

Doença de Pompe: relato de caso de uma paciente pediátrica residente em um hospital de referência na Amazônia

Pompe Disease: a case report of a pediatric patient residing in a referral hospital in the Amazônia region

Marcelly Nascimento da Silva

Orientadora: Tania Maria Jennings da Costa Silva

RESUMO

Introdução: A doença de Pompe ou glicogenose do tipo II é uma patologia genética rara, com padrão autossômico recessivo, causada por mutações no gene que codifica a alfa glucosidase ácida (GAA). Caracteriza-se pelo acúmulo de glicogênio as células no cérebro, músculos, fígado, coração, rins, glândulas endócrinas e medula espinhal. Segundo o neurologista Abram Topczewski, é a forma mais grave das glicogenoses e é potencialmente fatal ainda no primeiro ano de vida (TOPCZEWSKI, 1974). A alta letalidade, deve-se ao grande número de complicações cardíacas e comprometimento pulmonar frequente (MORI, 2023). A incidência da doença de Pompe no mundo é de 1: 40.000 recém-nascidos (Cruz, 2022). **Objetivo:** Descrever o caso clínico da doença de Pompe em uma paciente de 4 anos residente de um hospital de referência na Amazônia. **Metodologia:** Trata-se de um estudo do tipo transversal, observacional, descritivo para configuração de um relato de caso. O trabalho descreverá o caso clínico de um paciente internado em um hospital de referência do estado do Pará. O estudo não conta com financiamento externo ou institucional. **Conclusão:** Por fim, incurabilidade e a raridade da doença, reforçam a necessidade da discussão sobre a patologia na comunidade científica, assim também, como a criação de métodos diagnósticos mais ágeis e terapêuticas capazes de proporcionar um melhor prognóstico ao paciente e dignidade a suas famílias.

Palavras-chave: Doença de Pompe, glicogenose do tipo II, alfa glucosidase ácida, terapia de reposição enzimática.

ABSTRACT

Introduction: Pompe disease or type II glycogenosis is a rare genetic pathology, with an autosomal recessive pattern, caused by mutations in the gene that encodes acid alpha glucosidase (GAA). It is characterized by the accumulation of glycogen cells in the brain, muscles, liver, heart, kidneys, endocrine glands and spinal cord. According to neurologist Abram Topczewski, it is the most serious form of glycogenoses and is potentially fatal even in the first year of life (TOPCZEWSKI, 1974). The high lethality is due to the large number of cardiac complications and frequent pulmonary involvement (MORI, 2023). The incidence of Pompe disease worldwide is 1:40,000 newborns (Cruz, 2022). **Objective:** To describe the clinical case of Pompe disease in a 4-year-old female resident of a reference hospital in the

Amazon. **Methodology:** This is a cross-sectional, observational, descriptive study to configure a case report. The work will describe the clinical case of a patient admitted to a reference hospital in the state of Pará. The study does not have external or institutional funding.

Conclusion: Finally, the incurability and rarity of the disease reinforce the need for discussion about the pathology in the scientific community, as well, as the creation of more agile diagnostic methods and therapies capable of providing a better prognosis for the patient and dignity for their families.

Keywords: Pompe disease, type II glycogenosis, acid alpha glucosidase, enzyme replacement therapy.

1. INTRODUÇÃO

Glicogenose do tipo II ou doença de Pompe é uma patologia rara, genética e com padrão autossômico recessivo. Gerada por mutações no gene que codifica a alfa glucosidase ácida (GAA), caracterizada pelo acúmulo de glicogênio nas células do cérebro, músculos, fígado, coração, rins, glândulas endócrinas e medula espinhal. A incidência mundial é de 1: 40.000 recém-nascidos (Cruz, 2022). É a forma mais grave das glicogenoses e é potencialmente fatal ainda no primeiro ano de vida, segundo o neurologista Abram Topczewski, (TOPCZEWSKI, 1974). A alta letalidade, deve-se ao grande número de complicações cardíacas e comprometimento pulmonar frequente (MORI, 2023). A doença de Pompe possui dois fenótipos, diferenciados pela gravidade e pelo período de início das manifestações dos sintomas, se antes ou depois do primeiro ano de vida. Sendo classificada desta forma em: Pompe de início infantil (DPI) e Pompe de início tardio (DPT).

Na doença com fenótipo de início infantil, os sintomas surgem nos primeiros meses de vida, como: miopatia, dispneia, alteração no crescimento, hipotonia, alterações auditivas e disfagia (FIGUEIREDO, 2020).

O fenótipo de início tardio é caracterizada por danos neuromusculares progressivos e incapacitantes. No entanto, a reposição enzimática de alfa glucosidase ácida recombinante, é capaz de retardar a evolução da patologia e permite um melhor prognóstico (COPAJA, 2021).

O diagnóstico é realizado pela confirmação da ausência ou redução acentuada da atividade da enzima alfa glucosidase ácida, respectivamente na forma infantil e tardia, por meio dos fibroblastos formados pela biópsia das seguintes estruturas: músculo, pele, células linfóides, linfócitos purificados ou células mononucleares. Atualmente, o ensaio enzimático através do material coletado por biópsia da pele é considerado padrão-ouro na investigação, visto que a biópsia muscular é mais invasiva. A atividade enzimática varia de <1 % no fenótipo de início infantil e de 2% a 40% no fenótipo de início tardio (GARCIA, 2019). Na doença de Pompe de início tardio, 8 anos foi o tempo entre a primeira manifestação clínica e a confirmação diagnóstica.

A terapia de reposição enzimática (TRE) possui como objetivo: retardar, reverter ou estabilizar a progressão da patologia; diminuir comorbidades; aumentar a sobrevida; manter a função respiratória; melhorar a mobilidade e gerar qualidade de vida (LERENE, 2016). O Myosyme é um medicamento que contém a enzima lisossômica recombinante alfa- glucosidase ácida humana (r-hGAA), que consiste em uma cadeia de aminoácidos com sete locais de N glicosilação e glicanos associados, utilizado na terapia de reposição enzimática (FIAMMETTA ET al, 2023). No Brasil, a distribuição do Myosyme foi aprovada em 2007, no entanto, o relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) mostra que apenas 106 pacientes são beneficiados com a enzima no Sistema Único de Saúde. Estima-se

que atualmente existam entre 1.000 a 3.500 casos da doença de Pompe, mas os altos custos da terapia sejam um empecilho para o fornecimento da droga (CARON, 2021). Mediante a raridade e a incurabilidade da doença de Pompe, destaca-se a necessidade de discussão entre o meio científico e governamental, a fim de criar agilidade nos métodos de diagnósticos, assim também, como acessibilizar de forma precoce a terapia de reposição enzimática a todos que necessitam, para que torne-se uma doença com melhor prognóstico.

2. OBJETIVOS

Descrever o caso clínico da doença de Pompe em uma paciente de 4 anos residente de um hospital de referência na Amazônia.

2.1 Geral

Apresentar o perfil clínico de um paciente pediátrico com diagnóstico da doença de Pompe.

2.2 Específicos

- Avaliar a incidência dos casos da doença de Pompe;
- Detalhar sintomas e sinais clínicos de uma paciente pediátrico com o diagnóstico doença de Pompe;
- Descrever o processo de diagnóstico e opções terapêuticas da doença de Pompe.

3. METODOLOGIA

3.1 Aspectos éticos

O estudo será realizado dentro dos preceitos éticos, respeitando as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Rs. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde) e seguirá os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, após aprovação pela orientadora do trabalho (ANEXO 1), pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pará.

O relato de caso descrito neste trabalho, será utilizado com intuito de suprir exclusivamente os objetivos dessa pesquisa.

3.2 Tipo do estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal, observacional, descritivo para a configuração de um relato de caso. O trabalho descreverá o caso clínico de um paciente internado em um hospital de referência do estado do Pará. O estudo não conta com financiamento externo ou institucional.

4. RISCOS E BENEFÍCIOS

4.1 Riscos

Deve-se considerar como risco, a quebra accidental do sigilo após exposição do relato de caso ao término do projeto. Nesse sentido, a identificação do paciente será realizada por sigla para preservação da identidade do paciente.

4.2 Benefícios

Esse relato de caso promoverá exposição do perfil clínico, evolução dos sintomas e progressão da doença de Pompe de uma paciente residente em um hospital de referência na Amazônia. Portanto, o trabalho atribuirá informações sobre esta doença rara à comunidade científica, sobretudo, aos médicos, que são responsáveis pelo diagnóstico, que muitas vezes é tardio, devido à falta de experiência com a patologia.

5. DESCRIÇÃO DO CASO

S.V.T.A, 4 anos de idade, sexo feminino, raça parda, procedente da região noroeste do estado do Pará. Nasceu de parto normal, não chorou ao nascer, APGAR 6 e 9, no primeiro e quinto minuto respectivamente, sem necessidade intubação orotraqueal, drogas vasoativas ou internação hospitalar. Mãe G 2 P 2 A 0, pais não consanguíneos. Realizou aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade. Andou ao 1 ano e 4 meses de idade, falou ao 1 ano de vida, mas genitora nega alterações no desenvolvimento até 1 ano e 11 meses de idade. Sem alergia, diagnósticos ou internações prévias. Informante nega histórico familiar de doenças genéticas, autoimunes ou infecciosas.

Em novembro de 2021, pré-escolar previamente hígida e com desenvolvimento neuropsicomotor adequado, manifesta os seguintes sintomas: tosse, febre e congestão nasal, sendo internada no hospital de seu município, onde realizou tratamento com meropenem e vancomicina, porém sem melhora. Criança foi transferida para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital de referência materno-infantil do norte do Brasil, devido quadro de insuficiência respiratória e alteração do nível de consciência. Recebeu intubação orotraqueal e medidas de suporte ao ser admitida, realizou investigação clínica, laboratorial e radiológica. Realizado traqueostomia e implante de gastrostomia, devido à necessidade da ventilação mecânica e impossibilidade de alimentação por via oral, respectivamente. Nesta internação, foi identificado hepatomegalia no exame físico e cardiomiopatia hipertrófica do ventrículo esquerdo, por meio do exame ecocardiográfico e da avaliação da cardiologista pediátrica, a qual indicou tratamento com espironolactona, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), Bloqueador do Receptor de Angiotensina (BRA) e dieta hipossódica. Na análise da neurologista pediátrica, foi encontrado hipotonia generalizada, com destaque para os membros inferiores que apresentavam grau II de força muscular, sensibilidade preservada, desenvolvimento neuropsicomotor comprometido e dependência ventilatória crônica. Mediante aos sintomas, foi suspeitado de doença de Pompe e solicitado

sequenciamento do DNA e biópsia muscular para realização do ensaio enzimático, onde foi constatada redução acentuada da atividade da enzima alfa glucosidase ácida e confirmado o diagnóstico da doença. Iniciado o tratamento com terapia de reposição de enzima logo após diagnóstico.

No dia 21 de junho de 2022, paciente foi admitida em leito de semi-intensiva para continuidade dos cuidados e devido impossibilidade de desospitalização, no momento. Ao exame físico, regular estado geral, ativa e reativa a movimentação, hemodinamicamente estável, com Escala de coma de Glasgow de 15, em ventilação mecânica e uso de traqueostomia, pele sem alterações, restrita ao leito, força muscular grau II dos membros inferiores e III dos membros superiores, sensibilidade preservada, reflexos profundos simétricos, hepatomegalia, uso de gastrostomia, sem demais alterações dos diversos sistemas. No mesmo ano, paciente apresentou fratura do fêmur, feito tomografia computadorizada, onde mostrou sinais de osteopenia difusa, foi avaliada pela ortopedia e endocrinologia pediátrica e diagnosticada com osteoporose. Iniciou-se tratamento com Pamidronato a cada 3 meses e foi mantida suplementação de cálcio contínua. Em 2023, paciente apresentou elevação de dos parâmetros pressóricos, com resolução após avaliação da nefrologia pediátrica e ajuste medicamentoso. Faz uso das seguintes medicações de uso contínuo: Myosyne (a cada 15 dias), pamidronato (trimestral), carvedilol, captopril, espironolactona, hidroclorotiazida, oxibutinina, suplementação das vitaminas A, D, C, cálcio e lactulose. Atualmente, a paciente segue estável, sem novos sintomas da progressão da doença.

6. DISCUSSÃO

A doença de Pompe ou glicogenose do tipo II é uma patologia genética rara, com padrão autossômico recessivo, causada por mutações no gene que codifica a alfa glucosidase ácida (GAA). Caracteriza-se pelo acúmulo de glicogênio às células no cérebro, músculos, fígado, coração, rins, glândulas endócrinas e medula espinhal. Segundo o neurologista Abram Topczewski, é a forma mais grave das glicogenoses e é potencialmente fatal ainda no primeiro ano de vida (TOPCZEWSKI, 1974). A alta letalidade, deve-se ao grande número de complicações cardíacas e comprometimento pulmonar frequente (MORI, 2023). A incidência da doença de Pompe no mundo é de 1: 40.000 recém-nascidos (Cruz, 2022). Apresenta-se de duas formas fenotipicamente: Pompe de início infantil (DPI) e Pompe de início tardio (DPT), diferenciados por meio da manifestação dos sintomas antes ou depois de 1 ano de idade.

No início infantil, sintomas como: miopatia, dispneia, alteração no crescimento, hipotonia, alterações auditivas e disfagia, surgem nos primeiros meses de vida (FIGUEIREDO, 2020).

A doença de Pompe com início tardio é caracterizada por danos neuromusculares progressivos e incapacitantes. No entanto, a reposição enzimática de alfa glucosidase ácida recombinante, é capaz de retardar a evolução da patologia e permite um melhor prognóstico (COPAJA, 2021). Os sistemas mais atingidos e potencialmente fatais são:

6.1 Sistema neuromuscular

Os sintomas motores são presenciados desde o início da manifestação da doença de Pompe. Diminuição da força muscular, hipotonia acentuada e redução da movimentação ativa, são gerados pelo dano muscular causados pela hipoatividade enzimática da alfa glucosidase

ácida e pelo acúmulo de glicogênio nas células. O comprometimento da região bulbar, assim como a dos músculos esqueléticos, gera sucção débil, deglutição ineficaz, ausência do reflexo faríngeo e imobilidade da língua (MARQUES, 2021).

6.2 Sistema cardíaco

Elenca-se a cardiomiopatia hipertrófica como outro sinal de gravidade da progressão da doença de Pompe. Os sintomas iniciais são resultantes da cardiomegalia em decorrência do dano e fadiga muscular que a patologia proporciona, responsável por um aspecto "flácido" do coração, principalmente, nos que possuem fenótipo de início infantil (CRUZ, 2022).

6.3 Sistema respiratório

Destaca-se o acúmulo de glicogênio no músculo esquelético como risco letal, pois o dano neuromuscular gera fraqueza dos músculos respiratórios e interfere na complacência da parede torácica, dificultando o controle central da respiração, assim também, como a deglutição. Esse mecanismo é responsável pela formação de deformidades do tórax, tosse ineficaz, apneia do sono, hipoventilação alveolar, atelectasia, pneumonia de repetição e até mesmo a insuficiência respiratória e óbito (COPAJA, 2021).

Em 2014, com o intuito de minimizar os índices de mortalidade e manifestações secundárias, cria-se a Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras, como a doença de Pompe (MARQUES, 2021). Outra política governamental, foi a instituição do dia nacional da conscientização sobre a doença de Pompe, no dia 28 de junho, com o propósito de expandir informação sobre a patologia à comunidade (COSTA, 2018).

6.4 Diagnóstico

O diagnóstico é realizado pela confirmação da ausência ou redução acentuada da atividade da enzima alfa glicosidase ácida, respectivamente na forma infantil e tardia, por meio dos fibroblastos formados pela biópsia das seguintes estruturas: músculo, pele, células linfóides, linfócitos purificados ou células mononucleares. Atualmente, o ensaio enzimático através do material coletado por biópsia da pele é considerado padrão-ouro na investigação, visto que a biópsia muscular é mais invasiva. A atividade enzimática varia de <1 % no fenótipo de início infantil e de 2% a 40% no fenótipo de início tardio (GARCIA, 2019).

Destaca-se a doença de Pompe como um dos principais diagnósticos diferenciais para as cardiopatias que evoluem com hipertrofia ventricular no período neonatal (BRUSCKY, 2021). Portanto, a análise histopatológica da biópsia muscular é de suma importância, pois fornece informações precisas, capazes de diferenciar a glicogenose do tipo II das outras miopatias, como a identificação das características dos vacúolos: múltiplos, apresentam-se na região subsarcolemal, corados por PAS, vazios, delimitados por membrana e tendem a fusão

(TANAKA, 2021).

A ressonância magnética de corpo inteiro é uma ferramenta útil para avaliação do grau de comprometimento muscular, assim como para diferenciar quais músculos são afetados. Estudos recentes afirmam que a alta qualidade desse exame de imagem, propicia o acompanhamento da evolução ou regressão da doença (NOBESCHI, 2017).

Na doença de Pompe de início tardio, 8 anos foi o tempo entre a primeira manifestação clínica e a confirmação diagnóstica. Embora 66,7 % dos pacientes apresentem redução de CVF, ressalta-se que há maior prevalência dos sintomas motores e fraqueza muscular, quando comparados aos sintomas respiratórios, no início da expressão da patologia (SIXEL, 2017). Além de demorado, o diagnóstico é complexo, pois depende da habilidade clínica, avaliação genética e molecular fidedignas. O gene alvo da investigação está suscetível a deleções e inserções, das quais são encontradas por meio de técnicas específicas, como Técnica de Quantificação de Fragmentos (TQF), Multiplex Ligation Probe Amplification (MLPA) e Longo Alcance para o gene da GAA (PCR). Todavia, a escolha do método tradicional do sequenciamento de DNA, gera inúmeros casos falsos negativos e retarda ainda mais o diagnóstico (FARIA, 2015).

6.5 Tratamento

A terapia de reposição enzimática (TRE) possui como objetivo: retardar, reverter ou estabilizar a progressão da patologia; diminuir comorbidades; aumentar a sobrevida; manter a função respiratória; melhorar a mobilidade e gerar qualidade de vida (LERENE, 2016). Porém, o estudo de Paula Thomazinho mostra, que apesar dos efeitos positivos da TRE na função cardíaca, o comprometimento motor permanece significativo em crianças com doença de Pompe de início infantil, com repercussão funcional nas atividades diárias e dependência elevada, sobretudo, após os 3 anos de idade (THOMAZINHO, 2017). O déficit motor na musculatura dos membros inferiores e axial é responsável pelas implicações respiratórias, devido o comprometimento diafragmático. No entanto, elucida-se a capacidade da terapia de reposição enzimática promover melhora ou estabilização dos parâmetros espirométricos, como capacidade vital forçada expiratória (CVF), assim como os demais fatores necessários para manter de uma respiração eficiente (SOUSA, 2018).

O Myosyme é um medicamento que contém a enzima lisossômica recombinante alfa glicosidase ácida humana (r-hGAA), que consiste em uma cadeia de aminoácidos com sete locais de N-glicosilação e glicanos associados, utilizado na terapia de reposição enzimática (FIAMMETTA ET al, 2023).

No Brasil, a distribuição do Myosyme foi aprovada em 2007, no entanto, o relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) mostra que apenas 106 pacientes são beneficiados com a enzima no Sistema Único de Saúde. Estima-se que atualmente existam entre 1.000 a 3.500 casos da doença de Pompe, mas os altos custos da terapia sejam um empecilho para o fornecimento da droga (CARON, 2021).

O aconselhamento genético familiar faz parte da terapêutica desta patologia, pois auxilia na investigação de casos posteriores e favorece o começo de um tratamento precoce, sobretudo, na DPT, a qual pode apresentar história natural da doença alterada com o uso da terapia de reposição enzimática rápida (BORGES, 2015).

CONSIDERAÇÕES

A doença de Pompe é uma patologia genética rara, com padrão autossômico recessivo, causada por mutações no gene que codifica a alfa glicosidase ácida (GAA). Caracteriza-se pelo acúmulo de glicogênio às células no cérebro, músculos, fígado, coração, rins, glândulas endócrinas e medula espinhal. A incidência da doença ocorre em 1: 40.000 recém-nascidos. Apresenta-se de duas formas fenotipicamente: Pompe de início infantil (DPI) e Pompe de início tardio (DPT), diferenciados por meio da manifestação dos sintomas antes ou depois de 1 ano de idade. A patologia gera fraqueza muscular e sintomas motores inicialmente e progride com cardiomiopatia hipertrófica e acometimento pulmonar crônico, comprometendo a qualidade de vida da criança e de sua família. Nota-se que a demora do diagnóstico é um fator determinante para o tratamento da doença, que atualmente baseia-se na terapia de reposição enzimática e medidas de suporte aos sintomas. Destaca-se a terapia com o Myosyme, como uma opção terapêutica capaz de repor a enzima alfa glicosidase ácida com atividade deficiente, devido à mutação gênica. Por fim, incurabilidade e a raridade da doença, reforçam a necessidade da discussão sobre a patologia na comunidade científica, assim também, como a criação de métodos diagnósticos mais ágeis e terapêuticas capazes de proporcionar um melhor prognóstico ao paciente e dignidade a suas famílias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORGES, A; PEDROSA, N; RIBEIRO, E. **Diagnóstico precoce da doença Pompe tipo adulto a partir da história familiar.** RBM rev. Bras. med. Vol 72, n 7. Fortaleza, 2015.

BRUSCKY, L; SOUZA, ; ALBRECHT, F; MAGALHÃES, M; BORGES, R; FRANCISCO, A. **Diagnóstico diferencial das cardiomiopatias que cursam com hipertrofia ventricular.** Ver. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo, vol 31, n 2. São Paulo, 2021.

CARON, L.A. **Desenvolvimento de sistemas lipossomais para a liberação da alfa glicosidase como proposta para terapia da doença de Pompe.** Tese de doutorado em ciências farmacêuticas da faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto/ USP. Ribeirão Preto, 2021.

COPAJA, C; CARRASCO E.A; HUEDA Z. M. **Doença de Pompe de início tardio: primeiro relato de caso no Peru.** Jornal Médico Basadrina , vol. 15, n 2, 51–56, 2021. <https://doi.org/10.33326/26176068.2021.2.1053>

COSTA, M. **Dia da doença de Pompe.** Bahia, 2018. Acessado em 12 jan.2024. Disponível em: < <https://repositorio.bahiana.edu.br/jspui/handle/bahiana/3502>>.

CRUZ, C.F. **Doença de Pompe.** Trabalho Final de Mestrado Integrado, Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, Lisboa, 2023.

FARIA, D. **Desenvolvimento de técnicas de diagnóstico molecular para detecção de grandes deleções e inserções na doença de pompe e identificação de elemento alu no gene gaa.** 2015. 73 f. Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal

de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2015.

FIAMMETTA, M; CONSTATIN, B; WOLFGANG, S; **Glycoproteomics of a single protein: revealing tens of thousands of Myozyme glycoforms by hybrid HPLC-MS approaches.** Published by Elsevier Inc on behalf of American Society for Biochemistry and Molecular Biology. *Mol Cell Proteomics*, vol. 22, n 9, 2023.

FIGUEIREDO TC, BENETTI ERR, MENEGHETE MC, FONTANA RT, SCHWENGBER MSV, BITTENCOURT VLL. **Enfermagem e Doença de Pompe.** *Rev enferm UERJ*, vol. 28, n 54407, Rio de Janeiro, 2020.

GARCIA, N.E. **Análise da eficácia da terapia de reposição enzimática aplicada à doença de Pompe e os principais desafios futuros.** Dissertação do curso de farmácia- bioquímica da faculdade de ciências farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2019.

HOMAZINHO, P. **Desempenho Neuromotor e Funcional na Doença de Pompe Infantil em uso de terapia de reposição enzimática.** 2017. 137f. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

LLERENA JUNIOR, J. C., NASCIMENTO, O. J., OLIVEIRA, A. S. B., DOURADO JUNIOR, M. E. T., Marrone, C. D., Siqueira, H. H., Sobreira, C. F. R., Dias-Tosta, E., & Werneck, L. C.. (2016). **Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease.** *Arquivos De Neuro-psiquiatria*, 74(2), 166–176. <https://doi.org/10.1590/0004-282>

MARQUES, L; RIZZI, J; FIGUEIREDO, T; PIRES, L; PRADE,J; CESARIO, F. **Avaliação e acompanhamento nutricional de usuário com doença de pompe: um relato de experiência.** 8 congresso internacional em saúde, 2021.

MORI J. W; BARROS, RSN; TEIXEIRA, P; VANOLLI, AL, SILVA, I; FONSECA, TM; NETO, L; SANTOS JÚNIOR, JC; SOUZA, RM, PORTO, JM , BORGES, AA, COELHO, SP, LIMA, LAS, SANTOS, C. DE O., OLIVEIRA, ALS, & PEREIRA, A. (2023). **Doença de Pompe: uma abordagem diagnóstica, evolução clínica e revisão.** *Revista Brasileira de Revisão de Saúde* , 6 (5), 21748–21754. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-206>

NOBESCHI, L; GOTO, R; MUNHOZ, B; MELO, H. **Utilização da ressonância magnética no diagnóstico da doença de Pompe.** *Rev.eletronicas.fmu*, vol 5, n 2, São Paulo, 2017.

SIXEL, B. DE S., SILVA, L. D. DA ., CAVALCANTI, N. C., PENQUE, G. M. C. DE A., LISBOA, S., HOROVITZ, D. D. G., & LLERENA, J. C.(2017). **Respiratory manifestations in late-onset Pompe disease: a case series conducted in Brazil.** *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, 43(1), 54–59. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000343>

SOUSA, N.D.S.V.C. **Seguimento de cinco anos do envolvimento do sistema respiratório em pacientes com doença de Pompe de início tardio em terapia de reposição enzimática irregular no estado do Ceará, 2018.** 154 f. Dissertação (mestrado em ciências médicas)- Faculdade de medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

TANAKA, B; **O valor diagnóstico da caracterização vacuolar em biópsia muscular da doença de Pompe.** Dissertação de mestrado em Neurologia e Neurociências da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2021.

TOPCZEWSKI, A., SANVITO, W. L., ARAÚJO, M. F., & GOMES, E.. (1974). **Doença de Pompe: estudo clínico e anatomopatológico de um caso.** *Arquivos De Neuro-psiquiatria*, 32(2), 147–151. <https://doi.org/10.1590>.