

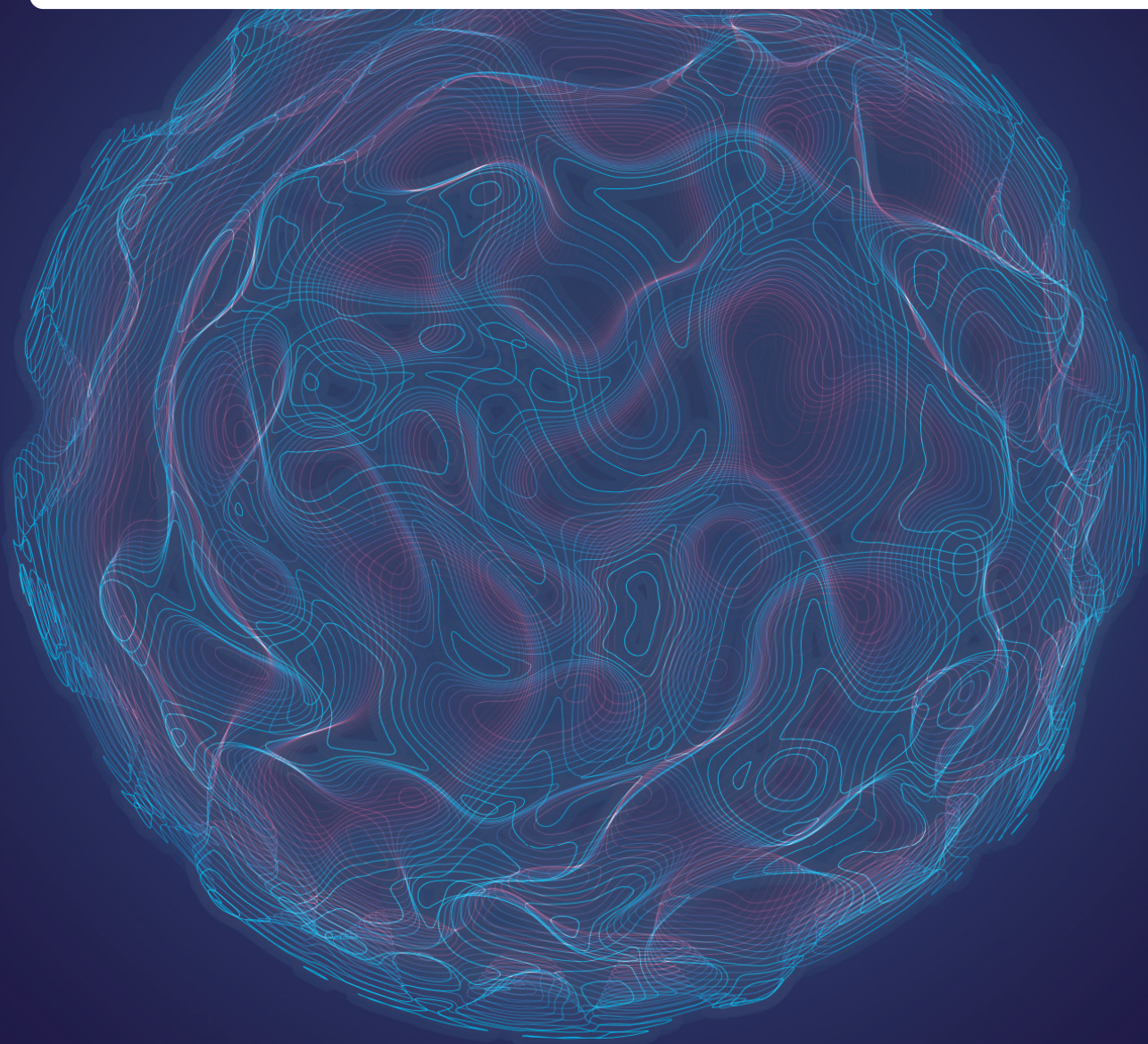
descifrando POMPE

CASOS CLÍNICOS EN LA
ENFERMEDAD DE POMPE

Nº 3 - 2026

Enfermedad de Pompe en recién nacido: decisiones que pueden cambiar el futuro del paciente

Francisco J. Aguirre Rodríguez, Ángela Aguirre Segura,
Patricia Aguilera López, Esther Jiménez Iniesta, Ángeles Ortega Montes



sanofi

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3o 2a. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
ISBN: xxx
DL B xxxx

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

“Descifrando Pompe. Casos clínicos en la enfermedad de Pompe” no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

Los datos incluidos en esta revista son de práctica clínica de los autores.
La información e imágenes son proporcionadas por los autores con autorización.

La información contenida en esta revisión está dirigida exclusivamente al profesional médico, con la intención de proporcionar información científica de interés.

CASO CLÍNICO

Enfermedad de Pompe en recién nacido: decisiones que pueden cambiar el futuro del paciente

**Francisco J. Aguirre Rodríguez¹, Ángela Aguirre Segura²,
Patricia Aguilera López¹, Esther Jiménez Iniesta¹,
Ángeles Ortega Montes³**

¹Neuropediatra del Hospital Universitario Materno Infantil Princesa Leonor. Almería.

²MIR en Pediatría en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

³Cardióloga pediátrica del Hospital Universitario Materno Infantil Princesa Leonor. Almería.

Resumen

Se trata de un recién nacido con cardiopatía hipertrófica biventricular e importante repercusión hemodinámica y respiratoria, se establece el diagnóstico de enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD, *infantile-onset Pompe disease*) a los 20 días de vida. Inicia pauta de inmunomodulación con rituximab, gammaglobulina y metotrexato (material inmunológico de reacción cruzada [CRIM, *cross-reactive immunologic material*] negativo) y terapia enzimática de reemplazo (TER) con Myozyme®.

A los 3 meses de vida (5ª dosis de TER), tras 15 minutos de inicio de la infusión, aparece un evento adverso grave (EAG) (irritabilidad, llanto, palidez, sudoración e hipotensión de 55/30 mmHg, frecuencia cardíaca [FC] de 110 lpm, elevación del ST en V3-V4 y V2, quejido audible sin fonendo y sibilancias); ingresa en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Ante esta situación, se plantea la posibilidad de suspender la terapia enzimática, con el riesgo de evolución fatal de la cardiopatía que presenta, o continuar con la terapia enzimática asumiendo la reaparición de otro EAG. Nuestro equipo toma la decisión de una desensibilización a Myozyme®, y en ese momento no existían guías para realizarla, siendo bien tolerada por el paciente. Continúa la mejoría progresiva del cuadro cardiológico y muscular, propio de la enfermedad de Pompe. Realizamos cambio de TER de Myozyme® a Nexviadyme® a los 19 meses de vida, que cursa sin incidencias y continúa con su mejoría clínica.

Palabras clave: enfermedad de Pompe, evento adverso grave, CRIM negativo, inducción de tolerancia inmunitaria a la terapia enzimática de reemplazo, resensibilización a un fármaco.

Caso clínico

Por lo que se refiere al **embarazo**, fue espontáneo, controlado; durante el mismo se objetivó comunicación interventricular subvalvular, se realizó amniocentesis con estudio genético: cariotipo y *arrays* (60 k) normales. Y el **parto** tuvo lugar a las 39 semanas + 3 días de edad gestacional. Se practicó cesárea por bradicardia intraútero y riesgo de pérdida de bienestar fetal. En el periodo perinatal inmediato, presentó Apgar: 5/7/8; con reanimación tipo 3, con un peso al nacer de 3.700 g (percentil 82).

Nace un varón, sin esfuerzo respiratorio, con FC en torno a 100 lpm, se inicia ventilación con presión positiva intermitente 25/5, aumentando la FC a 140 lpm al minuto de vida, pero se mantiene la ventilación por nulo esfuerzo respiratorio hasta los 2 minutos, cuando empieza el distrés respiratorio. Pasa a la unidad de cuidados intensivos neonatales, se conecta a ventilación mecánica no invasiva en la modalidad de ventilación nasal intermitente sincronizada de presión positiva, con fracción inspirada de oxígeno en todo momento del 21%, inicio de hipotermia por hipercapnia con empeoramiento gasométrico (escala García-Alix máxima a las 8 horas de vida de 8 puntos), con exploración de sople sistólico y creatinquinasa (CPK) de 1.489 U/L. Completa 72 horas en hipotermia, realizándose el recalentamiento sin incidencias; en la exploración destaca una movilidad activa y pasiva disminuida, así como un tono activo y consistencia muscular también disminuida. Hay reflejos osteotendinosos presentes.

A las 48 horas de vida, se realiza una ecocardiografía donde se evidencia hipertrofia biventricular, sin obstrucción al tracto de salida, sin repercusión hemodi-

námica, con seguimiento mediante ecocardiografía, evidenciándose en el día 14 de vida un empeoramiento con hipertrofia biventricular severa, con obstrucción dinámica al tracto de salida izquierdo y derecho, estenosis pulmonar periférica y comunicación interauricular de pequeño tamaño (**Figura 1**).

Inicia tratamiento con propranolol. Se realiza un estudio molecular de miocardiopatías hipertróficas y se envía la muestra para la evaluación de la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) en papel secante (gota de sangre seca). La actividad alfa-1,4-glucosidasa es de 0,2 mcmol/L (valor de corte >2), y en el estudio genético del gen GAA, aparecen dos mutaciones patológicas c.924 delC (p.(His308Glnfs*6)) y c.2560 C>T (p.(Arg854*)) que confirma el diagnóstico de IOPD. En ese momento la afectación cardiaca sigue evolucionando con hipertrofia biventricular severa, con DdSIV (diámetro diastólico del septo interventricular) de 13,5 mm y DdPPVI (diámetro diastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo) de 9 mm. Hay una disminución de la cavidad del tercio distal del ventrículo derecho por hipertrofia.

Tras valorar las mutaciones encontradas, se cataloga al paciente de CRIM negativo (CRIM predictivo por mutación c.2560C>T en GAA negativo)¹. Los pacientes CRIM negativos no producen la enzima GAA endógena, por lo que su sistema inmunitario reconoce el Myozyme® (rhGAA recombinante) como una proteína extraña, generando una fuerte respuesta de anticuerpos que anula la eficacia del tratamiento, por lo que con 1 mes y medio de vida inicia un régimen de inducción de tolerancia inmunitaria a la TRE con rituximab,

Figura 1. Edad de 14 días de vida. Véase la importante hipertrofia biventricular, con obstrucción a ambos tractos de salida ventricular, dinámicos, pero que alcanzaban gradientes incluso de 60-80 mmHg.

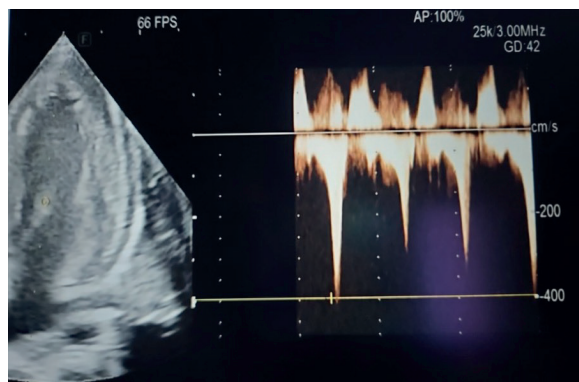
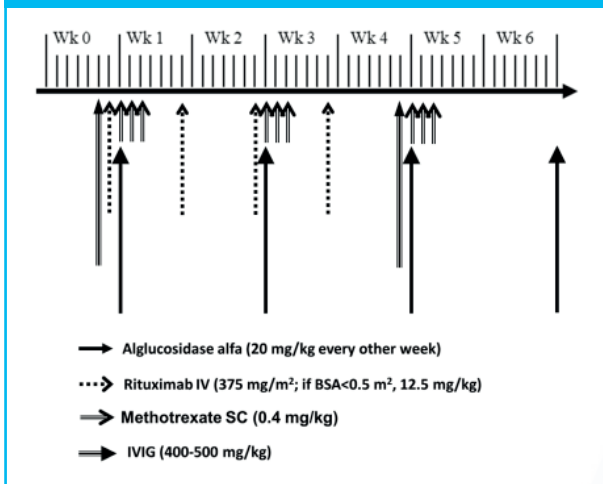


Figura 2. Inducción de tolerancia inmunitaria a la terapia enzimática de reemplazo, en pacientes con material inmunológico de reacción cruzada negativo.



metotrexato y gammaglobulina²⁻⁵ junto a la TER con Myozyme[®] a dosis de 20 mg/kg/dosis (Figura 2).

Debido a la necesidad de un acceso vascular para la administración del tratamiento, se coloca un catéter tipo Hickman, que es bien tolerado por el paciente. Tras la 4ª dosis de Myozyme[®] se realiza control ecocardiográfico con leve mejoría de los parámetros cardiacos, aunque continúa con una hipertrofia biventricular severa, con DdSIV de 11,5 mm y DdPPVI de 8,5.

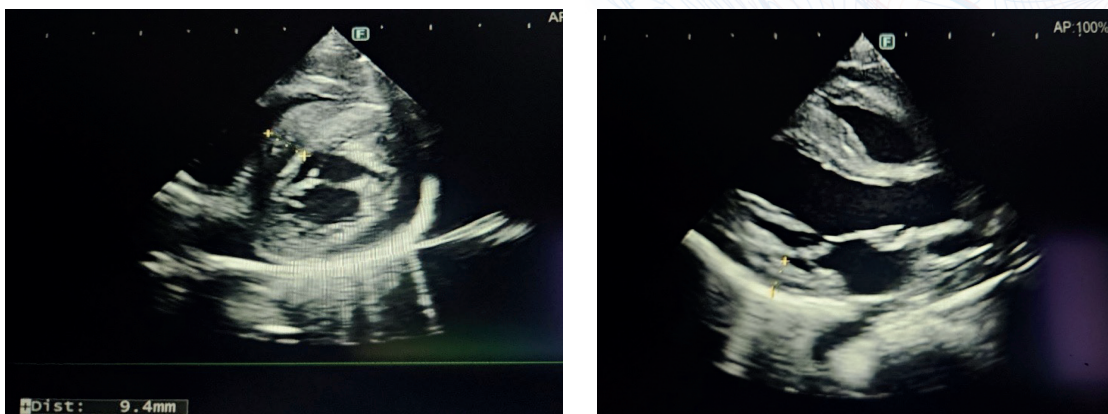
Con 3 meses y medio de edad y durante la infusión de la 5ª dosis de Myozyme[®], a los 6 minutos de inicio de la perfusión, a ritmo de 11 mL/h, aparece irritabilidad agitación y posterior hipotonía, palidez y sudoración pro-

fusa, progresivo decaimiento, presenta hipotensión de 55/30, FC de 110 lpm, quejido audible sin fonendo y sibilancias panespiratorias. Se detiene la infusión de Myozyme[®] se administra dosis de metilprednisolona intravenosa y posteriormente adrenalina intramuscular junto con salbutamol nebulizado. En la monitorización del paciente aparece elevación del ST en V-V4 y V2, se realiza una curva de troponinas con resultado negativo, presenta normalización posterior del electrocardiograma. Reinicia la infusión de Myozyme[®] a 5 mL/h, con subida del ritmo de infusión hasta 10 mL/h sin incidencias.

Tras esta situación, se decide realizar las siguientes infusiones de TER en la unidad de cuidados intensivos pediátricos con premedicación con metilprednisolona a 2 mg/kg y maleato de dexclorfeniramina 1 mg y espaciando en el tiempo la subida de ritmo de la infusión (subida de ritmo cada hora), a ritmo de 5 mL/h, inicia una erupción cutánea con enrojecimiento facial, cuello y tronco superior, junto con pequeñas pápulas. La FC y la tensión son adecuadas, al no cumplir criterios de anafilaxia, se decide una nueva dosis de metilprednisolona y maleato de dexclorfeniramina, reiniciando la infusión a 3 mL/h. Se reinicia la erupción y la taquicardia, presenta irritabilidad e hipotensión, por lo que se decide la suspensión de la infusión.

El estudio cardiológico tras este EAG pone de manifiesto una hipertrofia biventricular con mejoría evidente respecto a controles iniciales, con DdSIV de 9,8 mm y DdPPVI de 6,67 mm (Figura 3), por lo que, tras una reunión multidisciplinaria con cardiología, la unidad de farmacia, cuidados paliativos y neurología, valoramos la efectividad del tratamiento y los posibles efectos que podrían tener lugar si se suspende el mismo, decidiendo junto con la familia continuar con la TER.

Figura 3. Edad de 4 meses. Hay un cambio significativo con diámetro septal de 9,8 mm y parietal de 6,67 mm.



Al no existir en ese momento ninguna guía clínica ni recomendaciones sobre cómo realizar la desensibilización de pacientes en TER con EAG, realizamos una desensibilización similar a la que se realiza en oncología en nuestro centro, ante pacientes afectados de neoplasias que reciben quimioterapia y producen EAG, donde, dada la necesidad de continuar con la misma, realizan este procedimiento.

Iniciamos desensibilización con fraccionamiento de la dosis de Myozyme®, iniciando 1 mg/kg/día el primer día; al 2º día, la dosis es de 2 mg/kg/día, dividido en dos dosis, una de 1,5 mg/kg en el turno de mañana y la otra de 0,7 mg/kg en el turno de tarde; al 3º día, 3 mg/kg/día en dos dosis, una de 2 mg/kg por la mañana y otra de 1,5 mg/kg por la tarde; al 4º día, 7 mg/kg/día en dos dosis, una de 3,5 mg/kg en la mañana y otra de 2 mg/kg en la tarde; llegando a los siete días a dosis completa de 20 mg/kg/día en dos bolos, uno de 13 mg/kg en la mañana y el otro de 7 mg/kg en la tarde. En todas las infusiones se premedica al paciente con metilprednisolona a 2 mg/kg y maleato de dexclorfeniramina 1 mg, cursando sin incidencias.

Desde este momento se continúan las infusiones según la ficha técnica de Myozyme®, cada 14 días sin la aparición de nuevos episodios similares a los que motivaron la desensibilización a la enzima. Aparece una mejoría progresiva tanto a nivel cardiológico como en cuanto a los valores de CPK (Figura 2).

El 25 de febrero de 2025, cuando el paciente tiene 19 meses, sustituimos Myozyme® a 20 mg/kg/dosis por Nexviadyme® a 20 mg/kg/dosis que cursa sin incidencias⁶. En la actualidad continúa con dicha TER sin incidencias, habiendo recibido hasta la fecha 17 dosis de Nexviadyme® sin efectos indeseables, y continúa con la mejoría de la hipertrofia cardiaca, encontrándose en la actualidad en valores próximos a la normalidad, leve hipertrofia biventricular con DdSIV de 6,5 mm y DdPPVI de 6 mm; DdVI de 29,7 mm con buena contractilidad; con una fracción de eyección del 74% (Figura 4), así como un nivel de CPK estabilizados, estando programado para realizar *home therapy* (terapia domiciliaria) en las siguientes dosis.

Figura 4. Imagen tomada en la actualidad. Se observa una franca regresión del grosor de las paredes y septo interventricular DdSIV de 6,5 mm y DdPPVI de 6 mm; DdVI de 29,7 mm con buena contractilidad.



Discusión

La IOPD es una enfermedad grave que, dejada a su curso natural, puede dar lugar al fallecimiento precoz del paciente debido a la afectación cardiaca que produce⁷. Por ello se necesita establecer un diagnóstico precoz, teniendo siempre presente esta entidad ante los hallazgos de hipertrofia cardiaca en un recién nacido o feto, e iniciar el TER de manera urgente. En estos pacientes está indicada la inducción de tolerancia inmunitaria a la terapia enzimática de reemplazo previa a la misma, considerándolos CRIM negativo. Pese a ello, como po-

nemos de manifiesto en el caso que expone nuestro grupo, a lo largo del tratamiento, es posible que aparezcan eventos adversos que pueden ser graves, pero debido al riesgo-beneficio de dejar de administrar el tratamiento frente a afrontar estos eventos adversos, hay que estar preparados para realizar una desensibilización a la TER y continuar con la infusión programada del mismo. Debido, hasta el momento, a la ausencia de directrices para realizar esta desensibilización, nuestro grupo optó por una desensibilización parecida a la que

realizan los oncólogos con fármacos quimioterápicos, que dio lugar a la posibilidad de seguir el tratamiento en el paciente sin la aparición de nuevos eventos adversos, presentando en la actualidad una mejoría muy im-

portante tanto a nivel cardíaco como muscular, aunque continúa con leve debilidad muscular (facial, con apertura bucal y macroglosia, y generalizada con signo de Gowers positivo) (Figuras 5 y 6).

Figura 5. Macroglosia y debilidad facial con apertura bucal secundaria.

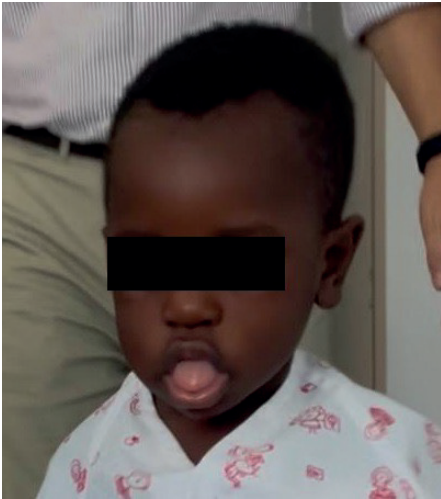


Figura 6. Signo de Gowers positivo.



Puntos clave

- **Diagnóstico e inicio de TER urgente en neonatos IOPD:** el caso subraya la necesidad de un diagnóstico precoz de la enfermedad de Pompe, especialmente ante hallazgos como la cardiopatía hipertrófica en un recién nacido, y la importancia de iniciar la TER de manera urgente, debido al riesgo de fallecimiento precoz por afectación cardíaca.
- **Manejo de pacientes CRIM negativos:** se destaca la importancia de catalogar al paciente como CRIM negativo (en este caso, por mutación predictiva), con la indicación de iniciar un régimen de inducción de tolerancia inmunitaria con rituximab, metotrexato y gammaglobulina, junto a la TER, para anular la fuerte respuesta de anticuerpos.
- **Reconocimiento y manejo del EAG a la TER:** el caso muestra la posibilidad de un EAG a la TER, incluso con la inducción de tolerancia inmunitaria.
- **Toma de decisiones ante EAG y desarrollo de desensibilización:** este es el punto de mayor enseñanza, ya que el equipo se enfrentó a la decisión crítica de suspender la TER (con riesgo de evolución fatal de la cardiopatía) o continuarla (asumiendo el riesgo de otro EAG), pese a la ausencia de guías clínicas o recomendaciones para realizar la desensibilización.
- **Efectividad y continuidad del tratamiento a largo plazo:** la decisión de continuar la TER, incluso tras el EAG, demostró ser efectiva.
- **El cambio de Myozyme® a Nexviadyme®** a los 19 meses de vida se realizó sin incidencias y mantuvo la mejoría clínica.

Enfermedad de Pompe en recién nacido: decisiones que pueden cambiar el futuro del paciente

VARÓN QUE NACE A LAS 39 SEMANAS + 3 DÍAS DE EDAD GESTACIONAL (CESÁREA). EN CONTEXTO DE BRADICARDIA Y DISTRÉS RESPIRATORIO PASA A CUIDADOS INTENSIVOS (VM)

Exploración física en UCI: soplo sistólico, movilidad activa y pasiva disminuidas. Consistencia muscular disminuida

Análisis: CPK de 1.489 U/L

Ecocardiografía (48 h): hipertrofia biventricular, sin obstrucción al tracto de salida ni repercusión hemodinámica

Ecocardiograma (14 días): hipertrofia biventricular severa, con obstrucción dinámica al tracto de salida izquierdo y derecho, estenosis pulmonar y comunicación interauricular

Inicia tratamiento con propranolol

Actividad alfa-1,4-glucosidasa: 0,2 mcmol/L (N >2)

Estudio genético del gen GAA: dos mutaciones patológicas c.924 delC (p.(His308Glnfs*6)) y c.2.560 C>T (p.(Arg854*)) que **confirma el diagnóstico de IOPD**

Ecocardiograma: hipertrofia biventricular severa. DdSIV de 13,5 mm y DdPPVI de 9 mm. Disminución de la cavidad del tercio distal del VD por hipertrofia

CRIM negativo

1,5 meses

Inicia régimen de inducción de tolerancia inmunitaria (rituximab, metotrexato y gammaglobulina) junto a la TER con Myozyme® a dosis de 20 mg/kg/dosis

Ecocardiograma (tras 4ª dosis de Myozyme®): leve mejoría; hipertrofia biventricular severa, con DdSIV de 11,5 mm y DdPPVI de 8,5 mm

5ª dosis de Myozyme®. Aparece irritabilidad, agitación, hipotonía, palidez y sudoración. PA de 55/30 mmHg, FC de 110 lpm, quejido audible y sibilancias

3,5 meses

ECG. Elevación del ST en V-V4 y V2. **Curva de troponinas** negativa

Se detiene la infusión. Metilprednisolona IV, adrenalina IM y salbutamol nebulizado



CPK: creatinfosfoquinasa; DdSIV: diámetro diastólico del septo interventricular; DdPPVI: diámetro diastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo; DdVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección; IODP: *infantile-onset Pompe disease*; IV: intravenoso; TER: terapia enzimática de reemplazo; VD: ventrículo derecho; VM: ventilación mecánica.

Bibliografía

1. Pompe disease GAA variant database. [Internet]. Pompe Center, Erasmus MC. Disponible en: https://www.pompevariantdatabase.clmz.nl/pompe_mutations_list.php?orderby=aMut_ID1
2. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, Dearmey SM, Milleson C, Sheets KB, *et al.* Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic materialnegative classic infantile Pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. *PLoS One.* 2013;8(6):e67052.
3. Messinger YH, Mendelsohn NJ, Rhead W, Dimmock D, HersHKovitz E, Champion M, *et al.* Successful immune tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2012;14(1):135-42.
4. Mendelsohn NJ, Messinger YH, Rosenberg AS, Kishnani PS. Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2009;360(2):194-5.
5. Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, Troxler RB, Wang RY, Abdul-Rahman OA, *et al.* Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight.* 2017;2(16):e94328.
6. Díaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, *et al.* Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):1012-26.
7. Limongelli G, Fratta F. Cardiovascular involvement in Pompe disease. *Ital Heart J.* 2004;5(2 Supl 1):S63-7.

Nota: Existe autorización por parte de la familia para publicar las imágenes del paciente, así como las imágenes de sus estudios.

CONTENIDO MÍNIMO DE NEXVIADYME

PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Nexviadyme 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión – 1 vial (CN 758183.3): PVP notificado: 1.105,91 €, PVP IVA notificado: 1.150,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario.

▼NEXVIADYME: Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO A **AQUÍ**



CONTENIDO MÍNIMO DE MYOZYME

PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Myozyme 50 mg polvo concentrado para solución para perfusión – 1 vial (CN 654213.2): PVP: 580,91 €, PVP IVA: 604,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario.

CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO A **AQUÍ**



.sanofi