

Glossário do Questionário para a priorização de sintomas em CDG (CDGSPQ)

QUEM DESENVOLVEU ESTE PROJETO?

Este projeto é desenvolvido no âmbito da **CDG & Allies – Professionals and Patient Associations International Network (CDG & Allies – PPAIN)** e liderado pela Dr^a. Vanessa Ferreira, Prof^a. Dr^a. Paula Videira e Prof^a. Luísa Barros. Contamos com especialistas como o Prof. Dr. Jaak Jaeken, a Prof^a. Dr^a. Eva Morava, a Dr^a. Mercedes Serrano, a Andrea Miller (CDG Care), a Merell Liddle (CDG Austrália), a Claudia Vazquez (CDG EUA) e os colegas da CDG & Allies PPAIN. A CDG & Allies-PPAIN é uma rede internacional única liderada por doentes, focada no aumento do conhecimento sobre as CDG e, em última instância, na contribuição para futuras terapias e para a melhoria da gestão das CDG.

CONTACTO DE AJUDA:

Se precisar de ajuda, não hesite em contactar-nos para pedir ajuda relacionada com este questionário [AQUI](#). Também estamos disponíveis para agendar uma reunião via SKYPE, WhatsApp ou Zoom.

Medicamentos e suplementos alimentares para PMM2-CDG

Não há tratamento específico para **disfunção gastroenterológica** em doentes PMM2-CDG.

- Os antiácidos são usados para evitar o refluxo gastroesofágico. Mais informações [AQUI](#).

Não há tratamento específico para os **problemas endócrinos** em doentes PMM2-CDG.

- A suplementação com L-tiroxina é usada apenas em doentes com **hipotireoidismo** clínico e bioquímico (TSH elevado, baixos níveis de tiroxina livre e de FT4).
- O Diazóxido oral é usado para tratar a **hipoglicemia hiperinsulinémica**.
- A Terapia de Substituição Hormonal (TSH) pode ser receitada com cautela a **mulheres com hipogonadismo e atraso no desenvolvimento sexual** para diminuir o risco de **osteoporose**, considerando o risco de tromboembolismo associado a algumas TSH. A TSH preferencial para reduzir esse risco é o estrogénio natural por via dérmica. Mais informações [AQUI](#).

Não há tratamento específico para os **problemas esqueléticos** em doentes PMM2-CDG.

- A suplementação com cálcio e vitamina D é usada para o tratamento de **fraturas** resultantes de **osteopenia** e **osteoporose**. O tratamento com o bifosfonato deve ser considerado em caso de fraturas da coluna vertebral por compressão ou fraturas de baixo impacto recorrentes. Mais informações [AQUI](#).

As **convulsões** (“*seizures*”) em doentes PMM2-CDG são tratadas com medicamentos antiepiléticos. A maioria dos doentes é tratado com um único antiepilético. Alguns exemplos de antiepiléticos são: o midazolam, o lorazepam, o levetiracetam, o ácido valpróico, a carbamazepina e a oxcarbazepina. Mais informações [AQUI](#).

Não há tratamento específico para os **episódios semelhantes a um acidente vascular cerebral (AVC)** (“*Stroke-like episodes*” - **SLE**) em doentes PMM2-CDG.

- Durante a fase aguda dos episódios semelhantes a um AVC, os medicamentos antiepiléticos são usados para melhorar as convulsões (“*seizures*”) e as deficiências neurológicas focais. Nesta fase, os benzodiazepínicos (e.g. o midazolam e o lorazepam) são recomendados. Durante a fase profilática dos episódios semelhantes a um AVC são usados os medicamentos antiepiléticos mais comuns, como o levetiracetam, o ácido valpróico, a carbamazepina e a oxcarbazepina. Contudo, não há evidências de eficácia na prevenção de um novo episódio semelhante a um AVC.
- Durante a fase aguda dos episódios semelhantes a um AVC, são recomendados antiagregantes ou anticoagulantes. Não há evidências para o uso contínuo seguro de antiagregantes (e.g. ácido acetilsalicílico) para prevenir os episódios semelhantes a um AVC, exceto nos episódios semelhantes a um AVC recorrente. Mais informações [AQUI](#).

Acetazolamida (AZA) tem sido sugerida para tratar episódios semelhantes a um acidente vascular cerebral (AVC) (“*Stroke-like episodes*” - SLE) em doentes com enxaqueca hemiplégica familiar com mutações de ganho de função no gene CACNA1A que codifica para o canal CaV2.1. Ela foi reaproveitada para doentes PMM2-CDG porque mostram ganho de função no canal CaV2.1 devido a uma N-Glicosilação deficiente. AZA é um inibidor da anidrase carbónica que provavelmente altera o pH intracelular, e portanto o potencial transmembranar. Valores de pH mais baixos reduzem a condutância de potássio na membrana neuronal e inativam o canal CaV2.1, mostrando um ganho de função. A AZA é segura e melhora a **síndrome cerebelar** em PMM2-CDG. A sua capacidade de prevenir episódios semelhantes a um AVC e os seus efeitos a longo prazo na função renal devem ser abordados em PMM2-CDG. Mais informações [AQUI](#).

O Epalrestat é uma formulação oral de um inibidor da aldose redutase (IRA) que tem sido usado para o tratamento de neuropatias diabéticas. Devido à sua segurança e à sua capacidade de melhorar os sintomas de neuropatia, este medicamento foi reaproveitado para doentes PMM2-CDG. O Epalrestat é um ativador da atividade da enzima PMM2 com o potencial para tratar a **neuropatia periférica** e corrigir a deficiência enzimática subjacente à maioria dos doentes pediátricos e adultos PMM2-CDG. Mais informações [AQUI](#).

As diretrizes clínicas internacionais para controlo da **coagulopatia** em PMM2-CDG durante uma cirurgia sugerem o uso profilático de plasma fresco congelado ou de concentrado do complexo de protrombínicos (CCP), dependendo dos:

- Níveis de fatores de coagulação e inibidores, e do risco hemorrágico durante procedimento cirúrgico.
- Níveis de proteína C e proteína S, uma vez que o PCC contém estas proteínas. Mais informações [AQUI](#).

As diretrizes clínicas internacionais para o **evento trombótico** em PMM2-CDG sugerem o uso de uma terapia antitrombótica curativa e profilática:

- Uma dose individualizada de heparina de baixo peso molecular (LMWH).
- Um concentrado de antitrombina em caso de deficiência de antitrombina, quando o ajuste da dose de LMWH é difícil.
- O Rivaroxaban como uma profilaxia alternativa para doentes que não respondem à LMWH. Mais informações [AQUI](#).

As **infecções** em doentes PMM2-CDG devem ser tratadas de acordo com os bons padrões de tratamento:

- Uma administração apropriada de antibióticos e o acompanhamento rigoroso do doente até a remissão da infeção.
- Quando a infeção não responde à terapia com os antibióticos, deve ser considerada a administração intravenosa de imunoglobulinas.

As **vacinas** devem ser administradas em doentes PMM2-CDG, exceto em casos de história médica de reações adversas ou de não resposta à vacina. Mais informações [AQUI](#).

Não existe um tratamento específico validado para doentes PMM2-CDG.

- A eficácia da suplementação dietética com a manose para tratar os **sinais e sintomas da PMM2-CDG** tem sido controversa entre os investigadores e médicos CDG. Mais informações [AQUI](#), [AQUI](#) e [AQUI](#).

- O ensaio clínico intitulado “Clinical Natural History Study Protocol in PMM2-CDG (CDG-1a)”, com o número de identificação NCT03173300, avalia o efeito de uma formulação farmacológica de manose-1-fosfato usando lipossomas como sistema de entrega, para tratar **sinais e sintomas da PMM2-CDG**.

Medicamentos e suplementos alimentares para MPI-CDG

Para tratar a **hipoglicémia**, as diretrizes clínicas internacionais para MPI-CDG recomendam:

- Manose oral (isolada ou em combinação com outras abordagens).
- A Hipoglicémia hiperinsulinêmica pode ser gerida através de alimentação frequente e pela adição de hidratos de carbono complexos à dieta. Também pode ser tratada com o diazóxido (contraindicado na gravidez).
- A hipoglicémia aguda grave deve ser tratada com glicose intravenosa para manter a glicose no sangue acima de 4 a 6 mmol/L.
- Os doentes não alimentados oralmente e com estados agudos (e.g. infeções do trato gastrointestinal e período pré-operatório) devem ter uma infusão contínua de glicose para manter a concentração de glicose no sangue acima de 4 mmol/L.
- Em situações de risco de vida deve ser considerado combinar glicose IV e manose, mas com extrema cautela devido aos potenciais efeitos secundários. Note que é necessário a infusão de glicose em doses elevadas para evitar sintomas neurológicos, devido a hipoglicémia. Mais informações [AQUI](#).

Para tratar a **coagulopatia e outras complicações hematológicas**, as diretrizes clínicas internacionais para MPI-CDG recomendam:

- Manose oral (isolada ou em combinação com outros tratamentos).
- A heparina não fracionada ou a heparina de baixo peso molecular podem tratar a trombose. Especialmente no caso de úlceras no trato digestivo e/ou varizes esofágicas, o tratamento com a antagonista de vitamina K deve ser considerado cuidadosamente, devido ao risco de hemorragia.
- Para hemorragias graves podem ser utilizados procedimentos hemostáticos locais. Além disso, níveis reduzidos de fatores de coagulação podem exigir plasma fresco congelado. A infusão do fator XI concentrado ou do fator VIIa recombinante (rFVIIa) não é recomendada devido ao elevado risco de complicações trombóticas.
- A gestão da coagulopatia durante a cirurgia deve considerar os níveis de fatores de coagulação e inibidores (especialmente AT e FXI), o risco de hemorragia e trombótico

do procedimento. Em caso de redução dos níveis plasmáticos de TA e/ou FXI pode ser necessária a utilização profilática de plasma fresco congelado, ou do concentrado de TA. Não se recomenda o fator XI concentrado ou a infusão rFVIIa devido ao elevado risco de eventos trombóticos. Mais informações [AQUI](#).

Para tratar **sinais e sintomas digestivos** (e.g. vômitos recorrentes, diarreia, incapacidade de prosperar e enteropatia por perda de proteínas com hipoalbuminemia), as diretrizes clínicas internacionais para MPI-CDG recomendam:

- Manose oral (isolada ou em combinação com outras abordagens). No entanto, a suplementação com a albumina intravenosa pode ser necessária antes da normalização clínica e bioquímica.
- A nutrição parenteral pode ser necessária em doentes gravemente subnutridos com diarreia crónica ou vômitos recorrentes. Mais informações [AQUI](#).

A manose oral não trata os **sinais e sintomas hepáticos** da MPI-CDG (e.g. hepatopatia ligeira, hepatomegalia, fibrose hepática, hipertensão portal com ou sem varizes esofágicas e síndrome hepatopulmonar). O transplante do fígado foi realizado num doente e pode ser recomendado em casos selecionados (e.g. doentes com síndrome hepatopulmonar devido a hipertensão portal). Mais informações [AQUI](#).

As diretrizes clínicas internacionais para MPI-CDG recomendam que as **convulsões secundárias** (ex. convulsões hipoglicémicas) devem ser tratadas de acordo com a etiologia subjacente, e salientam que o tratamento antiepilético crónico não é geralmente necessário. Mais informações [AQUI](#).

As diretrizes clínicas internacionais para MPI-CDG recomendam a administração regular de imunoglobulinas IV ou SC em doentes com **hipogamaglobulinemia**. Mais informações [AQUI](#).

Nota

- Os **principais efeitos secundários da terapia com a manose** foram dor abdominal e diarreia (em 40% dos doentes) e melhoraram ou espontaneamente ou com um ajuste da dose. O tratamento com a **manose intravenosa** causou hemólise grave num doente e sintomas neurológicos graves noutro. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares para PGM1-CDG

Não existe uma gestão específica para as **malformações congénitas** em doentes PGM1-CDG. Para a **fenda do palato** e **sequência de Pierre-Robin** devem ser seguidos os procedimentos de cuidados padrão (e.g. reparação cirúrgica). Mais informações [AQUI](#).

Não há tratamento específico para o **atraso psicomotor** e/ou **dificuldades de aprendizagem** na PGM1-CDG para além da terapia física e da fala precoce.

As diretrizes de consenso internacional para PGM1-CDG sugerem uma dieta ou tratamentos para prevenir os danos do **sistema nervoso central (SNC) secundários à hipoglicemia (e.g. convulsões secundárias)**, embora esta relação não seja clara. Mais informações [AQUI](#).

As **anomalias oftalmológicas** (e.g. estrabismo, movimentos oculares anormais, obstrução do canal nasolacrimal, e/ou epífora) são raras na PGM1-CDG e devem ser tratadas individualmente, incluindo cirurgia, se necessário. Mais informações [AQUI](#).

Não existe uma gestão específica para a **disfunção endócrina** em doentes PGM1-CDG (e.g. hiperinsulinemia, hipoglicemia cetótica, hipogonadismo hipogonadotrópico, hipocortisolismo, e atraso da puberdade).

Para gerir a **hipoglicemia**, as diretrizes de consenso internacional para PGM1-CDG recomendam:

- Alimentação frequente e hidratos de carbono complexos.
- Administração intravenosa de 10% de dextrose seguido de uma infusão contínua de glucose, em caso de hipoglicemia aguda.
- Suplementação com D-Galactose
- Alimentação contínua por tubo em recém-nascidos.
- A administração oral de amido de milho cru antes de dormir entre os 6 meses e os 3 anos de idade, e a utilização de amido de milho modificado (Glycosade) em crianças com mais de 3 anos.
- A terapia oral com o diazóxido, em caso de hipoglicemia hiperinsulinémica.

A suplementação com D-galactose tem um impacto positivo no **hipogonadismo, no atraso da puberdade** e no **baixo nível sérico da hormona folículo-estimulante (FSH)**, em doentes PGM1-CDG.

A terapia com as hormonas de crescimento pode melhorar os **problemas de crescimento** de alguns doentes PGM1-CDG. Mais informações [AQUI](#).

A L-tiroxina é recomendada para tratar o **hipotireoidismo** clínico.

Os suplementos de cortisol são indicados para o tratamento de **hipocortisolismo**. Mais informações [AQUI](#).

Não há tratamento específico para **problemas cardíacos** na PGM1-CDG (e.g. cardiomiopatia, especificamente cardiomiopatia dilatada). O tratamento das manifestações cardíacas é baseado na prática clínica e nas diretrizes atuais. Mais informações [AQUI](#).

O tratamento com D-Galactose diminui os **níveis elevados de transaminases séricas**, associados com problemas hepáticos, em doentes PGM1-CDG. Além disso, para prevenir este e outros problemas hepáticos (e.g. esteatose, colestase, fibrose, e episódios de insuficiência hepática aguda) deve ser evitada medicação hepatotóxica (prejudicial ou destrutiva para as células hepáticas). Mais informações [AQUI](#).

Não há um tratamento específico padrão para as **anomalias de coagulação** na PGM1-CDG (e.g. deficiência na antitrombina III, deficiência dos fatores VII, IX, X, XI, e XIII, redução das proteínas C e S, bem como aumento do PT e aPTT prolongado).

- Os protocolos padrão devem ser seguidos, considerando o estado clínico e a história do doente.
- O tratamento com D-Galactose normaliza os **níveis da antitrombina III** em alguns doentes. Mais informações [AQUI](#).

A suplementação dietética com D-galactose tem um efeito positivo nas seguintes **manifestações musculares esqueléticas: intolerância ao exercício, fadiga, redução da elevação da creatina quinase e rbdomiólise**. O tratamento da rbdomiólise deve concentrar-se na prevenção da insuficiência renal e das anomalias dos eletrólitos. Mais informações [AQUI](#).

Nota:

- As diretrizes de consenso internacional para PGM1-CDG recomendam o uso de **agentes anestésicos** com precaução, particularmente relaxantes musculares despolarizantes e agentes anestésicos voláteis, uma vez que o halotano estava associado à hipertermia maligna.
- Como **doses elevadas de tratamento com D-galactose** podem não ser toleradas em todos os doentes, devem ser cuidadosamente administradas/monitorizadas.
- O efeito da suplementação com D-galactose foi estudado em nove doentes PGM1-CDG num estudo piloto (clinicaltrials.gov NCT02955264). Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em CAD-CDG

O suplemento com uridina em doentes CAD-CDG cessou as **convulsões**, melhorou a **vigilância, a comunicação, o desenvolvimento cognitivo e motor**, e normalizou os **parâmetros bioquímicos**. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares MAGT1-CDG

Um doente MAGT1-CDG seguiu a terapia oral com o Mg^{2+} , mas infelizmente, ainda não foi descrito o resultado dessa terapia. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em PIGM-CDG

A administração de butirato de sódio num doente PIGM-CDG cessou as convulsões e permitiu a aquisição de capacidades anteriormente perdidas. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em PIGO-CDG

A administração oral de vitamina B6 (piridoxina) cessou as convulsões num doente PIGO-CDG. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em SLC35A2-CDG

A suplementação com galactose normalizou o **perfil de glicosilação da transferrina** num doente SLC35A2-CDG. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em SLC35C1-CDG

A terapia com Fucose em doentes SLC35C1-CDG, caracterizada pelo tipo de sangue Bombay devido à falta do antígeno H α 1,2-fucosilado, induziu a expressão do **antígeno H** em um dos dois doentes. Além disso, alguns doentes não demonstraram qualquer benefício terapêutico.

Estas diferenças na resposta terapêutica podem depender do local da mutação, função enzimática residual, gravidade clínica global ou localização celular incorreta. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em TMEM165-CDG

A ingestão diária de Galactose levou a uma melhoria dos **parâmetros bioquímicos** e da **N-glicosilação** em dois doentes TMEM165-CDG, que continham a mesma mutação homozigótica e níveis normais de Mn^{2+} . Contudo, outras duas mutações (R126H e E108G) exibiram uma sensibilidade Mn^{2+} alterada, sugerindo o potencial impacto de alterações genéticas distintas nas respostas terapêuticas. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em SLC39A8-CDG

O tratamento combinado com Galactose, Uridina, e Mn^{2+} em dois doentes SLC39A8-CDG melhorou a **glicosilação** após 2 semanas.

Um tratamento com Galactose e Uridina num doente SLC39A8-CDG, que exibia um fenótipo grave, também mostrou uma normalização considerável do perfil de **glicosilação**.

A monoterapia com Mn^{2+} durante mais de 12 meses em dois doentes SLC39A8-CDG mostrou uma melhoria significativa das **manifestações bioquímicas e clínicas**. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em CCDC115-CDG

Dois irmãos CCDC115-CDG com hepatoesplenomegalia, transaminases séricas elevadas e fosfatase alcalina elevada realizaram transplante hepático. Um deles rejeitou o transplante duas vezes e faleceu, enquanto o outro normalizou os **níveis séricos de aminotransferases** e o perfil de **glicosilação da transferrina**.

O transplante de fígado é uma terapia aprovada na Europa para doentes CCDC115-CDG. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em ATP6VAP1-CDG

O transplante de **fígado** é uma terapia aprovada na Europa para doentes ATP6VAP1-CDG. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em DOLK-CDG

Os doentes DOLK-CDG com **cardiomiopatia dilatada ligeira** ou foram tratados com terapia de suporte à insuficiência cardíaca (inibidores da ECA, β bloqueadores e diuréticos) ou receberam transplantes de coração, devido à sua rápida deterioração.

O transplante de coração é uma terapia aprovada para doentes DOLK-CDG. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em PGM3-CDG

Foi descrito o transplante de células estaminais hematopoiéticas a partir de sangue do cordão umbilical e da medula óssea como tratamento para duas crianças afetadas pela PGM3-CDG com **imunodeficiência** grave. Esta terapia é aprovada para estes doentes nos EUA. Mais informações [AQUI](#).

Medicamentos e suplementos alimentares em GNE-CDG

O efeito da N-acetilmanosamina (ManNAc) em doentes GNE-CDG foi estudado em ensaios clínicos das fases 1 e 2 (clinicaltrials.gov NCT01634750 e NCT02346461).

A administração de comprimidos com uma formulação adequada de ácido aceneuramico com libertação estendida foi estudada em ensaios clínicos das fases 1, 2 e 3 (clinicaltrials.gov NCT01359319, NCT01517880 e NCT02736188). As fases 1 e 2 mostraram um aumento dos **níveis de ácido siálico (SA) livres no soro**, com uma melhoria significativa da **força muscular nas extremidades superiores** e sem efeitos adversos graves.

Os efeitos terapêuticos da imunoglobulina foram estudados em 4 doentes GNE-CDG (clinicaltrials.gov NCT00195637). Os doentes só melhoraram durante aproximadamente três semanas. Mais informações [AQUI](#).