

ENFERMEDAD DE POMPE INFANTIL

Dr. Andrés Nascimento

COMPARTIENDO SALUD 2.0

*Información para pacientes, familiares y amigos
de afectados por la Enfermedad de Pompe*



Dilna tiene 6 años y vive en India con sus padres. Fue diagnosticada a los 2,5 años de enfermedad de Pompe. Su hermano mayor falleció y sus padres recuerdan síntomas similares a los suyos. Le encanta cantar y recitar poemas. De mayor le gustaría llevar una vida independiente y ser policía para servir a su país.

DR. ANDRÉS NASCIMENTO

Unidad de Patología Neuromuscular. Servicio de Neurología.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona



Realizó sus estudios de **Medicina y Pediatría en la Universidad Central de Venezuela (UCV)**. En 2002, obtiene una beca de la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI) para cursar una **maestría en Neuropediatría (2002-2004) en el Hospital Sant Joan de Déu Universidad de Barcelona (HSJD-UB)**. En 2012, consigue una beca para ampliar sus estudios (BAE) en **enfermedades neuromusculares y electromiografía pediátrica en el Servicio de Neurofisiología del Hospital Great Ormmon Street (GOSH) en Londres** con el Dr. Matthews Pitt y, posteriormente, en la **Universidad de New Castle en la unidad de Enfermedades Mitocondriales**, coordinada por el Dr. Robert Taylor, y en la **Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Center for Life en el Reino Unido**.

Desde 2012 se ha dedicado al diagnóstico clínico, electromiográfico, genético y anatomopatológico, y al tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedades neuromusculares (ENM). Actualmente es el coordinador de la Unidad de patología Neuromuscular del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Esta unidad pertenece a los centros de referencia nacionales (CSUR) y a la Red Europea de Referencias para ENM (ERN-EURO-NMD). Es el coordinador de la unidad de tratamiento integral del paciente neuromuscular (UTIN), con un enfoque multidisciplinar. Desde el 2007, es el investigador principal de varios ensayos internacionales. Es autor y co-autor de capítulos de libros, artículos en revistas nacionales e internacionales relacionados con ENM. Es colaborador y asesor científico en diferentes asociaciones de pacientes de enfermedades neuromusculares.

- 4 **INTRODUCCIÓN**
- 5 **FISIOPATOLOGÍA**
- 8 **GENÉTICA Y HERENCIA**
- 9 **CLASIFICACIÓN Y CLÍNICA**
- 10 **MANEJO DE LA ENFERMEDAD**
- 11 **DIAGNÓSTICO**
- 12 **TRATAMIENTO**
- 13 **ENLACES DE INTERÉS**

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE POMPE?



La enfermedad de Pompe, también conocida como glucogenosis tipo II o deficiencia de maltasa ácida, es un trastorno metabólico multisistémico, de herencia autosómica recesiva y raro. Está causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima α -glucosidasa ácida (GAA). Debido a la deficiencia de GAA, se produce un almacenamiento excesivo de glucógeno en los lisosomas, lo que provoca disfunción celular y daño progresivo de la musculatura cardíaca, respiratoria, esquelética y lisa.¹ Sus manifestaciones clínicas y su evolución son muy variables², incluso en pacientes con la misma mutación, lo que indica la influencia de otros factores modificadores del fenotipo de la enfermedad.³



FISIOPATOLOGÍA

CONCEPTOS PRINCIPALES

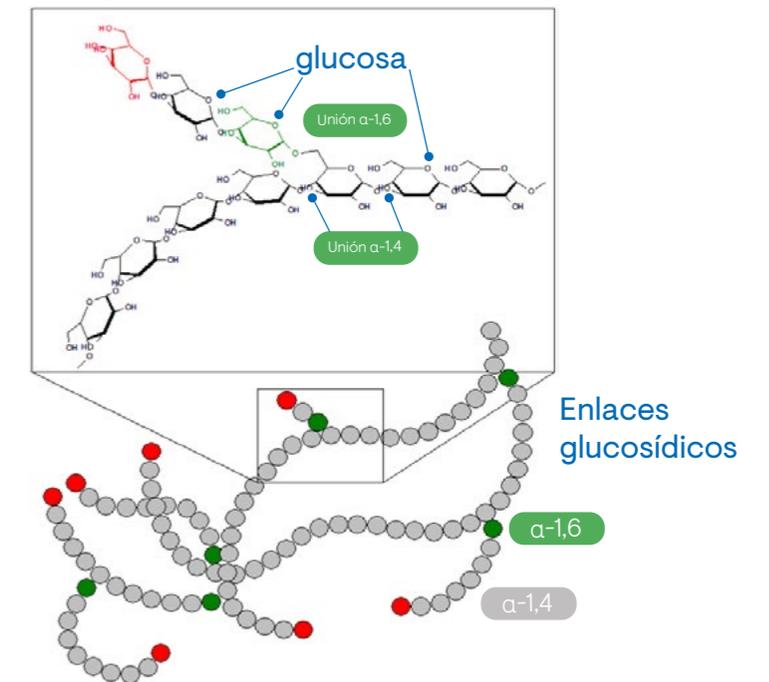
» ¿Qué es el glucógeno?

El glucógeno es un polímero **formado por cadenas de glucosa muy ramificadas**. Su **misión es liberar glucosa cuando el organismo la requiera**, es decir, cuando necesite la energía que proporcionará la degradación de glucosa. Se halla abundantemente almacenado en el **hígado** y, en menor cantidad, en el **músculo esquelético** y otros tejidos. **El glucógeno almacenado en el músculo**, una vez convertido en glucosa, se utiliza para proporcionar a las propias fibras musculares la energía que necesitan para contraerse.

» ¿Qué es la α -glucosidasa ácida?

La **α -glucosidasa ácida**, (llamada también α -1,4-glucosidasa o maltasa ácida) es una **enzima que hidroliza el glucógeno produciendo glucosa dentro del lisosoma celular**.

GLUCÓGENO

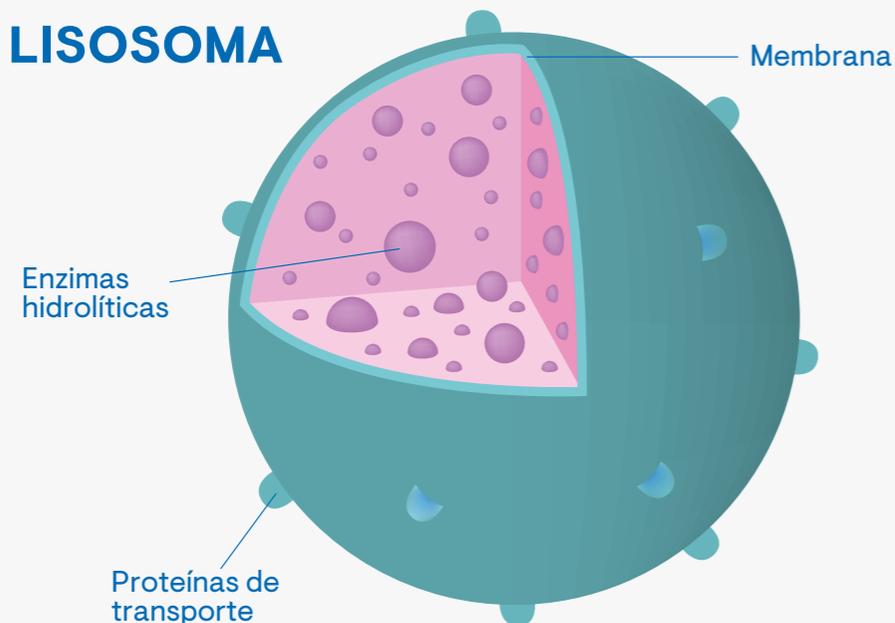


» ¿Qué función desempeña el lisosoma?

El lisosoma es una organela celular que contiene enzimas capaces de hidrolizar grandes moléculas, como el glucógeno, en un medio ácido. Estas enzimas, entre ellas la α -glucosidasa ácida, se llaman **hidrolasas ácidas**.

El glucógeno es una gran molécula, un polímero formado por un gran número de moléculas de glucosa (de 20.000 a 30.000), por lo que no pasa fácilmente a través de las membranas celulares. Penetra al lisosoma, al menos en parte, por autofagia, aunque se desconoce el proceso exacto.

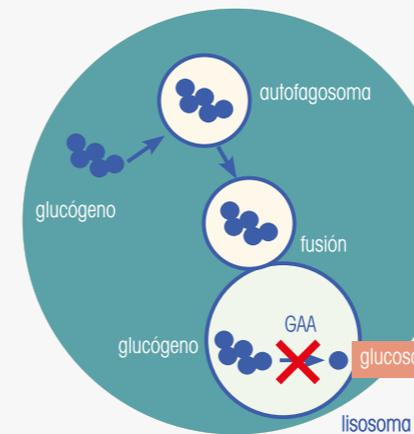
LISOSOMA



» ¿Qué produce la deficiencia de α -glucosidasa ácida?

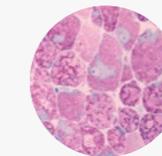
Debido a la deficiencia de α -glucosidasa ácida, el glucógeno que llega al lisosoma, procedente del citoplasma celular, no puede ser hidrolizado a glucosa correctamente y se acumula en el lisosoma, produciendo la rotura del mismo. Posteriormente, la acumulación de glucógeno produce la destrucción de la célula y origina una alteración muy importante de la fibra muscular, con la consiguiente disfunción del músculo.⁴⁻⁷ Además, se acumula material de desecho rodeado de membranas (**autofagosomas**), y mitocondrias aberrantes, por lo que se cree que **la autofagia también está alterada en esta enfermedad**.

FIBRA MUSCULAR



Fibra muscular normal

Normalmente, el glucógeno es absorbido y procesado por las enzimas GAA en los lisosomas celulares.⁸



Fibra muscular afectada

Con la enfermedad de Pompe, el glucógeno no puede ser procesado por las enzimas GAA, acumulándose en los lisosomas y afectando al correcto funcionamiento celular, lo que ocasiona daños en las células musculares.⁸

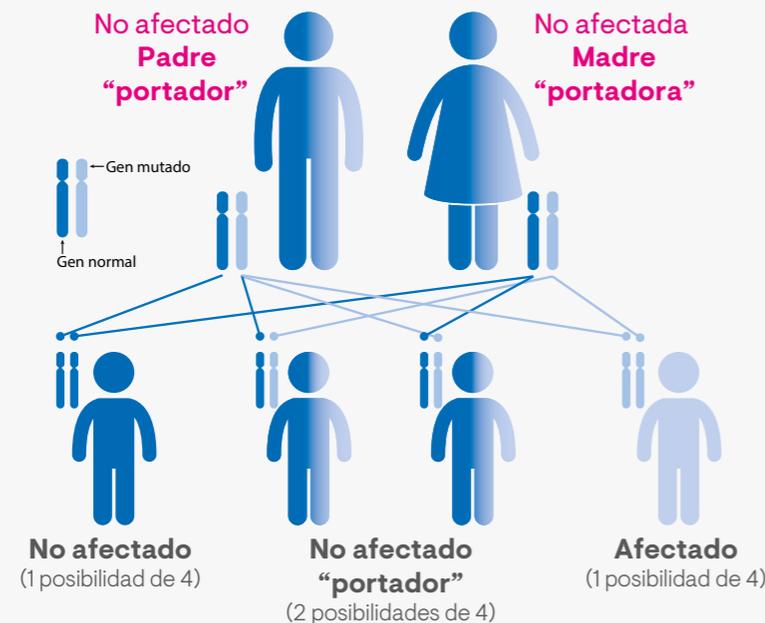
Si la deficiencia enzimática es total, la acumulación se produce ya prenatalmente y las fibras musculares se ven dañadas por la acumulación masiva de glucógeno, mientras que, si la deficiencia enzimática es parcial o no tan grave, la enfermedad se manifiesta más tardíamente y de forma menos severa. Esta variabilidad es lo que determina la **heterogeneidad clínica de la enfermedad**.

GENÉTICA Y HERENCIA



La enzima α -glucosidasa ácida está codificada genéticamente. El desarrollo de la enfermedad de Pompe se debe a que hay una mutación en el gen responsable de producir **la enzima α -glucosidasa ácida** (llamado gen GAA). Esta enzima no podrá realizar su función adecuadamente, o incluso puede que no se produzca, por lo que esta persona desarrollará la enfermedad.

La herencia de la enfermedad de Pompe es de tipo **autosómico recesivo**. Es decir, para que se produzca la enfermedad, ambos padres han de ser portadores de mutaciones en el gen GAA y el niño ha de recibir un gen GAA mutado de la madre y otro del padre. Por lo tanto, la probabilidad de tener un hijo enfermo es del 25%.



CLASIFICACIÓN Y CLÍNICA

La enfermedad de Pompe es una enfermedad neuromuscular que presenta un espectro variable en cuanto a la edad de inicio, implicación orgánica y grado de miopatía (afectación muscular).

Pueden distinguirse **dos formas de enfermedad de Pompe: la infantil o de inicio precoz y la de inicio tardío**. La actividad de la GAA suele ser inferior al 1% en la enfermedad de Pompe infantil, pero se conserva hasta un 40% en la forma de inicio tardío.²



La **forma infantil clásica** es la más grave. Fue descrita por el patólogo holandés Johannes Cassianus Pompe en 1932 en una niña de 7 meses con grave debilidad muscular, cuya autopsia mostró una masiva acumulación de glucógeno en tejidos corporales.⁹ De inicio, en el primer año de vida, puede cursar con miocardiopatía, afectación respiratoria, hipotonía, debilidad muscular generalizada y hepatomegalia. Los pacientes presentan también afectación respiratoria y dificultad en la deglución. La enfermedad se manifiesta antes de los 12 meses de vida, generalmente hacia el mes y medio o 2 meses, y progresa con rapidez.¹⁰ Antes de la aparición de un tratamiento específico, los pacientes morían por complicaciones cardíacas o respiratorias antes de los 2 años de edad.¹¹

Existe una forma clásica atípica sin miocardiopatía y de evolución más lenta¹², en las que solo está afectado el músculo esquelético.

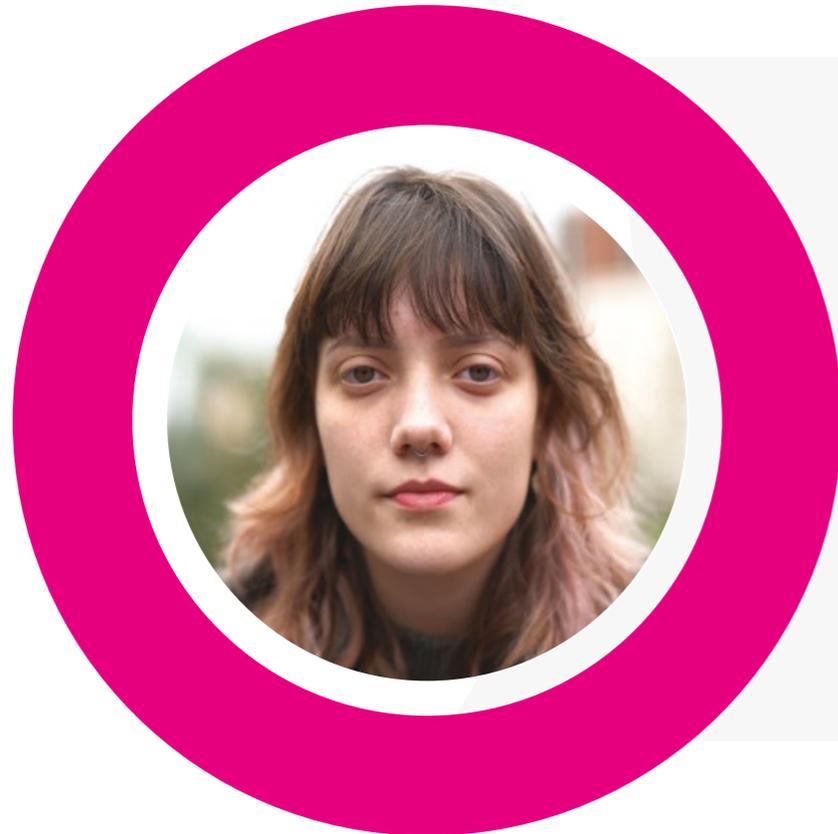
La **forma tardía** se presenta después del primer año de vida, y se distinguen las **formas infantiles, juveniles y del adulto**, según la edad de aparición y la gravedad, muy relacionadas con la actividad enzimática residual de α -glucosidasa ácida (<1% en la forma infantil, hasta el 10% en la juvenil y 10%-40% en la forma del adulto). Se caracteriza por la afectación de la musculatura esquelética, que causa debilidad muscular progresiva e insuficiencia respiratoria. La debilidad va precedida de mialgias (dolor muscular) y calambres musculares. En niños hay retraso en el desarrollo motor. En adultos existe una debilidad muscular proximal, mayor en los músculos de la cintura pélvica, con dificultad para subir escaleras, correr o levantarse de la silla. Existe a veces dificultad para masticar y tragar.¹³

Las complicaciones respiratorias suelen tener graves repercusiones clínicas y el fallo respiratorio es la causa principal de morbilidad y mortalidad. La progresión de los síntomas musculares y respiratorios ocasiona que algunos pacientes necesiten silla de ruedas y ventilación asistida.¹³

MANEJO DE LA ENFERMEDAD



El manejo de los pacientes con enfermedad de Pompe infantil requiere un equipo multidisciplinar bien coordinado. Actualmente se dispone de una guía española para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes. Esta guía incluye una descripción de las manifestaciones clínicas y una serie de recomendaciones para el diagnóstico, el manejo por especialidades y el uso del tratamiento, así como un cronograma para el seguimiento de los pacientes.¹²



Normalmente, un médico especialista actúa de coordinador para el manejo de la enfermedad y se encarga de planificar y programar las pruebas, la terapia y otros aspectos relacionados con la misma.

El gráfico representa sólo un ejemplo de esto.

DIAGNÓSTICO

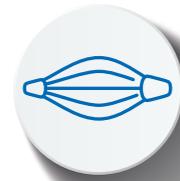
El diagnóstico de la enfermedad de Pompe infantil se realiza a partir de la sospecha clínica, ya que el cribado neonatal solo se realiza en algunos países (Taiwán, Austria y algunos estados de EE.UU.).



* La **evaluación clínica** debe incluir una valoración de la fuerza muscular y de la marcha, así como una espirometría, electromiograma y pruebas de imagen.



* Las **alteraciones bioquímicas básicas** consisten en elevación de la creatina quinasa, aminotransferasas y lactato deshidrogenasa, indicadores sensibles pero poco específicos. La elevación del tetrasacárido de glucosa en orina, unido a la clínica, apoya el diagnóstico de la enfermedad de Pompe, aunque esta situación puede darse también en otras glucogenosis.



* La **biopsia muscular** muestra una miopatía vacuolar con depósito de glucógeno.

Para realizar el diagnóstico, en primer lugar, se realiza la prueba de la gota de sangre seca (DBS), que es sencilla y orienta sobre el grado de actividad de la GAA.¹⁴ El resultado de la DBS debe confirmarse con la determinación de la actividad enzimática en linfocitos, leucocitos, músculos o fibroblastos. Por último, es importante el estudio de las mutaciones en el gen GAA, que permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal, si se requiere.¹²

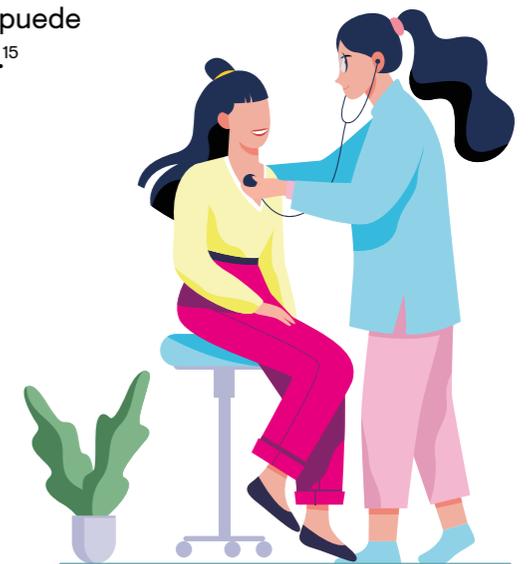
TRATAMIENTO



El **tratamiento ha modificado el pronóstico de la enfermedad de Pompe infantil¹¹**, aumentando la supervivencia y mejorando las funciones cardíaca, respiratoria y motora. El **diagnóstico precoz es esencial**, porque cuanto más temprano sea el inicio del tratamiento, mayores serán los beneficios para los pacientes.¹² Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento es importante **conocer el estado CRIM** (material inmunológico con reactividad cruzada), que corresponde a la GAA residual.

Hoy en día, se puede predecir a través del análisis del tipo de mutaciones en la mayoría de los pacientes. Hasta un 32% de los pacientes CRIM negativos, es decir, que carecen de GAA residual, producen anticuerpos contra la α -glucosidasa ácida recombinante humana (rhGAA).

Cuanto mayor sea la formación de anticuerpos, menor es la respuesta al tratamiento y peor es el pronóstico. No obstante, la administración de un tratamiento inmunomodulador puede mejorar el pronóstico de los pacientes CRIM negativos.¹⁵



Los pacientes tratados pueden presentar debilidad residual en algunos grupos motores, dificultades en la deglución y problemas en el manejo de las secreciones. Por ejemplo, las alteraciones respiratorias son frecuentes y se deben a la debilidad progresiva de la musculatura respiratoria. No debe interrumpirse el tratamiento durante los episodios respiratorios.¹² Otra complicación es la hipoacusia.

El tratamiento ha mejorado la supervivencia y la función cardíaca y motora de los pacientes con enfermedad de Pompe infantil. Sin embargo, estos pacientes pueden presentar diversas **complicaciones que han de ser reconocidas y tratadas con un enfoque multidisciplinar** por equipos médicos con experiencia en enfermedades neuromusculares.

Los **tratamientos de soporte** son importantes, tales como potenciar la función muscular con fisioterapia y evitar o minimizar el deterioro musculo-esquelético con ayudas y correcciones, e incluso medidas ortésicas o quirúrgicas si son necesarias.

Se debe optimizar la **nutrición del paciente** con un contenido elevado de proteínas (25-30% del total de calorías) y reducir la ingesta de hidratos de carbono, añadiendo suplementos de vitaminas y minerales. Para tratar la disfagia, se debe realizar ejercicio y utilizar espesantes para mejorar la deglución.

La enfermedad de Pompe es un trastorno neuromuscular que puede ser grave si no se diagnostica. **El diagnóstico y tratamiento precoces han cambiado el curso de la enfermedad en muchos pacientes**, especialmente de inicio tardío, y éste, junto con las terapias de soporte, puede mejorar su calidad de vida.



ENLACES DE INTERÉS

Asociación Española de Enfermos de Pompe:

<http://www.asociaciondepompe.org>.

Información para pacientes, padres y cuidadores de enfermos de Pompe:

<https://www.rarasperoreales.es/es/la-enfermedad-de-pompe/homepage>.

Información y herramientas que promueven y facilitan el correcto diagnóstico de las enfermedades neuromusculares:

<http://www.estaentusmusculos.es>.



<http://www.asociaciondepompe.org/>



@AEEPompe



Tfno. de contacto: 943 341 113
608 016 541

REFERENCIAS:

1. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, *et al.* Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Am J Med Genet A.* 2013;161:2431-43. **2.** van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet.* 2008;372:1342-53. **3.** De Filippi P, Saeidi K, Ravaglia S, *et al.* Genotype- phenotype correlation in Pompe disease, a step forward. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:102. **4.** Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, *et al.* Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):267-88. **5.** American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2009;40(1):149-60. **6.** Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, *et al.* Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology.* 2005;64(12):2139-41. **7.** Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid a-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3389-420. **8.** Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, *et al.* Pompe Registry Boards of Advisors. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe Registry. *Am J Med Genet A.* 2013;161(10):2431-43. **9.** Pompe JC. Over idiopathische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1932;76:304-12. **10.** Kishnani PS, Hwu W-L, Mandel H, *et al.* A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;148:671-6. **11.** Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C:1-7. **12.** Pascual-Pascual SI, Nascimento A, Fernandez-Llamazares CM, *et al.* Guía clínica de la enfermedad de Pompe infantil. *Rev Neurol.* 2016;63:269-79. **13.** Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite E, *et al.* Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol.* 2012;54-497-507. **14.** Winchester B, *et al.* Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab.* 2008;93(3):275-281. **15.** Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, *et al.* Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM- negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight.* 2017;2:e94328.