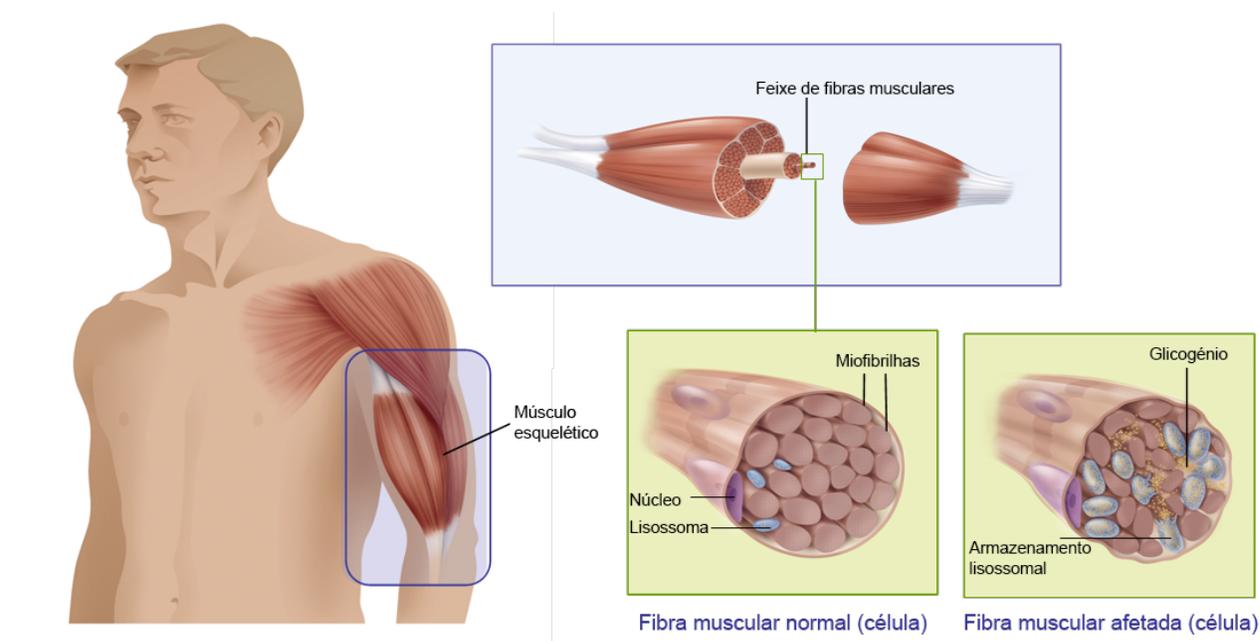




OS SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA DE POMPE

A doença de Pompe é um distúrbio progressivo raro, que é herdado ou transmitido geneticamente aos filhos, quando ambos os pais têm um gene defeituoso. As pessoas diagnosticadas com doença de Pompe não têm uma enzima chamada **alfa-glucosidase ácida (GAA)** ou **maltase ácida** em quantidade suficiente. Esta enzima é necessária para decompor o **glicogénio**, uma forma de açúcar armazenado nas células musculares. Quando se acumula muito glicogénio nas células musculares, as células ficam danificadas e os músculos não conseguem funcionar adequadamente. Uma vez que a enzima se encontra numa parte da célula chamada **lisossoma**, a doença de Pompe é frequentemente referida como uma **doença do armazenamento lisossomal**. Uma vez que o material armazenado é o glicogénio, a doença de Pompe é também referida como uma glicogenose (*Glycogen Storage Disease, GSD*) e uma vez que também afeta os músculos, é também chamada uma **doença neuromuscular**. Embora os sintomas da doença de Pompe possam aparecer em qualquer momento, desde a infância até à idade adulta, os doentes recebem os diagnósticos de doença de Pompe infantil ou de início tardio. Esta brochura irá descrever a história natural da doença de Pompe, quando não



As células musculares (ou fibras) são agrupadas em grupos. Cada célula é composta por bandas de **miofibrilas**. O glicogénio começa a acumular-se numa parte da célula muscular chamada **lisossoma**. Isto faz com que os lisossomas se expandam até ocuparem tanto espaço que a célula muscular fica danificada. O glicogénio também pode sair das células e causar mais danos às células musculares.

Perguntas mais frequentes:

P: Como é que a gravidade da doença de Pompe se relaciona com a idade em que os sintomas aparecem pela primeira vez?

R: Todas as pessoas com doença de Pompe partilham o mesmo curso geral da doença, nomeadamente a acumulação estável de glicogénio nos tecidos musculares, levando a fraqueza muscular progressiva. O amplo espectro da doença de Pompe tem o início infantil clássico na extremidade grave do espectro e o início tardio na outra extremidade. A gravidade da doença de Pompe varia consoante a idade em que a doença tem início, o comprometimento dos órgãos, a gravidade do envolvimento muscular (esquelético, respiratório, cardíaco) e a taxa de progressão.

Na tentativa de estabelecer uma terminologia uniforme, a doença de Pompe é classificada da seguinte forma:

- Doença de Pompe infantil clássica
- Doença de Pompe infantil não clássica
- Doença de Pompe de início tardio

P: Quais são os sinais e sintomas da doença de Pompe infantil clássica e não clássica?

R: Doença de Pompe infantil clássica: Esta é a forma mais agressiva e potencialmente fatal da doença e, geralmente, aparece durante os primeiros 6 meses de vida. A fraqueza muscular extrema (miopatia) é o sinal mais perceptível. Os bebés com doença de Pompe têm um tônus muscular fraco (hipotonia), parecem “flácidos” e não conseguem segurar a cabeça. Normalmente são lentos a adquirir habilidades motoras e podem perder as adquiridas anteriormente. Podem nunca conseguir sentar-se, gatinhar ou ficar de pé. A fraqueza muscular progride rapidamente. Respirar, sugar e engolir tornam-se extremamente difíceis. O coração aumenta (cardiomegalia), o fígado aumenta (hepatomegalia) e a língua aumenta (macroglossia). Os bebés afetados também podem não ganhar peso e não crescer de acordo com a taxa esperada (evolução ponderal) e ter problemas respiratórios. O aumento da fraqueza do músculo cardíaco leva à falência cardíaca e respiratória. Se não for tratada, esta forma de doença de Pompe leva à morte no primeiro ano de vida. Isto representa a forma mais grave da doença.

O desenvolvimento mental não parece ser afetado.

Doença de Pompe infantil não clássica: Geralmente aparece até um ano de idade. É caracterizada por atraso nas habilidades motoras (como, por exemplo, virar-se e sentar-se) e fraqueza muscular progressiva. O coração pode ser anormalmente grande (cardiomegalia), o que pode resultar em falência cardíaca semelhante à dos bebés mais gravemente afetados. A taxa de progressão pode não ser tão rápida. Alguns doentes apresentam envolvimento cardíaco mínimo ou inexistente, sendo o envolvimento muscular precoce a característica de apresentação primária. A fraqueza muscular pode levar a problemas respiratórios graves e, se não forem tratadas, as crianças com esta forma de doença de Pompe apenas viverão até à primeira infância.

P: Quais são os sinais e sintomas da doença de Pompe de início tardio?

R: A doença de Pompe de início tardio pode não se tornar aparente até mais tarde na infância, adolescência ou idade adulta. No entanto, alguns casos apresentam-se logo no primeiro ano de vida. A doença de Pompe de início tardio é geralmente mais ligeira do que as formas infantis deste distúrbio e é menos provável que envolva o coração. A maioria dos indivíduos com doença de Pompe de início tardio sofre de fraqueza muscular progressiva, especialmente nas pernas e no tronco, incluindo os músculos que controlam a respiração.

OS SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA DE POMPE

As pessoas que apresentam sintomas iniciais da doença de Pompe durante a infância podem ter dificuldade em acompanhar outras crianças da sua idade quando fazem atividades físicas. Os adultos podem cansar-se facilmente ou ficar sem fôlego, depois de fazer exercício ou subir escadas. Alguns têm dores na parte inferior das costas. O aumento do tamanho do coração ou do fígado, um sintoma clássico da doença de Pompe com início na infância, raramente é observado na doença de Pompe de início tardio. À medida que a fraqueza muscular aumenta, os doentes muitas vezes começam a usar cadeiras de rodas e podem necessitar de ventilação assistida.

A doença de Pompe afeta um dos músculos mais importantes que usamos para respirar — o diafragma. O diafragma está localizado logo abaixo dos pulmões e do coração, e separa o tórax do abdómen. À medida que o diafragma fica mais fraco, a respiração torna-se mais difícil, especialmente durante o sono. Podem ocorrer dores de cabeça matinais e sonolência diurna. Nalguns casos, a fraqueza diafragmática pode ser evidente antes de se observar qualquer outra fraqueza significativa. Para saber mais sobre a ventilação assistida, consulte a brochura intitulada “Problemas respiratórios na doença de Pompe”.

Outra característica identificadora comum da doença de Pompe é frequentemente uma fraqueza das pernas ou ancas, que causa uma oscilação na marcha ou bambolear. As pessoas podem ter dores musculares e cair com frequência. Os bebés podem não aprender a gatinhar, a ficar de pé, a andar ou não alcançar outras metas de desenvolvimento. À medida que as crianças crescem, geralmente desenvolvem uma curvatura da coluna vertebral: Lordose (curvatura da zona lombar), cifose (corcunda) ou escoliose (curvada de um lado para o outro), que continua até a idade adulta.

É importante lembrar que todas as pessoas têm progressão da doença a um ritmo diferente e algumas crianças e adultos têm sintomas mais ligeiros do que outros. A doença de Pompe de início em adulto pode apresentar-se desde a segunda até à sexta década de vida.

P: A fadiga é uma característica importante da doença de Pompe de início tardio?

R: A fadiga é um sintoma frequente em adultos com doença de Pompe e pode ter um impacto incapacitante na vida dos doentes. Até recentemente, a fadiga na doença de Pompe não recebia muita atenção e não era avaliada estruturalmente. A fadiga é generalizada entre doentes adultos afetados com doença de Pompe ligeira e grave. A FSS (*Fatigue Severity Scale* [Escala de Gravidade da Fadiga]) parece ser uma ferramenta útil para avaliar a fadiga na doença de Pompe. A FSS foi concebida para diferenciar a fadiga da depressão clínica, uma vez que ambas partilham alguns dos mesmos sintomas. A FSS consiste em responder a um pequeno questionário, que requer que o participante classifique o seu próprio nível de fadiga.

Para além dos sintomas relacionados com a fraqueza dos músculos esqueléticos e respiratórios, os problemas não motores, como a fadiga, também podem ter um impacto profundo e incapacitante na vida dos doentes. A fadiga é difícil de definir, uma vez que é frequentemente uma queixa inespecífica e subjetiva. Duas definições sugeridas são “fadiga extrema e persistente, fraqueza ou exaustão mental, física ou ambas” e “dificuldade em iniciar ou manter atividades voluntárias”. Embora a fadiga seja um sintoma frequente em muitas doenças crónicas, tem recebido pouca atenção na doença de Pompe e foi relatada apenas esporadicamente.

Para o melhor tratamento possível da fadiga, é importante saber por que motivo está tão presente na doença de Pompe. Numa revisão recente, foi debatida a contribuição dos componentes “central” e

OS SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA DE POMPE

“periférico” para a fadiga em perturbações neurológicas. Na doença de Pompe, uma causa periférica de fadiga, resultante da fraqueza muscular, é talvez a explicação mais provável. É especialmente relevante, no que diz respeito à fadiga na doença de Pompe, a fraqueza dos músculos respiratórios. A insuficiência respiratória pode levar a um sono fragmentado, o que, por sua vez, pode levar a sonolência diurna e fadiga.

A fadiga é altamente prevalente em doentes adultos com doença de Pompe. Está presente tanto em doentes afetados de forma ligeira como grave e é independente da duração da doença. A FSS parece ser uma ferramenta útil para a avaliação da fadiga em doentes adultos com a doença de Pompe. É necessária mais investigação para desvendar o mecanismo fisiopatológico e identificar alvos para a gestão da fadiga.

P: A dor e a fadiga são características da doença de Pompe de início tardio?

R: Embora a dor e a fadiga não sejam específicas para a doença de Pompe, podem ter um forte impacto na vida dos doentes. Dados do IPA- Erasmus MC Pompe Survey ^{Ref.ª 2} mostraram que 76% dos doentes participantes sofriam de fadiga e que 46% sentiam dor “frequentemente” ou “sempre”, numa ou mais áreas do corpo, principalmente na parte superior dos braços e pernas.

Não foram realizadas muitas investigações adicionais sobre a dor na doença de Pompe, enquanto a fadiga em doentes adultos foi estudada em maior detalhe utilizando a Escala de Gravidade da Fadiga (FSS). Acontece que a fadiga estava presente não só em doentes gravemente afetados como também em doentes que ainda estavam ligeiramente afetados pela doença e tinham outras queixas limitadas. É importante notar que a fadiga também é um primeiro sintoma importante em doentes adultos com a doença de Pompe.

Para identificar o melhor tratamento possível para a fadiga, é necessário saber primeiro por que motivo é um sintoma tão importante na doença de Pompe. Num relatório¹, é debatido que a fadiga na doença de Pompe é provavelmente provocada por fraqueza muscular, levando a um aumento da fadigabilidade muscular. No entanto, o doente também tem uma sensação de fadiga mais generalizada, possivelmente iniciada por mecanismos de feedback do cérebro, para evitar tensão física excessiva. Como pouco se sabe sobre a causa da fadiga na doença de Pompe, é necessária investigação adicional sobre este tópico.

É especialmente relevante, no que diz respeito à fadiga na doença de Pompe, a fraqueza dos músculos respiratórios. A insuficiência respiratória pode levar a um sono fragmentado, o que, por sua vez, pode levar a sonolência diurna e fadiga. O teste da função pulmonar em posição sentada e supina está, portanto, indicado em doentes com fadiga excessiva, bem como num estudo do sono (polissonografia), para detetar se a hipoventilação noturna ou outros distúrbios do sono podem causar os sintomas atuais de fadiga.

P: Por que é que às vezes demora tanto tempo a obter o diagnóstico certo?

R: A doença de Pompe é muito rara, afetando cerca de 1 em 40 000 pessoas. A forma infantil da doença pode ser mais fácil de reconhecer, pelo facto de os sintomas únicos e de desenvolvimento rápido apontarem para um diagnóstico específico.

Reconhecer a doença de Pompe pode ser um desafio, uma vez que os sinais e sintomas podem ser diversos e partilhados com os de outras doenças, como, por exemplo, a doença de Werdnig-Hoffmann, polimiosite, distrofia muscular de Duchene e Becker ou distrofia muscular das cinturas. Foram relatados atrasos no diagnóstico, em média de 7 anos em crianças mais velhas e adultos. Um diagnóstico de doença de Pompe pode ser confirmado medindo a atividade enzimática da alfa-

OS SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA DE POMPE

glucosidase ácida (GAA). Agora é possível medir com precisão a atividade da GAA em esfregaços sanguíneos, leucócitos mistos e linfócitos.

P: Que problemas de saúde podem ocorrer com a doença de Pompe?

R: A fraqueza muscular progressiva e os problemas respiratórios provocados pela doença de Pompe podem aumentar o risco de infecções respiratórias, apneia do sono (pausas na respiração enquanto dorme) e dificuldade em engolir (disfagia), bem como escoliose, contracturas (aperto muscular) e dor lombar. Para saber mais sobre os problemas de saúde provocados pela doença de Pompe, consulte a brochura intitulada “Preocupações médicas comuns”

P: Existe uma cura para a doença de Pompe?

R: Estão agora disponíveis nalguns países tratamentos de substituição enzimática tanto de primeira como de segunda geração.

Os investigadores estão também a estudar outras formas de retardar a progressão dos sintomas ou curar a doença. Para mais informações sobre estas abordagens, consulte as brochuras Pompe Connections intituladas “Avanços médicos na doença de Pompe” e “Terapia genética”. Estão também disponíveis terapias de apoio, para ajudar a gerir os sintomas da doença. Essas terapias podem trazer conforto e alívio, e ajudar as pessoas a viver as suas vidas da forma mais completa possível.

Ref.^a 1

Orientações de diagnóstico e gestão da doença de Pompe

[Genética em Medicina](#)

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease [Grupo de trabalho do ACMG (American College of Medical Genetics) sobre a gestão da doença de Pompe]: [Priya S. Kishnani, MD,¹](#) [Robert D. Steiner, MD \(Chair\),²](#) [Deeksha Bali, PhD,¹](#) [Kenneth Berger, MD,³](#) [Barry J. Byrne, MD, PhD,⁴](#) [Laura Case, PT, DPT,¹](#) [John F. Crowley, JD, MBA,⁵](#) [Steven Downs, MD,⁶](#) [R. Rodney Howell, MD,⁷](#) [Richard M. Kravitz, MD,¹](#) [Joanne Mackey, CPNA,¹](#) [Deborah Marsden, MBBS,⁸](#) [Anna Maria Martins, MD,⁹](#) [David S. Millington, PhD,¹](#) [Marc Nicolino, MD, PhD,¹⁰](#) [Gwen O'Grady, MA,¹](#) [Marc C. Patterson, MD, FRACP,¹¹](#) [David M. Rapoport, MD,¹²](#) [Alfred Slonim, MD,¹³](#) [Carolyn T. Spencer, MD,⁴](#) [Cynthia J. Tiffit, MD, PhD,¹⁴](#) e [Michael S. Watson, PhD¹⁵](#)

Ref.^a 2

Pompe disease in children and adults: natural course, disease severity and impact on daily life Results from an international patient survey Marloes Hagemans [Doença de Pompe em crianças e adultos: curso natural, gravidade da doença e impacto na vida quotidiana; resultados de um inquérito internacional Marloes Hagemans para doentes]

Onde saber mais: Consulte a secção “Mais informações”

Esta publicação foi concebida para fornecer informações gerais sobre o assunto em questão. É distribuído como serviço público pela International Pompe Association, com o entendimento de que a mesma não está envolvida na prestação de serviços médicos ou outros serviços profissionais. A medicina é uma ciência em constante mudança. O erro humano e as alterações na prática impossibilitam a certificação da precisão de tais materiais complexos. É necessária a confirmação destas informações noutras fontes, especialmente junto de um médico.