



TRACKING ON POMPE

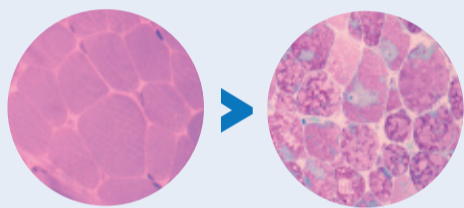
¿Cómo diagnosticamos a los pacientes con Enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD)?

DRA. CARMINA DÍAZ MARÍN

Jefa del Servicio de Neurología del Hospital General de Alicante y profesora colaboradora en la Universidad Miguel Hernández de Alicante

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE POMPE?¹⁻⁴

Enfermedad metabólica debida al déficit de enzima alfa-glucosidasa ácida (AGA) lisosomal



La falta de AGA hace que el **glucógeno** no se degrade en glucosa y se acumule en los lisosomas, que terminan rompiéndose y **originando daño celular en la fibra muscular**

AMPLIO ESPECTRO CLÍNICO	
<1% AGA	Forma clásica infantil
<40% AGA	LOPD

La enfermedad de Pompe tiene un **espectro clínico muy amplio**, dependiendo de la actividad residual de AGA



En España se estima que están diagnosticados menos de un tercio de los casos. El **retraso diagnóstico** es aproximadamente 10 años en la enfermedad de Pompe⁴

DIAGNÓSTICO DE LA LOPD

1 SOSPECHA CLÍNICA DE FENOTIPO SUGESTIVO

- Confirmación de debilidad en cinturas/axila con predominio en miembros inferiores
- Afectación precoz respiratoria
- Hiperckemia no filiada
- Mínimos signos exploratorios:
 - Debilidad lingual
 - Debilidad cervical
 - Debilidad abdominal
 - Escápula alada

MIOPATÍA "COMPATIBLE" CON LOPD

2 CONFIRMACIÓN ENZIMÁTICA EN GOTA SECA

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analíticas generales⁵⁻⁸

Transaminasas (AST/ALT)

Si **AST>ALT** con CGT normal, pedir CK ante posibilidad de miopatía

Elevación persistente no muy acusada, diagnóstico erróneo de hepatopatía (CK/10)

HiperCKemia

Cifras desde normales en **5%⁵ hasta x15**

Puede ser la única manifestación de la enfermedad (12%⁶)

La **rabdomiolisis** es excepcional

Extensión de sangre periférica



Vacuolas y depósito de glucógeno en leucocitos

Marcador de alto valor diagnóstico^{7,8}



Estudio neurofisiológico

CARACTERÍSTICAS COMUNES A OTRAS MIOPATÍAS:

- **Patrón miopático:**
 - Presencia de PUM pequeños y polifásicos
 - Patrón de esfuerzo con reclutamiento precoz
- Se deben explorar los **músculos paraespinales y torácicos**, además de los de las cuatro extremidades⁹

CARACTERÍSTICAS POCO COMUNES EN OTRAS MIOPATÍAS:

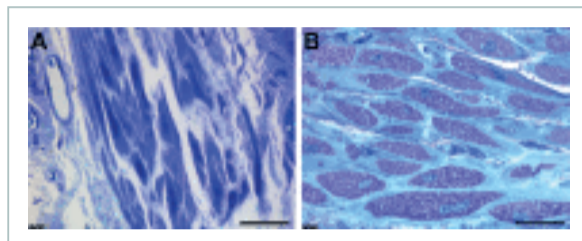
- **Hallazgos “neurógenos”:** reducción CMAP, ausencia de ondas F, PUM gigantes junto a pequeños o descargas pseudomiótónicas⁹
- **Actividad espontánea:** ondas positivas, descargas repetitivas complejas y **descargas miotónicas**¹⁰



Pruebas respiratorias

AFECTACIÓN

- **Afectación precoz de músculos respiratorios**
- **Afectación de diafragma y músculo liso**
- El diagnóstico precoz del trastorno ventilatorio es de gran impacto para el manejo del paciente



Músculo liso traqueal

PRUEBAS

CVF

- Se mide en sedestación y decúbito
- Si CVF en decúbito cae $\geq 10\%$ con respecto a sedestación, indica debilidad del diafragma

OTRAS MEDICIONES DE MAYOR SENSIBILIDAD

PIM/PEM¹¹



Pulsioximetría nocturna, oximetría nocturna y capnografía¹²

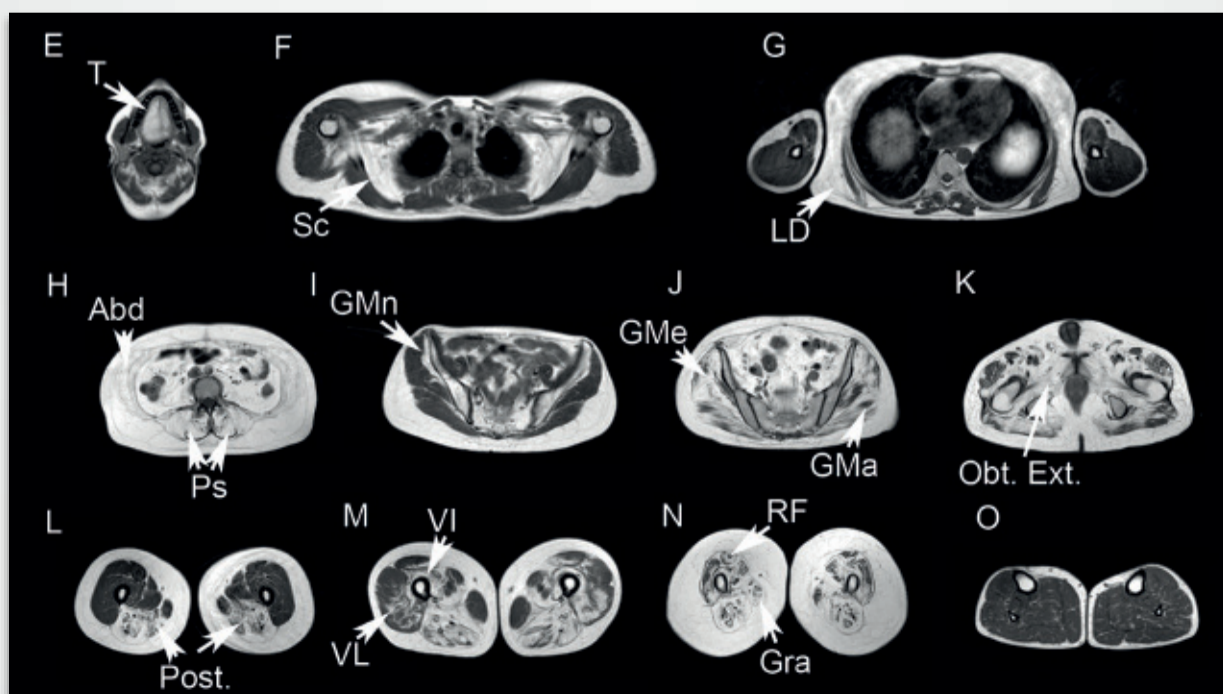
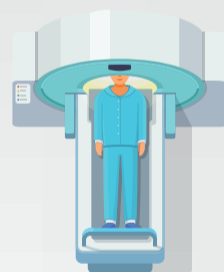


Gasometría arterial y venosa



Resonancia muscular

- Útil para la selección de la muestra para biopsia.
- Hallazgos de infiltración grasa y atrofia, patrón típico pero no exclusivo.
- Buena correlación entre los hallazgos en RM y la debilidad muscular.
- **A pesar del tratamiento enzimático, se observan cambios en resonancia.**



MÚSCULOS AFECTADOS EN LA LOPD¹³

E: lengua; F: músculo subescapular; G: músculo dorsal ancho; H: músculos abdominales; I: paraespinales; J: glúteos mínimo y medio; K: músculos del suelo de la pelvis (obturador externo); L: músculos del compartimento posterior de la pierna; M: vastos del cuádriceps; N: otros músculos del muslo; O: músculos distales de las extremidades.



Confirmación enzimática y genética

CONFIRMACIÓN ENZIMÁTICA

Test de gota seca (DBS)

- El más utilizado
- Práctico, coste-eficiente y sensible



CONFIRMACIÓN GÉNÉTICA

Estudio genético



- **Gen de la AGA:** brazo largo del cromosoma 17, altamente polimórfico
- Gran número de mutaciones descritas
- Se deben encontrar **dos mutaciones patogénicas**. **En caso de ver solo 1 mutación, es necesario encontrar actividad AGA reducida en al menos dos tejidos**



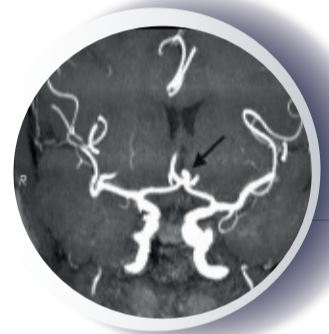
Otras pruebas



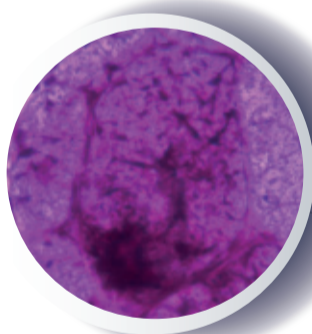
Radiología tórax



Evaluación ultrasonográfica muscular



Estudio arterial (aumento de prevalencia de aneurismas cerebrales)¹⁴



Biopsias musculares en los músculos afectados de la resonancia



Pruebas cardiológicas (alteraciones ECG)

En caso de sospecha de enfermedad de Pompe, solicitar el kit de DBS en el correo: ES-GNZ-Departamento-Medico@sanofi.com o al delegado de Sanofi Genzyme de la zona.



LOPD: Enfermedad de Pompe de inicio tardío; **AGA:** alfa-glucosidasa ácida; **AST:** aspartato transaminasa; **ALT:** alanina transaminasa; **GGT:** prueba de gamma-glutamyl transferasa; **CK:** creatinquinasa; **PUM:** potenciales de unidades motoras; **CMAP:** potenciales de acción muscular compuesto; **CVF:** capacidad vital forzada; **PIM:** presión inspiratoria máxima; **PEM:** presión espiratoria máxima; **RM:** resonancia muscular; **DBS:** test de gota seca; **ECG:** electrocardiograma.

REFERENCIAS:

1. Bembi B, Cerini E, Danesino C, et al. Neurology. 2008;71(Suppl 2):S4-11. 2. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al. Neuromuscul Disord. 2007;17:698-706. 3. Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, et al. Brain. 2005;128(Pt 3):671-677. 4. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, et al. Rev Neurol. 2012;54(8):497-507. 5. Aulsems MG, Lochman P, van Diggelen OP, et al. Neurology. 1999;52(4):851-3. 6. Lukacs Z, Nieves Cobos P, Wenninger S, et al. Neurology. 2016;87(3):295-8. 7. Pascarella A, Terracciano C, Farina O, et al. J Cell Physiol. 2018;233(8):5829-5837. 8. Hagemans ML, Stigter RL, van Capelle CI, et al. J Inher Metab Dis. 2010;33(2):133-9. 9. Tsai LK, Hwu WL, Lee NC, et al. Neuromuscul Disord. 2019;29(11):903-906. 10. Hobson-Webb LD, Dearnley S, Kishnani PS. Clin Neurophysiol. 2011;122(11):2312-7. 11. Ward NS, Hill NS. Clin Chest Med. 2001;22:769-781. 12. Mellies U, Raette R, Schwake C, et al. Neurology. 2001;57:1290-1295. 13. Figueroa-Bonaparte S, Segovia S, Llauger J, et al. PLoS One. 2016;11(10):e0163493. 14. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. J Neurol. 2005;252(8):875-84.