendo compulsório o painel genético (BRASIL, 2022).

Nesse sentido, a análise para a identificação do gene alterado pode ser recomendada para um diagnóstico mais preciso e oportuno da Doença de Pompe. A paciente aqui relatada apresentou atividade de GAA reduzida (20% do valor de referência) e teve seu material genético colhido para análise, que demonstrou presença da variante chr17:80.104.542 T>G (ou alternativamente: c.-32-13T>G), o que confirmou o diagnóstico da Doença de Pompe de início tardio. Tal achado é compatível com o descrito em vários estudos, sendo essa a variante patogênica mais encontrada em um estudo envolvendo 6 países da América Latina (BEVILACQUA et al., 2020).

Vale ressaltar que a variante c.-32-13T>G é o principal exemplo de mutação que pode não abolir completamente a transcrição do gene, levando à expressão da proteína e à retenção de alguma atividade residual da mesma. Isso explicaria, então, o motivo pelo qual essa alteração é encontrada com certa frequência na Doença de Pompe em adulto (PERUZZO; PAVAN; DARDIS, 2019).

Uma vez diagnosticada, a Terapia de Reposição Enzimática (TRE), com infusão intravenosa de alfa-*glucosidase* (Myozyme®) 20 mg/kg a cada duas semanas, tem como objetivo reduzir a progressão da doença e a perda irreversível de tecido muscular. Contudo, no Sistema Único de Saúde (SUS) este tratamento é destinado apenas para a forma precoce da doença, já que nesta a atividade enzimática pode chegar a menos de 1%, evoluindo para insuficiência respiratória com mais frequência. No entanto, sabe-se também que o uso do tratamento como prevenção do avanço da doença pode trazer benefícios à qualidade de vida dos pacientes com a forma tardia (BRASIL, 2022).

No caso da paciente deste estudo, foi iniciada a TRE 8 meses após a confirmação diagnóstica com o resultado do painel genético. Após 9 meses de aplicações quinzenais, a paciente já relatava melhora significativa, conseguindo sair de casa sem ajuda de terceiros. Ao exame físico, foi constatado aumento significativo de força muscular. Sendo tais achados compatíveis com os demonstrados em outros estudos, cujos resultados do uso de TRE foram positivos para melhora da força muscular (SALGADO RUEDA et al., 2023). A paciente apresentou também melhora no padrão da marcha com o auxílio das sessões de fisioterapia motora, que compõe a equipe multidisciplinar envolvida no tratamento da Doença de Pompe, viabilizando um cuidado integral (BRASIL, 2022).

Posteriormente, em nova consulta, a paciente apresentou resultado de CPK reduzido em relação ao valor inicial e ressonância magnética, que mostrou substituição acentuada de tecido

contrátil por tecido adiposo em alguns grupos musculares (Figuras 3 e 4), o que pode se correlacionar, como descrito em estudos, à perda progressiva da força muscular com comprometimento da função motora (NOGUEIRA, 2017).

Em contrapartida, o estudo de coorte STIG, com um acompanhamento de mais de 10 anos de pacientes com variantes tardias da Doença de Pompe, documentou que o benefício do tratamento a longo prazo é mais limitado, não havendo melhora do quadro clínico sob terapia de reposição enzimática para muitos pacientes após um certo período. Durante os primeiros 6 anos de TRE, a maioria dos pacientes ( $\geq 60\%$ ) apresentou força muscular estável ou melhorada em comparação com o valor basal. Os dados posteriores ao sétimo ano de terapia permanecem incertos ainda. Além disso, não houve melhora significativa da função pulmonar com a reposição de GAA em comparação ao curso natural da doença (GUTSCHMIDT et al., 2021).

Finalmente, estudos relatam que a TRE pode gerar dois tipos de reações imunológicas adversas. A primeira é a geração de anticorpos IgG específicos, neutralizantes da entrada ou catalisadores de GAA. O segundo tipo de reação é a hipersensibilidade associada ao GAA, que pode ser alérgica, mediada por antígenos específicos (com ou sem IgE), ou não alérgica, mediada por outros mecanismos, como ativação do complemento. De 30% a 40% das reações de hipersensibilidade são leves e se resolvem com o tratamento padrão, e ajustes na taxa de infusão da terapia de reposição enzimática (SALGADO RUEDA et al., 2023). Todavia, a paciente em nosso estudo não teve qualquer reação adversa.

Devido à DP ter forte associação com o histórico familiar, o aconselhamento genético, conforme efetuado no caso, é recomendado e pode significar um tratamento mais assertivo em outros membros da família que eventualmente possam ser afetados atualmente ou no futuro (PERUZZO; PAVAN; DARDIS, 2019).

## 6 CONCLUSÃO

O estudo mostra que o diagnóstico das miopatias genéticas, especialmente a Doença de Pompe, pode ser um desafio em cenários médicos com poucos especialistas e escassos recursos diagnósticos, o que possivelmente contribuiu para o óbito do irmão da paciente relatada. O alto grau de suspeição foi essencial para uma definição mais assertiva na paciente em questão. Da mesma forma, garantir o acesso ao tratamento farmacológico com reposição enzimática e reabilitação também consiste em uma tarefa complexa no país, já que as diretrizes terapêuticas ainda não atendem todos os pacientes afetados, tendo em vista o custo elevado.

Por se tratar de uma doença rara, a Doença de Pompe exige adequada articulação dos serviços de saúde para possibilitar o diagnóstico precoce, como o encaminhamento oportuno ao especialista, realidade desafiadora na região Norte do país, sobretudo em áreas remotas do interior da Amazônia, onde o acesso a serviços médicos especializados é limitado.

O caso demonstra ainda o impacto da disponibilização da terapia de reposição enzimática mesmo na forma tardia da doença, mostrando-se capaz de proporcionar melhoria na qualidade de vida e favorecer melhores desfechos aos pacientes acometidos.

Por fim, destaca-se a importância do caso relatado, mesmo considerando o acompanhamento ainda limitado da paciente. Sugerimos um acompanhamento longitudinal, com o objetivo de avaliar os desfechos a longo prazo e ampliar os conhecimentos acerca da patologia.

## REFERÊNCIAS

1. BEVILACQUA, Jorge A. et al. The Latin American experience with a next generation sequencing genetic panel for recessive limb-girdle muscular weakness and Pompe disease. **Orphanet journal of rare diseases**, [S.L.], vol. 15,1 II. 13 Jan. 2020.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Brasília; CONITEC; fev. 2021. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1253657/20210602\\_relatorio\\_617\\_alfa-alglicosidase\\_dpit\\_p24.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1253657/20210602_relatorio_617_alfa-alglicosidase_dpit_p24.pdf) . Acesso em: 24 de fevereiro de 2025.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Brasília; CONITEC; set. 2022. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/06/1436071/20220927> . Acesso em: 09 de fevereiro de 2026.
4. CAMPANHOLI, João Pedro Camargo. et al. Doença de pompe em pediatria: o caráter multifacetado de uma não tão rara doença de armazenamento lisossômico. - **Revista de Pediatria SOPERJ**, Rio de Janeiro, v20i2, p72-78, 16 abr. 2020. Disponível em: [http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe\\_artigo.asp?](http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?). Acesso em: 15 de março de 2025.
5. CASTELLAR-LEONES, Sandra Milena. et al. Enzyme replacement therapy and immunotherapy lead to significant functional improvement in two children with Pompe disease: a case report. **Journal Of Medical Case Reports**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 328-332, 18 jul. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39020349/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2025.
6. CHIEN, Yin-Hsiu; HWU, Wuh-Liang; LEE, Ni-Chung. Pompe Disease: early diagnosis and early treatment make a difference. **Pediatrics & Neonatology**, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 219-227,

ago. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23632029/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2025.

7. DASOUKI, Majed. et al. Pompe disease: literature review and case series. **Neurol Clin**, [S.L.], v.32(3):751-76, ix, Aug. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037089/> . Acesso em: 06 de fevereiro de 2026.

8. FERREIRA, Kariny Maria Silva. **Resposta Ao Uso Da Terapia De Reposição Enzimática Na Doença De Pompe: Uma Revisão Sistemática Com Metanálises**. 2014. 115 f. Dissertação (Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2014.

9. FUKUDA, Tokiko. et al. Acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease). **Current Neurology And Neuroscience Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 71-77, jan. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17217857/>. Acesso em 15 de fevereiro de 2025.

10. GUTSCHMIDT, Kristina. et al. Estudo STIG: dados do mundo real sobre os resultados a longo prazo de adultos com doença de Pompe submetidos à terapia de reposição enzimática com alglucosidase alfa. **Journal of Neurology**, [S.L.], v. 268, p. 2482-92, 5 fev. 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007> . Acesso em: 09 de fevereiro de 2026.

11. HAHN, Sihoun; FIRTH, Helen; TEPAS, Elizabeth. (2025, January). **Lysosomal acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency)**. *UpToDate*. Retrieved November 18, 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/lysosomal-acid-alpha-glucosidase-deficiency-pompe-disease-glycogen-storage-disease-ii-acid-maltase-deficiency>. Acesso em 22 de novembro de 2024.

12. HALEEM, Azad A. et al. Clinical and genetic spectrums of pompe disease in Duhok city, Kurdistan region,Iraq. **Cellular And Molecular Biology**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 44-51, 2 fev. 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39910942/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2025.

13. KISHNANI, Priya S. et al. Switching treatment to cipaglusosidase alfa plus miglustat positively affects patient-reported outcome measures in patients with late-onset Pompe disease. **Journal Of Patient-Reported Outcomes**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 132, 13 nov. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39535661/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2025.

14. LANEY, Dawn A. et al. A study to identify individuals at risk to be affected by late-onset Pompe disease who had previously been given a non-specific or tentative diagnosis for their muscle weakness (Pompe PURSUE). **Orphanet Journal Of Rare Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 23, 14 jan. 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39810165/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2025.

15. LORENZONI, Paulo José. et al. Late-onset Pompe disease: what is the prevalence of limb-girdle muscular weakness presentation?. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.L.], v. 76, n. 4, p. 247-251, abr. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/39tLCbMvp54FQyBdkvycqMg/>. Acesso em: 8 de fevereiro de 2026.

16. MARTINS, Ana Maria. et al. Utility of Rare Disease Registries in Latin America. **Jimd Reports**, [S.L.], v. 1, p. 111-115, jun. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430837/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2025.
17. MILLAN-PEREZ, Sonia Patrícia. et al. Enfermedad de Pompe: historia, epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas. **Acta Neurol Colomb**. Bogotá, v. 39, n. 2, p. 2-6, 31 ago, 2023. Disponível em: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=Soi20-87482023000200005&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=Soi20-87482023000200005&lng=en) . Acesso em: 02 de março de 2025.
18. MORI JUNIOR, Walter. et al. Doença de Pompe: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. L.], v. 6, n. 5, p. 21748-21754, Set. 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63152>. Acesso em: 06 de fevereiro de 2026.
19. MOSCHETTI, Marta. et al. Highlights of Precision Medicine, Genetics, Epigenetics and Artificial Intelligence in Pompe Disease. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 757, 17 jan. 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39859472/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2025.
20. NIÑO, Monica Y. et al. Extension of the Pompe mutation database by linking disease-associated variants to clinical severity. **Human Mutation**, [S.L.], v. 40, n. 11, p. 1954-1967, 29 jul. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.23854>. Acesso em: 14 de fevereiro de 2025.
21. NOGUEIRA, Andréa da Nóbrega Cirino. **Características demográficas, genéticas, fenotípicas, motoras, funcionais, respiratórias, de qualidade de vida e respostas à terapia de reposição enzimática dos pacientes com diagnóstico de Doença de Pompe de início tardio no estado do Ceará**. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017; 208 p.
22. PERUZZO, Paolo; PAVAN, Eleonora; DARDIS, Andrea. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. **Ann Transl Med**, [S.L.], v.7, n.13, p.278, jul. 2019. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31392190/>. Acesso em: 24 de fevereiro de 2025.
23. SALGADO RUEDA, Sergio Andrés. et al . Tratamiento de la enfermedad de Pompe. **Acta Neurol Colomb**. Bogotá, v. 39, n. 2, e4, jun. 2023. Disponível em: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=Soi20-87482023000200004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=Soi20-87482023000200004&lng=en&nrm=iso) . Acesso em: 09 de fevereiro de 2026.
24. SIXEL, Bruna de Souza. et al. Respiratory manifestations in late-onset Pompe disease: a case series conducted in Brazil. **Jornal Brasileiro De Pneumologia**, Brasília, v.43, n.1, p.54-59, jan. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/cgQZqksFpFczRmQ4wCFkjVt/> Acesso em: 06 de fevereiro de 2026.
25. TOSCANO, Antonio; RODOLICO, Carmelo; MUSUMECI, Olimpia. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. **Annals of Translational Medicine**, [S.L.], v.7, n.13, p.284, jul. 2019. Disponível em: <https://atm.amegroups.org/article/view/27142> . Acesso em: 06 de fevereiro 2026.

26. VAN DER PLOEG, Ans T.; REUSER, Arnold Jj. Pompe's disease. **The Lancet**, [S.L.], v. 372, n. 9646, p. 1342-1353, out. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18929906/>. Acesso em 14 de fevereiro de 2025.

27. VISSING, John; LUKACS, Zoltan; STRAUB, Volker. Diagnosis of Pompe Disease. **Jama Neurology**, [S.L.], v. 70, n. 7, p. 923, 1 jul. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649721/>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2025.