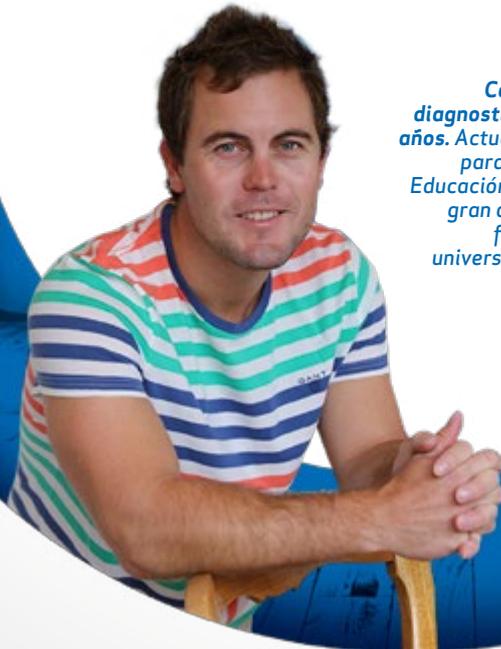


¿QUÉ PODEMOS ESPERAR DEL TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DE POMPE?

Dr. Jordi Díaz Manera

COMPARTIENDO SALUD 2.0

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



Campbell vive en Australia y fue diagnosticado de Pompe a la edad de 18 años. Actualmente está en la universidad para licenciarse como profesor de Educación Física y Matemáticas. Es un gran deportista, juega al cricket y fútbol con los equipos de su universidad y corre a diario para mantenerse en forma.

ÍNDICE

Dr. JORDI DÍAZ-MANERA

Neurólogo especializado en enfermedades neuromusculares que trabaja en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona y en el John Walton Muscular Dystrophy Research Center de la Universidad de NewCastle, UK.



Desde hace años se dedica al estudio de las bases fisiopatológicas y marcadores clínico-radiológicos en distrofias musculares y enfermedad de Pompe. Ha publicado sus trabajos científicos en revistas nacionales e internacionales, ha participado en diversos comités para la aplicación de las técnicas de resonancia muscular en la clínica diaria y es miembro del comité directivo del EPOC (Consortio Europeo para el Estudio de la Enfermedad de Pompe).

4 INTRODUCCIÓN

6 CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE POMPE

8 IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO

9 SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

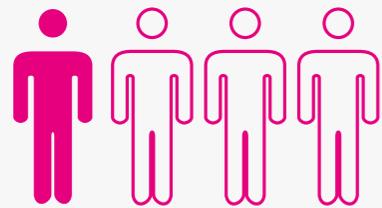
10 RESPUESTA DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

12 ENFOQUE MULTIDISPLINAR

INTRODUCCIÓN



Este acúmulo vacuolar y lisosomal en el sarcoplasma evita que las fibras musculares puedan contraerse de forma adecuada lo que lleva a una **debilidad muscular**. Finalmente, los lisosomas pueden romperse y liberar el glucógeno acumulado y otros enzimas lisosomales al sarcoplasma, lo que activa la degradación de la fibra muscular. La pérdida progresiva de fibras musculares se acompaña de un aumento en el tejido fibrótico y adiposo, y a una debilidad permanente e irreversible.¹



40.000
HABITANTES

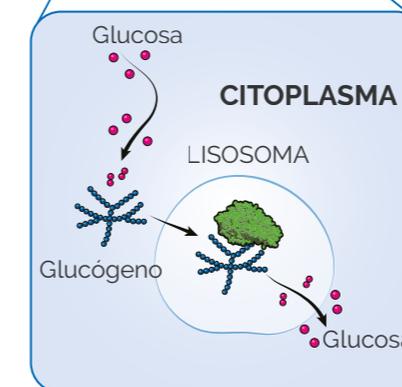
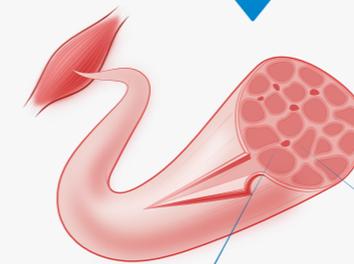


La enfermedad de Pompe es una enfermedad rara con una prevalencia de **1 cada 40.000 habitantes aproximadamente**.

Se trata de una enfermedad de origen genético con herencia autosómica recesiva caracterizada por **mutaciones en el gen GAA** que codifica para la proteína alfa-glucosidasa. Esta proteína se localiza en los lisosomas de las células del cuerpo y se encarga de metabolizar el glucógeno a glucosa. Mutaciones en este gen producen una actividad reducida o ausente, lo que lleva a una incapacidad de las células para metabolizar el glucógeno de forma adecuada.

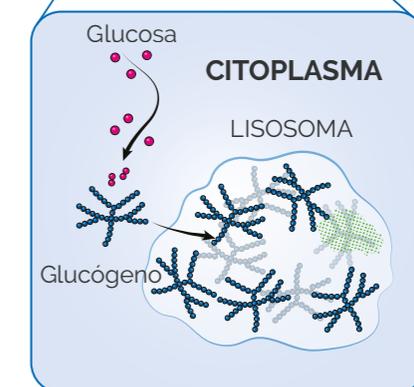
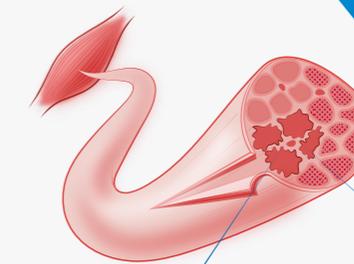
A consecuencia de este déficit existe un **acúmulo de glucógeno en el interior de los lisosomas**, que al mismo tiempo se van acumulando en el citoplasma de las fibras musculares. Estos cambios llevan a un bloqueo del sistema de autofagia de las células, lo que produce un acúmulo de vacuolas autofágicas en el interior de las fibras musculares.¹

CÉLULA MUSCULAR NORMAL



Actividad normal de la GAA

CÉLULA MUSCULAR AFECTADA POR ENFERMEDAD DE POMPE



Actividad deficiente de la GAA

CLASIFICACIÓN



Existen **diversos fenotipos asociados a esta enfermedad** siendo los dos más frecuentes la forma infantil clásica y la forma de inicio en el adulto.

Enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD)

La **forma infantil clásica (IOPD)** se caracteriza por un inicio de los síntomas antes del primer año de vida, en forma de debilidad muscular generalizada, hipotonía, macroglosia, hepatomegalia, disfagia, miocardiopatía hipertrófica y debilidad de la musculatura respiratoria que lleva a la muerte de los pacientes dentro del primer año de vida si no se inicia el tratamiento.^{1,2}

Enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD)

Las **formas del adulto (LOPD)** son más heterogéneas en su presentación, pudiendo presentarse como una hiperCKemia asintomática y una debilidad muscular lentamente progresiva que afecta a la musculatura pélvica y axial, asociada o no a debilidad de la musculatura respiratoria. En algunos casos los pacientes tienen una afectación respiratoria prominente desde el inicio de la enfermedad que se acompaña de afectación muscular esquelética de menor gravedad. El inicio de los síntomas en el caso de los pacientes adultos es muy variable, pero la mayoría de los mismos debuta en la tercera o cuarta década de la vida. Se trata de una enfermedad progresiva que va a llevar al desarrollo de una discapacidad permanente, los pacientes pueden necesitar ayuda para caminar y acabar precisando silla de ruedas. Desde el punto de vista respiratorio, los pacientes pueden necesitar soporte ventilatorio nocturno, que en general suele ser no invasivo pero que, en algunas ocasiones, puede ser invasivo.¹ Existen trabajos que han demostrado un aumento de la mortalidad en adultos con enfermedad de Pompe.



TRATAMIENTO



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, a la función motora y a la calidad de vida.³

La importancia del tratamiento y los beneficios de un tratamiento precoz

En ausencia del tratamiento, la enfermedad provoca un deterioro progresivo de diversas funciones y órganos pudiendo originar retraso en el desarrollo motor, debilidad muscular progresiva, disfagia e insuficiencia respiratoria, por lo que tratar a tiempo resulta fundamental para la obtención de mejores resultados.^{1,2,4}



Reducir el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento resulta clave en el tratamiento de los enfermos de Pompe ya que se ha demostrado que los niveles de la capacidad vital forzada (CVF) se mantienen más altos en aquellos pacientes que presentaban una mejor función pulmonar al inicio del tratamiento. Además, la estabilización de la CVF durante más de 5 años sugiere que la función respiratoria es estable en el tratamiento a largo plazo y que los pacientes pueden mejorar su calidad de vida y estado general de salud.⁵

Nuevas terapias

Estamos viviendo un momento extraordinario en el desarrollo de nuevas terapias en las enfermedades neuromusculares en general y en la enfermedad de Pompe en particular. Actualmente existen dos estrategias básicas para el desarrollo de nuevas terapias: la generación de una terapia enzimática mejorada o el desarrollo de terapia génica.

SEGUIMIENTO

Los efectos de la enfermedad de Pompe varían en gran medida de una persona a otra, por lo que los planes de cuidado y tratamiento se deben personalizar en función de las necesidades del paciente. La respuesta al tratamiento también es diferente en cada persona. Tu médico te explicará los beneficios y riesgos asociados al tratamiento.



Es muy importante trabajar estrechamente con tu médico en el seguimiento adecuado del tratamiento de la enfermedad de Pompe, estableciendo objetivos a conseguir para poder medir el progreso en el manejo de la enfermedad.²

Existen varios tests que tu médico podrá utilizar para comprobar cómo está sientu tu respuesta al tratamiento:²



Tests respiratorios: evalúan el funcionamiento de los pulmones, midiendo la cantidad de aire inspirado así como la cantidad de aire espirado y la velocidad. Uno de los parámetros más utilizados para esta evaluación es la capacidad vital forzada (CVF).²



Tests musculares: miden la función motora. Tu médico evaluará la fuerza de agarre, el equilibrio, la forma de caminar, la distancia que puedes recorrer, y cómo caminar afecta a tu cuerpo a lo largo del tiempo.²



Calidad de vida: tu médico te realizará un cuestionario sobre aspectos de tu vida diaria que permitirá evaluar tu calidad de vida.²

RESPUESTA



Respuesta del tratamiento a largo plazo en las formas infantiles

Los datos de eficacia a largo plazo en pacientes con formas infantiles de la enfermedad han demostrado que el **tratamiento alarga la supervivencia de los pacientes y tiene un efecto claramente positivo en el tamaño cardíaco**. Ahora bien, **la respuesta al tratamiento es heterogénea** y se han identificado algunos factores que podrían relacionarse con la misma, siendo la producción de proteína residual el más importante de ellos.



El **estatus CRIM** (*Cross Reactive Immune Material*) define la proteína residual. Los pacientes CRIM negativo no expresan nada de proteína, mientras que los pacientes CRIM positivo expresan algo de proteína, aunque sea por debajo de lo normal.

Los **pacientes CRIM negativo**, al entrar en contacto con el tratamiento desarrollan una respuesta autoinmune que les lleva a producir anticuerpos a títulos elevados que interaccionan con la medicación y reducen su captación por parte de las células. Por consiguiente, la respuesta de estos pacientes al tratamiento es menor y, con la idea de intentar mejorar esta situación, se han desarrollado **protocolos de inmunosupresión que reducen la generación de anticuerpos** contra el tratamiento. Estos protocolos han conseguido que los pacientes CRIM negativo tengan una mejor respuesta, pero aún así, a día de hoy su respuesta es claramente más larvada y la gran mayoría van a tener un retraso importante en la adquisición de habilidades motoras, lo que les va a llevar a mantener una debilidad muscular grave y mueren en general antes de los 5 años de vida.

Los **pacientes CRIM positivo**, si bien desarrollan una respuesta autoinmune, ésta es más larvada y tiene un menor impacto en la respuesta terapéutica. Estos pacientes mejoran de

forma considerable con el tratamiento, aunque esta respuesta es heterogénea, desde algunos que llevan una vida activa capaces de hacer deporte a otros que presentan un retraso motor importante. En los últimos años se ha descrito una involución en la respuesta clínica de los pacientes tras varios años desde el inicio del seguimiento. Se ha descrito afectación del sistema nervioso central en forma de desmielinización asociada a alteraciones cognitivas y alteraciones motoras que cursan con espasticidad y nueva debilidad muscular secundaria a lesión de primera neurona motora. Además, se han descrito pacientes que desarrollan una debilidad muscular distal de predominio en las extremidades inferiores que parece estar relacionada con una alteración propiamente muscular.



Respuesta del tratamiento a largo plazo en las formas del adulto

Al igual que ha ocurrido con las formas infantiles, se han recogido datos de la respuesta terapéutica en pacientes adultos. Los estudios han mostrado que existe un **cambio claro en la historia natural de la enfermedad, la necesidad de ventilación se retrasa y el porcentaje**

de pacientes que precisa de uso de silla de ruedas también se ve reducido. Los datos actuales muestran que la **respuesta es también heterogénea**: pacientes que responden mejorando paulatinamente en todos los parámetros año a año, aquellos que responden inicialmente y luego se estabilizan, aquellos que se estabilizan desde el inicio, aquellos que se estabilizan y empeoran después de unos años, y aquellos que empeoran a pesar del tratamiento.

Si analizamos la respuesta conjunta de los pacientes y no las trayectorias individuales, los pacientes tienen tendencia a mejorar los 6 primeros meses del tratamiento tanto en la función física como respiratoria. A partir de este punto hay una tendencia a estabilizarse que dura unos 2 o 3 años, y un subgrupo de pacientes puede presentar un empeoramiento posterior lentamente progresivo que llevará a que su función motora y respiratoria sea peor que tras el inicio del tratamiento, lo que puede llevar a que algunos pacientes deban iniciar soporte ventilatorio y otros empezar a utilizar ayudas para caminar con bastones o sillas de ruedas.

ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR

La importancia del enfoque multidisciplinar en el manejo de la enfermedad de Pompe

El manejo de la enfermedad de Pompe se hace desde el **enfoque multidisciplinar** en cuanto a evaluación, intervención, seguimiento y asistencia.



La gestión de la enfermedad **requiere la atención de personal sanitario** variado.



Existen **tratamientos** dirigidos a tratar el déficit enzimático.



El tratamiento de los síntomas de la enfermedad incluye medidas de **ayuda para las dificultades para respirar y de movimiento**, y de otros síntomas.



Muchos pacientes reciben, además, ayuda adicional para hacer frente a la **carga emocional que supone vivir con la enfermedad**.



Habitualmente 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.

El equipo de asistencia sanitaria

En la gestión de la enfermedad de Pompe pueden estar involucrados médicos de distintas especialidades de adultos y de pediatría. No todos los pacientes necesitarán ser atendidos por todos estos profesionales, ya que el equipo de cada paciente dependerá de la naturaleza y gravedad de cada caso, así como de su centro hospitalario.

Algunos médicos pueden tener experiencia en el tratamiento de varios aspectos de la enfermedad:

ESPECIALISTAS EN ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES Y NEURÓLOGOS

Expertos en el tratamiento de enfermedades musculares y la consiguiente pérdida de la función muscular, uno de los signos principales de la enfermedad de Pompe.

ESPECIALISTAS EN EL METABOLISMO

Expertos en enfermedades relacionadas con el metabolismo.

NEUMÓLOGOS

Expertos en el tratamiento de enfermedades que afectan a los pulmones y causan problemas para respirar, uno de los signos principales de la enfermedad de Pompe.

ESPECIALISTAS EN MEDICINA INTERNA

Expertos en abordar de forma global enfermedades que pueden afectar a varios órganos.

CARDIÓLOGOS

Expertos en enfermedades cardíacas.

GASTROENTERÓLOGOS

Expertos en distintos trastornos del tracto digestivo.

Hay otros terapeutas que pueden estar involucrados, según el caso, en medidas de apoyo para algunos síntomas de la enfermedad como por ejemplo:

FISIOTERAPEUTAS

Ayudan a mejorar la fuerza muscular y la movilidad general mediante el uso de ejercicios de fortalecimiento, entrenamientos de estiramiento y flexibilidad, masajes y otras técnicas.

TERAPEUTAS OCUPACIONALES

Ayudan a los pacientes a adaptarse a su entorno y aprender nuevos métodos para realizar las tareas del hogar, el colegio y el trabajo, con el fin de compensar las discapacidades derivadas de la enfermedad.

TERAPEUTAS RESPIRATORIOS

Ayudan a mejorar la función respiratoria mediante ejercicios diseñados para reforzar los músculos respiratorios debilitados y ofrecen instrucción sobre el uso adecuado de la ventilación mecánica.

DIETISTAS Y NUTRICIONISTAS

Ayudan a mantener un estado de nutrición adecuado mediante el desarrollo de dietas y planes de comida especiales, además de enseñar ejercicios para fortalecer los músculos que se utilizan para comer.

LOGOPEDAS

Ayudan a corregir las dificultades para hablar derivadas de la debilidad de los músculos faciales (especialmente en el caso de los niños).

TERAPEUTAS PSICOSOCIALES

Expertos que pueden proporcionar intervención no terapéutica, como asesoramiento y mecanismos de afrontamiento a personas y familias.

COMPARTIENDO SALUD 2.0

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>.



AEEPOMPE
Asociación Española de Enfermos de Pompe



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



@AEEPompe



Tfno. de contacto: **943 341 113**
608 016 541

REFERENCIAS:

1. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr.* 2004;144(5 suppl):S35-S43. **2.** Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, *et al.* ACMG Work Group on Management of Pompe Disease. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):267-288. **3.** Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, *et al.* Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol.* 2012;54(8):497-507. **4.** Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-1406. **5.** Stockton DW, Kishnani P, van der Ploeg A, *et al.* Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *J Neurol.* 2020;10.1007/s00415-020-09936-8.

Con la colaboración de:

sanofi