

# ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE POMPE?

*Dra. María José García Antelo*

## COMPARTIENDO SALUD 2.0

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



*Alexia, vive en Cuba y en octubre de este año cumplirá 4 años. Vive con la enfermedad de Pompe desde que en octubre de 2014 se la diagnosticaron, y un par de meses después comenzó su tratamiento. Alexia tiene una curiosidad innata por todo y quiere saber sobre todo, tocarlo todo, y también a veces, romperlo. Le encanta bailar y cantar.*

# ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE POMPE?

## Dra. MARÍA JOSÉ GARCÍA ANTELO

Servicio de Neurología. Hospital Universitario A Coruña.



Realizó su formación **Universitaria en la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela** y posteriormente la **especialidad de Neurología en el Hospital Universitario de la Coruña**, donde trabaja en la actualidad. Es responsable de la consulta de enfermedades neuromusculares con especial formación e interés en la enfermedad de Pompe del adulto.

# ÍNDICE

- 4 [INTRODUCCIÓN](#)
- 5 [FISIOPATOLOGÍA](#)
- 6 [EPIDEMIOLOGÍA](#)
- 7 [GENÉTICA](#)
- 8 [HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD](#)
- 9 [CLASIFICACIÓN](#)
- 10 [MANIFESTACIONES CLÍNICAS](#)
- 12 [DIAGNÓSTICO](#)
- 14 [TRATAMIENTO](#)
- 15 [SEGUIMIENTO](#)
- 16 [ENLACES DE INTERÉS](#)

# INTRODUCCIÓN



## ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE POMPE?

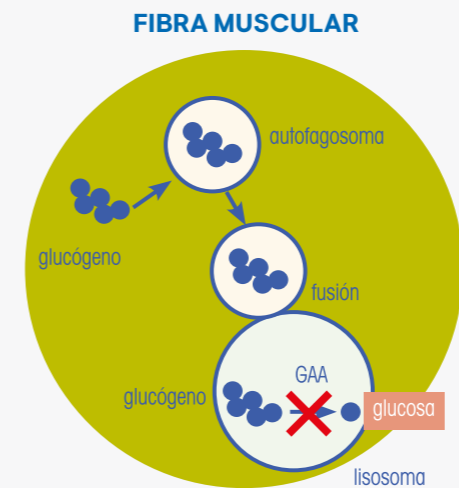
**La enfermedad de Pompe o Glucogenosis tipo II** fue descrita por el patólogo holandés Johannes Cassianus Pompe en 1932 en una niña de 7 meses que presentaba una grave debilidad muscular, cuya autopsia mostró la acumulación masiva de glucógeno en los tejidos corporales.<sup>1</sup>

La enfermedad de Pompe es una rara enfermedad neuromuscular y hereditaria que puede presentarse en bebés, niños o adultos. Es una de las más de 40 enfermedades genéticas que se conocen como **enfermedades de depósito lisosomal**.

# FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Pompe es una enfermedad progresiva causada por el acúmulo de glucógeno en los diferentes tejidos, sobre todo en el músculo esquelético. Se produce por el déficit de la enzima alfa-glucosidasa ácida (también denominada maltasa ácida), codificada por el gen *GAA*, que es la proteína responsable del metabolismo del glucógeno en el interior de los lisosomas de las células.

Como consecuencia del déficit de esta enzima, se produce un acúmulo de glucógeno en los lisosomas, que finalmente rompe el lisosoma y se acumula entre las organelas, produciendo la destrucción de la célula y originando una alteración estructural muy importante en la fibra muscular. De esta forma, se produce una sustitución del tejido muscular por grasa, con la consiguiente disfunción del músculo.<sup>2-5</sup>



### Fibra muscular normal

Normalmente, el glucógeno es absorbido y procesado por las enzimas GAA en los lisosomas celulares.<sup>6</sup>

### 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.<sup>6</sup>

Los diferentes subtipos clínicos se correlacionan generalmente con la actividad de maltasa ácida, estando ausente o siendo mínima en pacientes con fenotipo de inicio infantil (<1%) y siendo moderada en aquellos con fenotipo de inicio tardío (niños y adultos que presentan una actividad enzimática entre un 1% y un 30%).<sup>5</sup>

# EPIDEMIOLOGÍA



La enfermedad de Pompe es una enfermedad rara. Tiene una incidencia global de 1 caso/40.000 habitantes (incidencia de 1 caso/36.000 habitantes en la forma infantil, y de 1 caso/47.000 habitantes en la forma de inicio tardío).<sup>7,8</sup>



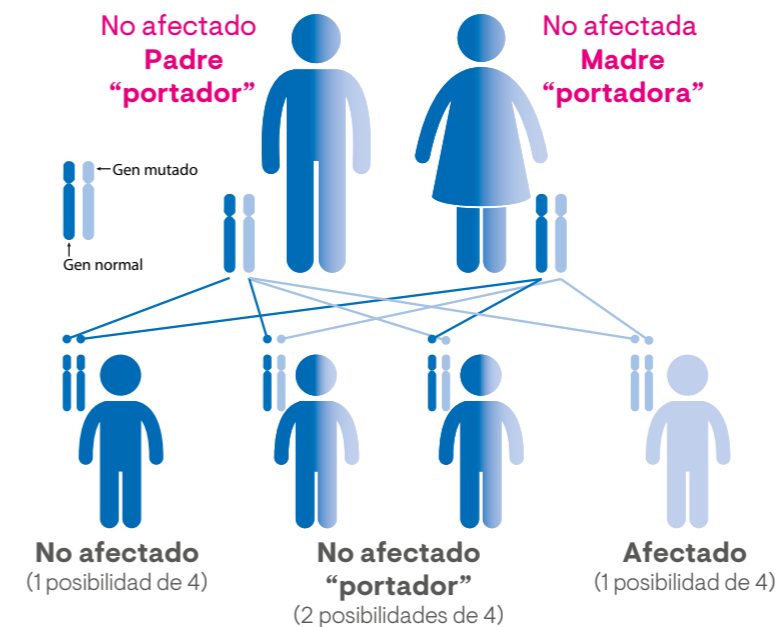
**LA ENFERMEDAD DE POMPE**  
OCURRE APROXIMADAMENTE EN  
1 DE CADA **40.000 PERSONAS**

La incidencia es mayor en algunas poblaciones de Taiwan<sup>5</sup>, Israel y en la Guayana Francesa. En España la incidencia es menor. Actualmente hay diagnosticados unos 250 pacientes.

# GENÉTICA

El desarrollo de la enfermedad de Pompe se debe a que hay una mutación (o cambio) en el gen responsable de producir la **enzima alfa-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%.



\* Está causada por mutaciones en el gen que codifica la 1,4-alfaglucosidasa ácida (**GAA**), localizada en el cromosoma 17 (17q25.2-q25.3). A día de hoy se han reportado unas 550 mutaciones ([www.pompecenter.nl](http://www.pompecenter.nl)).

# HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad de Pompe es una enfermedad progresiva que presenta una gran heterogeneidad clínica.

Los niños con **enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD)**, con inicio de los síntomas en los primeros 12 meses de edad, experimentan un curso rápido y uniformemente mortal de la enfermedad si no se tratan.<sup>2,5,9</sup>

La mayoría de los pacientes infantiles no tratados:

- \* **Requieren ventilación invasiva a una mediana de edad de 6 meses.**
- \* **Nunca aprenden a sentarse, gatear o caminar.**
- \* **Mueren por insuficiencia cardiorrespiratoria antes de cumplir el primer año de edad.**

En la forma de **enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD)**, los pacientes que no reciben tratamiento, según estudios publicados, a medida que progresa la enfermedad desde el diagnóstico, la probabilidad de tener que usar silla de ruedas aumenta un 13% cada año, y la probabilidad de necesitar apoyo respiratorio aumenta un 8% cada año, al aumentar la debilidad muscular y diafragmática con reducción de la capacidad vital forzada. Se asocia, además, con tasas de mortalidad más altas que la población general, acelerada principalmente por la pérdida progresiva de la función muscular que precede a la insuficiencia respiratoria.<sup>2-4,10</sup>

**8%**  
CADA AÑO DE RETRASO EN EL TRATAMIENTO SUPONE UN AUMENTO EN UN 8% DE NECESITAR SOPORTE RESPIRATORIO\*

**13%**  
CADA AÑO DE RETRASO EN EL TRATAMIENTO SUPONE UN AUMENTO EN UN 13% DE NECESITAR SILLA DE RUEDAS\*

**54**  
SEGÚN DATOS EPIDEMIOLÓGICOS, LA ESPERANZA DE VIDA EN PACIENTES CON E. POMPE ES DE 54 AÑOS\*

# CLASIFICACIÓN



**Forma precoz (enfermedad de Pompe de inicio infantil): inicio < 1 año.**

La media de edad de inicio de los síntomas en la forma infantil es en torno a los 2 meses. En el niño pequeño, el motivo de consulta puede ser el retraso en la edad para conseguir sentarse, ponerse de pie o caminar.<sup>11</sup>



- \* **Forma infantil clásica:** produce manifestaciones en los primeros meses de vida, rápida progresión y mortalidad antes del primer año en ausencia de tratamiento. Constituye la mayoría de los casos de comienzo precoz.<sup>12</sup>
- \* **Forma infantil no clásica:** tiene una progresión más larvada, pero con mortalidad durante la infancia si no se instaura tratamiento.<sup>12</sup>

**Forma de inicio tardío: síntomas después del primer año de edad.<sup>13</sup>**



- \* **Juvenil:** antes de los 18 años.
- \* **Del adulto:** después de los 18 años.

Se caracteriza por una progresión más lenta, destacando la debilidad muscular como síntoma principal.

La forma infantil y la de inicio tardío son muy diferentes en cuanto a su presentación clínica, evolución y pronóstico.

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

## Manifestaciones clínicas de la forma infantil

En la forma infantil, la afectación cardíaca está presente en el 92% de los niños de 4 meses en forma de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. La afectación muscular es grave, con hipotonía generalizada, retraso en el desarrollo motor y elevación de CPK y transaminasas. Presentan además insuficiencia respiratoria progresiva, infecciones respiratorias de repetición, debilidad para deglutir, así como retraso en el crecimiento y organomegalia (hepatomegalia, macroglosia). La mortalidad sin tratamiento se produce antes del año de vida.<sup>12,14</sup>

De ahora en adelante nos referiremos a la enfermedad de Pompe de inicio tardío.

## Manifestaciones clínicas de la forma de inicio tardío

En el caso de la forma de inicio tardío, la manifestación es heterogénea:<sup>2,3,13</sup>

- \* **HiperCKemia asintomática:** hasta un 7% de los pacientes tienen como único hallazgo cifras altas de CPK en sangre, sin ningún síntoma.<sup>2,13</sup>
- \* **Síntomas iniciales poco específicos:** mialgias, torpeza y fatiga de aparición precoz con el ejercicio físico, calambres musculares.<sup>2,13</sup>
- \* **Afectación muscular:**<sup>2,13</sup>

- » **Debilidad de cinturas:** la debilidad muscular es de predominio en la cintura pélvica, con dificultad para subir y bajar escaleras, levantarse desde sillas bajas, etc. Con la progresión de la enfermedad también se verá afectada la musculatura de la cintura escapular y los músculos flexores del cuello.
- » **La debilidad de la musculatura paraespinal dorsal y lumbar** conduce a escoliosis, cifosis y/o alteración de la lordosis fisiológica.
- » Afectación de la **musculatura facial, de la lengua, y bulbar.**



**Afectación de la musculatura respiratoria:** es muy frecuente (80% de casos). Las manifestaciones más frecuentes son apnea del sueño, hipopneas durante el sueño REM con o sin hipoventilación, dificultad para toser, disnea de esfuerzo, infecciones respiratorias de repetición e incluso insuficiencia respiratoria que precisa soporte ventilatorio. La insuficiencia respiratoria es la principal causa de morbi-mortalidad. La función motora no se correlaciona bien con la función respiratoria, que puede ser importante a pesar de que el paciente aún conserve la capacidad de deambular.<sup>2,13</sup>

**Manifestaciones extramusculares** (en general más frecuentes a medida que avanza la enfermedad):<sup>2,3,13</sup>



- » **Esqueléticas:** osteoporosis, con mayor riesgo de fracturas. Escoliosis. Raquis rígido.
- » **Neuropatía de fibra fina** por depósito de glucógeno en las fibras nerviosas periféricas.
- » **Auditivas:** hipoacusia de predominio neurosensorial, leve-moderada.
- » **Vasculares:** aneurismas cerebrales, dolicoectasia vértebro-basilar, lesiones de sustancia blanca cerebral de origen microvascular.
- » **Cardíacas:** poco frecuentes (< 10% pacientes). Miocardiopatía hipertrófica.
- » **Manifestaciones gastrointestinales:** dolor abdominal, hinchazón postprandial, diarrea crónica, saciedad precoz. Pueden ser síntomas iniciales de la enfermedad.
- » **Manifestaciones génito-uritarias:** incontinencia urinaria y fecal.
- » **Dolor y fatiga.**

**Manifestaciones clínicas que no suelen estar presentes:**

- » Afectación de oculomotores, afectación de la musculatura distal de las extremidades. No suele haber episodios de rabdomiólisis ni afectación cardíaca.

# DIAGNÓSTICO

En la **analítica** es habitual encontrar cifras elevadas de CPK así como hipertransaminasemia.

El **estudio neurofisiológico** muestra patrón miopático; puede asociar actividad espontánea que, en ocasiones, sólo está presente en la musculatura paravertebral.

Para demostrar el déficit de actividad enzimática de alfa-glucosidasa ácida, el **DBS (test de gota seca)** en sangre es el método diagnóstico recomendado. Es un test de screening sencillo de realizar que permite obtener una determinación rápida, fácil y mínimamente invasiva de la actividad enzimática.

**MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ALFA-GLUCOSIDASA ÁCIDA**

Lo importante de la enfermedad de Pompe es que el diagnóstico es sencillo, económico y fiable, ya que se puede hacer con una gota de sangre seca.<sup>15\*</sup>

\*Nivel de la actividad enzimática  $\alpha$ -glucosidasa ácida (GAA)

La confirmación se realiza **mediante el estudio genético**: cuando se presenta una mutación en homocigosis o dos mutaciones descritas en heterocigosis.

Como la enfermedad de Pompe es hereditaria, otros miembros de la familia también pueden tener la enfermedad o ser portadores. Por lo tanto, si se diagnostica enfermedad de Pompe a un miembro de la familia, se debe informar a todos los familiares directos para que puedan hacerse las pruebas genéticas.



Disponemos de otras técnicas, como la **biopsia muscular**, que evidencia el depósito de glucógeno en los lisosomas. En la actualidad se realiza sólo en casos seleccionados ya que es un método invasivo, se puede llegar al diagnóstico por otros medios y, hasta en un 30% de los casos, puede mostrar únicamente alteraciones miopáticas inespecíficas o ser normal.

La **resonancia muscular** también es útil en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Pompe. Nos da un patrón de afectación característico: infiltración grasa de la musculatura de la lengua, atrofia de la musculatura subescapular, con importante afectación de la musculatura glútea y del compartimento posterior de los muslos, respetando la musculatura distal de las piernas.

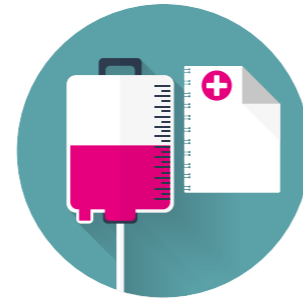
Es esencial realizar una **valoración por Neumología** en todos los pacientes con la enfermedad, independientemente de que presenten afección respiratoria. Debe incluir una espirometría con valoración de la capacidad vital forzada en sedestación y en decúbito, descartar hipoventilación nocturna y hacer seguimiento en una unidad de Neumología especializada en ventilación.

# TRATAMIENTO

Diferentes estudios han demostrado que el **tratamiento de la enfermedad de Pompe**, tanto para la forma infantil como para la forma de inicio tardío, consigue cambiar el rumbo natural de la enfermedad, afectando positivamente a la función respiratoria y a la función motora, y mejorando la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.<sup>13,16,17</sup>

Además del tratamiento médico, es importante la actividad física periódica moderada.

Algunos de los pacientes van a precisar soporte respiratorio no invasivo e incluso ventilación mecánica.



# SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

El seguimiento del paciente debe ser **multidisciplinar**, con participación de un equipo coordinado por el Neurólogo en el que participen, además, el neumólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, nutricionista, psicólogo, genetista, trabajador social, ortopeda y logopeda. La participación de un equipo multidisciplinar resulta fundamental para el manejo y tratamiento adecuado a nivel respiratorio, neuromuscular y gastrointestinal de la enfermedad.<sup>2,18</sup>

En España se han elaborado dos guías de consenso que sirven de referencia para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío en las que también se incluyen recomendaciones importantes para el manejo de estos pacientes.<sup>19,20</sup>



El **seguimiento debe ser periódico** con determinación de la situación nutricional del paciente, la función respiratoria y la función motora. En función de otras manifestaciones se puede valorar hacer el seguimiento de las mismas.

La enfermedad de Pompe es una enfermedad que produce afectación muscular y respiratoria progresiva grave, con elevada mortalidad precoz. La historia natural de la enfermedad se puede modificar y el pronóstico se puede mejorar mediante la terapia enzimática sustitutiva.<sup>2,3,13</sup>



## ENLACES DE INTERÉS

### Asociación Española de Enfermos de Pompe:

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

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

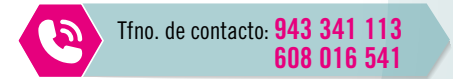
<https://www.rarasperoreales.es/es/la-enfermedad-de-pompe/homepage>.

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

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



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



### REFERENCIAS:

**1.** Pompe JC. Over idiopatische hypertropie van het hart. Ned Tijdschr Geneesk 1932; 76:304. **2.** Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, *et al.* Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006;8(5):267-88. **3.** American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. Muscle Nerve. 2009;40(1):149-60. **4.** 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. **5.** 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. **6.** 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):2431-2443. **7.** Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, *et al.* Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling. Eur J Hum Genet. 1999;7(6): 713-6. **8.** Martiniuk F, Chen A, Mack A, *et al.* Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet 1998;79:69-72. **9.** Van den Hout HMP. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatr. 2003;112(2):332- 340. **10.** Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, *et al.* Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. Mol Genet Metab. 2011;103(1):1-11. **11.** International Pompe Association (IPA). Signos y síntomas de la enfermedad de Pompe (2005). Disponible en: <http://www.worldpompe.org/index.php/publications/category/15-spanish>. **12.** Pascual-Pascual SI, Nascimento A, Fernández-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.** Navarro C, Teijeira S, San Millán B. Miopatías metabólicas. In: Narbona J, Casal C. Protocolos de Neurología, Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Neurología Pediátrica. 2ª ed. 2008:96-104. **15.** 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. **16.** Stockton DW, Boentert M, Byrne B, *et al.* Impact of Time from Diagnosis to Treatment on Lung Function among Patients with Late-Onset Pompe Disease: Data from the Pompe Registry. Mol Genet Metab. 2019;126:S17-S156. **17.** Berger K, *et al.* Impact of Time from Diagnosis to Treatment on Lung Function among Patients with Late-Onset Pompe Disease: Data from the Pompe Registry. Presentation at the 2019 MDA Clinical and Scientific Conference (2019, Orlando, FL). **18.** Cuper EJ, Berger KI, Leshner RT, *et al.* Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease (AANEM Consensus Committee). Muscle Nerve. 2012;45(3):319-33. **19.** Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Pascual-Pascual SI, *et al.* [Guidelines for monitoring late-onset Pompe disease. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Neurología (SEN) y Sociedad Española de Neumología y CirugíaTorácica (SEPAR)]. Rev Neurol. 2015;60(7):321-8. **20.** Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, *et al.* Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. Rev Neurol. 2012;54(8):497-507.

Con la colaboración de:

**SANOFI GENZYME** 