



# Dessensibilização à alglucosidase alfa em paciente com Doença de Pompe: relato de caso

*Desensitization to alglucosidase alfa in a patient with Pompe disease: a case report*

Gabriel Veloso Araujo-Neto<sup>1</sup>, Maria Eduarda Zanetti<sup>1</sup>, Laura Cardoso Brentini<sup>1</sup>, Fabiane Leticia Lopes<sup>1</sup>, Anne Marielle Camargo<sup>1</sup>, Ana Leticia Romanini<sup>1</sup>, Lais Matuda<sup>1</sup>, Maria Tereza Stein<sup>1</sup>, Natalia Dias Melo<sup>1</sup>, Edine Coelho Pimentel<sup>1</sup>, José Eduardo Lemos<sup>1</sup>, Mariana Paes Leme Ferriani<sup>1</sup>, Persio Roxo-Junior<sup>1</sup>, Luisa Karla Arruda<sup>1</sup>, Ullissis Pádua Menezes<sup>1</sup>

## RESUMO

A Doença de Pompe (DP), ou glicogenose tipo II, é uma doença metabólica hereditária autossômica recessiva causada por variantes no gene *GAA*, que codifica a produção da enzima lisossomal alfa-glucosidase ácida (acidalpha-1,4-glucosidase). A terapia de reposição enzimática (TRE) com alfa glucosidase ácida é a forma de tratamento mais eficaz para a redução da morbidade e mortalidade desta doença. Reações de hipersensibilidade podem ocorrer durante a TRE, sendo necessária a dessensibilização a esta enzima. Relatamos aqui o caso de uma criança com DP que apresentou reação do tipo imediata à TRE e foi tratada com sucesso através de um protocolo de dessensibilização.

**Descritores:** Alglucosidase alfa, doença de Pompe, hipersensibilidade a drogas, dessensibilização imunológica.

## ABSTRACT

Pompe disease (PD), also known as glycogen storage disease type II, is an autosomal recessive inherited metabolic disorder caused by variants in the *GAA* gene, which encodes the production of lysosomal enzyme acid alpha-1,4-glucosidase. Enzyme replacement therapy (ERT) with acid alpha-glucosidase is the most effective treatment for reducing disease-related morbidity and mortality. However, hypersensitivity reactions may occur during ERT, requiring desensitization to the enzyme. We report the case of a child with PD who developed an immediate-type hypersensitivity reaction to ERT and was successfully treated using a desensitization protocol.

**Keywords:** Alglucosidase alfa, Pompe disease, drug hypersensitivity, immunologic desensitization.

## Introdução

A Doença de Pompe (DP), ou glicogenose tipo II, é uma doença metabólica hereditária autossômica recessiva causada pela presença de variante patogênicas no gene *GAA*, localizado no braço longo do cromossomo 17. O gene *GAA* codifica a produção da enzima lisossomal alfa-glucosidase ácida, que hidrolisa glicogênio em glicose. A deficiência dessa enzima leva ao acúmulo de glicogênio nos lisossomos das células, resultando em danos progressivos, principalmente aos músculos esqueléticos e cardíacos<sup>1</sup>. A forma clássica infantil da doença aparece nos pri-

meiros meses de vida, caracterizada por fraqueza na musculatura esquelética, atraso no desenvolvimento neuromotor, macroglossia, hepatomegalia, e cardiomiopatia grave sendo progressiva e fatal. A forma infantil não clássica inicia-se por volta dos 2 anos de idade com progressão mais lenta e cardiomiopatia não grave. A forma tardia tem início na adolescência, evolução lenta, com fraqueza muscular esquelética, vasculopatia no sistema nervoso central e falência respiratória com morbidade grave<sup>2,3</sup>. A incidência global da síndrome de Pompe é de aproximadamente

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Alergia e Imunologia - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Submetido em: 13/06/2025, aceito em: 07/08/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):365-8.

1:40.000 nascidos vivos e varia de acordo com fatores étnicos e métodos de *screening* utilizados para investigação<sup>3</sup>.

A terapia de reposição enzimática (TRE) com alglucosidase alfa é a única opção de tratamento específico para a doença, demonstrando eficácia em melhorar a função muscular e respiratória, além de prolongar a sobrevida, especialmente na forma infantil. A mortalidade e a morbidade foram reduzidas após o início do tratamento com a reposição da alfa-glucosidase alfa<sup>4</sup>. Apesar de rara, as reações de hipersensibilidade à medicação podem ocorrer durante a TRE com alglucosidase alfa. A dessensibilização rápida à alglucosidase alfa induz uma tolerância temporária a esta enzima, e constitui uma ferramenta eficaz e segura no manejo destes pacientes, permitindo o tratamento específico e melhor prognóstico<sup>5</sup>.

### Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 1 ano de idade, apresentava história familiar com suspeita clínica de síndrome de Pompe, incluindo um irmão que faleceu aos dois meses de vida com diagnóstico *post-mortem* da doença. O estudo genético para investigação de doença de Pompe revelou a presença de duas variantes patogênicas no gene *GAA*: c.2560C>T (Arg854\*) e c.1978C>T (Arg660Cys) com 1 mês de vida. A pesquisa enzimática realizada mostrou atividade de alfa-glucosidase ácida de 0,24 (valor de referência para recém-nascido até 30 dias de vida:  $\geq 2,58$ ). Após o diagnóstico, aos 2 meses de vida, foi iniciada a TRE com alglucosidase alfa na dose de 20 mg/kg com intervalos de 7 a 14 dias. Pré-medicação foi realizada com montelucaste (4 mg), difenidramina (1 mg/kg) e hidrocortisona (10 mg/kg).

Na vigésima quarta aplicação, após 30 minutos de infusão, a paciente apresentou quadro de angioedema em face e *rash* cutâneo facial e cervical, sem manifestações sistêmicas. A infusão foi suspensa e foram aplicadas hidrocortisona endovenosa e difenidramina com melhora dos sintomas em 1 hora. Foram realizadas novas tentativas de infusões com pré-medicação, porém a paciente apresentou novamente angioedema. Sendo a TRE a única forma de tratamento da Síndrome de Pompe, e na ausência de outra opção eficaz, foi indicada a dessensibilização rápida à alglucosidase alfa, conforme preconizado previamente<sup>5-7</sup>. Não foi possível realizar teste cutâneo de leitura imediata à alglucosidase alfa. O termo de

consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos pais.

A dessensibilização rápida à alglucosidase alfa foi preparada com protocolo específico adaptado em 12 etapas (Tabela 1), conforme preconizado em estudos anteriores<sup>6-8</sup>. A dose utilizada foi de 20 mg/kg, totalizando 200 mg. A medicação foi preparada para infusão e diluída em três bolsas com solução fisiológica 0,9% na concentração inicial de 1:1000. (Tabela 2). A paciente não apresentou reações durante a infusão, e desde então segue em TRE com dessensibilização a cada duas semanas sem intercorrências. O Comitê de Ética institucional aprovou o estudo (CAAE 88377625.0.0000.5440, Plataforma Brasil) e o termo de consentimento foi assinado pelos responsáveis.

### Discussão

Reações adversas e de hipersensibilidade a diferentes classes de fármacos têm aumentado significativamente nos últimos anos, com destaque para antibióticos, quimioterápicos e imunobiológicos<sup>9</sup>. Novos medicamentos têm sido utilizados para tratamentos específicos de diversas doenças em diferentes faixas etárias, dentre elas a DP, com relatos de reações de hipersensibilidade à TRE com alglucosidase alfa<sup>10</sup>. Reações mediadas por anticorpos da classe IgE e reações mediadas por mecanismos não imunológicos podem ocorrer durante a TRE, porém a maioria das reações associadas à infusão são tratadas com sucesso através da diminuição da velocidade de infusão e/ou administração de anti-histamínicos, antitérmicos e ou corticosteroides<sup>11</sup>. Quando essas medidas falham em prevenir as reações e não há fármacos substitutos com igual eficácia, indica-se a dessensibilização<sup>5,6,12</sup>. Poucos casos de dessensibilização à alglucosidase ácida foram descritos em adultos e crianças. Relatamos o caso de uma criança com DP que apresentou reação de hipersensibilidade imediata (angioedema e eritema cutâneo) à TRE com alglucosidase alfa mesmo em uso de pré-medicação e diminuição da velocidade de infusão. A dessensibilização rápida foi realizada com sucesso, sem reações. A paciente segue em TRE com dessensibilização sem intercorrências. O protocolo utilizado seguiu sugestões práticas no manejo de pacientes em dessensibilização na dose inicial de 1:1000 da dose total conforme estudos prévios<sup>13-15</sup>. Por ter apresentado angioedema na TRE, foram utilizados desloratadina e prednisolona como pré-medicação. Estudos multicên-

**Tabela 1**

Protocolo específico de dessensibilização à alglucosidase alfa adaptado em 12 etapas

Etapa	Bolsa	Velocidade (mL/h)	Tempo (min)	Volume (mL)	Dose (mg)	Dose cumulativa (mg)
1	1	2	15	0,500	0,004	
2	1	5	15	1,250	0,010	0,010
3	1	10	15	2,500	0,020	0,030
4	1	20	15	5,000	0,040	0,070
5	2	5	15	1,250	0,100	0,170
6	2	10	15	2,500	0,200	0,370
7	2	20	15	5,000	0,400	0,770
8	2	40	15	10,000	0,800	1,570
9	3	10	15	2,500	1,980	3,560
10	3	20	15	5,000	3,690	7,530
11	3	40	15	10,000	7,930	15,460
12	3	80	147,375	232,500	184,530	200,000

Tempo total de infusão: 339,375 minutos (5,66 horas).

**Tabela 2**

Preparação e diluição das bolsas para infusão

Bolsa	Componentes	Concentração (mg/mL)
1	250 mL de soro fisiológico 0,9% + 0,4 mL da medicação reconstituída	0,008
2	250 mL de soro fisiológico 0,9% + 4,0 mL da medicação reconstituída	0,08
3	250 mL de soro fisiológico 0,9% + 35,6 mL da medicação reconstituída	0,712

Medicação: alglucosidase alfa.

Procedimento de reconstituição: cada frasco do medicamento foi reconstituído com 10,3 mL de água destilada, conforme orientação em bula.

tricos mostraram que a frequência de reações à TRE em portadores da doença de DP variou entre 28,5 e 39,7%<sup>16</sup>. Outros estudos mostraram que a prevalência de reações graves à TRE em DP na forma infantil é baixa e até ausente. Em estudo realizado com 10 pacientes que receberam TRE durante 52 semanas, não houve relato de reações graves<sup>17</sup>. Karagol Hacer ID et al. avaliaram prospectivamente 13 pacientes com DP forma infantil em TRE durante 12 anos; 4 pacientes (30,8%) desenvolveram anafilaxia moderada a grave, mostrando que a anafilaxia não é rara durante a TRE. Relato de 390 dessensibilizações sem ocorrências de reações graves evidenciou que a dessensibilização rápida foi efetiva e segura na abordagem destes pacientes<sup>6</sup>. Turgau Yagmir et al. avaliaram 9 pacientes que apresentaram urticária durante a TRE; 3 pacientes foram submetidos à dessensibilização rápida e 2 pacientes apresentaram anafilaxia moderada a grave durante o procedimento<sup>18</sup>. Estudos referem que a utilização de altas doses na TRE e o curto intervalo de tempo entre as doses podem predispor à ocorrência de reações durante a TRE. As reações durante o procedimento de dessensibilização podem ocorrer com maior frequência pela utilização de protocolos com doses iniciais de infusões mais elevadas. O tratamento das reações consiste na pausa da infusão e administração de medicamentos de acordo com os sintomas. Uma vez que a reação foi resolvida, o protocolo é retomado na mesma etapa em que foi pausado. Nas dessensibilizações subsequentes, medidas profiláticas adicionais devem ser adicionadas antes da etapa em que ocorreram as reações: uso de pré-medicação e aumento do número de etapas do procedimento.

A suspensão da TRE em portadores de DP com reações adversas à alglucosidase alfa impacta de forma negativa o prognóstico destes pacientes. Avaliação detalhada destes pacientes e realização da dessensibilização rápida através de protocolos padronizados permite a continuidade do tratamento, reduzindo a morbidade e mortalidade. O relato deste caso ilustra que a dessensibilização constituiu uma ferramenta eficaz e segura no manejo destes pacientes.

## Referências

1. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarino S, Zizzo C, Francofonte D, et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(15):15856-74.
2. Bay LB, Denzler I, Durand C, Eiroa H, Frabasil J, Fainboim A, et al. Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(4):271-8.

3. Labella B, Cotti Piccinelli S, Risi B, Caria F, Damioli S, Bertella E, et al. A Comprehensive Update on Late-Onset Pompe Disease. *Biomolecules*. 2023;13(9):1279.
4. Davison JE. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. *J Mother Child*. 2020;24(2):3-8.
5. Capanoglu M, Dibek Misirlioglu E, Azkur D, Vezir E, Guvenir H, Gunduz M, et al. IgE-Mediated Hypersensitivity and Desensitization with Recombinant Enzymes in Pompe Disease and Type I and Type VI Mucopolysaccharidosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(3):198-202.
6. Ertoy Karagol HI, Inci A, Terece SP, Kilic A, Demir F, Yapar D, et al. Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(4):370-5.
7. Toh TSW, Chong KW, Goh AEN, Goh JCY, Ting TW, Tan ES, et al. Enzyme replacement therapy desensitization in a child with infantile onset Pompe disease. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2022;40(4):414-7.
8. Hong DI, Dioun AF. Indications, protocols, and outcomes of drug desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):13-9; quiz 20.
9. Madrigal-Burgaleta R, Castells M. Diagnosis and management of allergy to chemotherapy and biologics [editorial]. *Front Allergy*. 2023;4:1205345.
10. Gragnaniello V, Fecarotta S, Pecoraro A, Tarallo A, Catzola A, Spadaro G, et al. Desensitization of two young patients with infantile-onset Pompe disease and severe reactions to alglucosidase alfa. *Neurol Sci*. 2019;40(7):1453-5.
11. El-Gharbawy AH, Mackey J, DeArme S, Westby G, Grinnell SG, Malovrh P, et al. An individually modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidase alfa infusions. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):118-22.
12. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):585-606.
13. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010;65(11):1357-66.
14. Yang BC, Castells MC. The Who, What, Where, When, Why, and How of Drug Desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42(2):403-20.
15. Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Broyles AD, Cuesta-Herranz J, Guzman-Melendez MA, Maciag MC, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J*. 2022;15(6):100640.
16. Nagura H, Hokugo J, Ueda K. Long-Term Observation of the Safety and Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients with Pompe Disease: Results From the Post-marketing Surveillance. *Neurol Ther*. 2019;8(2):397-409.
17. Zhu D, Zhu J, Qiu W, Wang B, Liu L, Yu X, et al. A Multi-Centre Prospective Study of the Efficacy and Safety of Alglucosidase Alfa in Chinese Patients with Infantile-Onset Pompe Disease. *Front Pharmacol*. 2022;13:903488.
18. Turgay Yagmur I, Unal Uzun O, Kucukcongari Yavas A, Kulhas Celik I, Toyran M, Gunduz M, et al. Management of hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy in children with lysosomal storage diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Oct;125(4):460-467. doi: 10.1016/j.anai.2020.07.010.

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

Correspondência:  
Gabriel Veloso Araujo-Neto  
E-mail: gabriel.araujo@me.com