

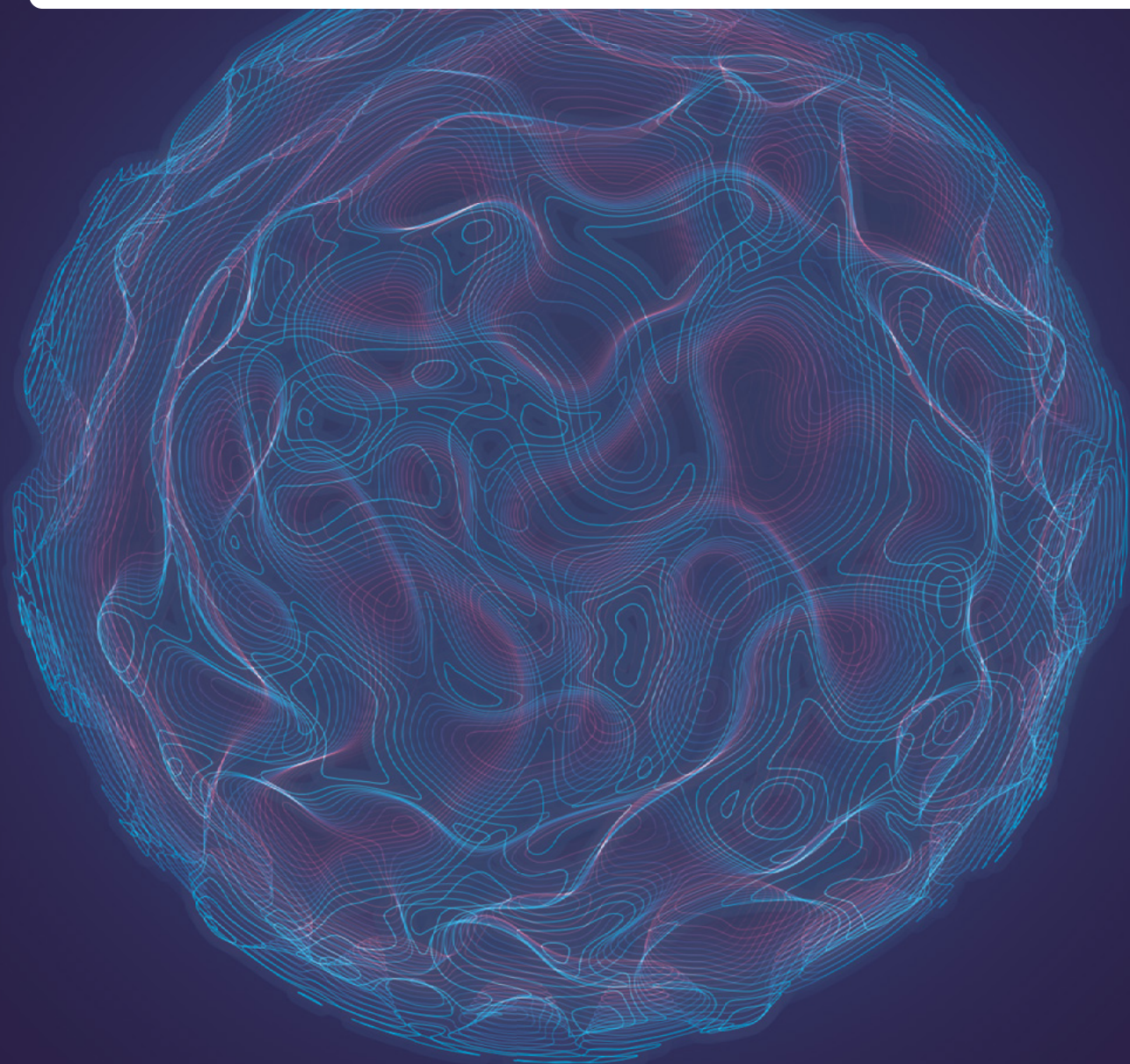
descifrando
POMPE

CASOS CLÍNICOS EN LA
ENFERMEDAD DE POMPE

Nº 2 - 2024

A propósito de un caso de enfermedad de Pompe de inicio tardío de presentación en la infancia

Ana Belén Gómez Belda



sanofi

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

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 **01**

A propósito de un caso de enfermedad de Pompe de inicio tardío de presentación en la infancia

Ana Belén Gómez Belda

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Doctor Peset.
Valencia.

Resumen

Se presenta el caso clínico de un paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío de presentación en la infancia. El paciente está con terapia enzimática de sustitución desde hace 18 años. Durante el tiempo de seguimiento, ha presentado un desarrollo motor normal y se mantiene independiente, sin limitaciones en su actividad física habitual y sin afectación respiratoria.

Palabras clave: enfermedad de Pompe de inicio tardío, terapia enzimática de sustitución.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 20 años, en seguimiento en el hospital desde 2005 (desde los 5 años), tras diagnóstico en otro centro de enfermedad de Pompe (EP) de inicio tardío dos años antes.

Parto instrumental con *vacuum* tras gestación controlada, sin patología, en noviembre de 1999, con una puntuación de Apgar al nacer de 6/10 que precisó reanimación superficial. El peso al nacer fue de 3,280 kg. Su desarrollo y adaptación neonatal fue normal. Se realizó lactancia artificial sin problemas en la succión ni en la deglución. El desarrollo pondoestatural y psicomotor fue inicialmente normal, con deambulación a los 15 meses sin apoyo.

En 2002, con 2 años, debuta la clínica con debilidad en la cintura y las extremidades inferiores, que se manifestaba como necesidad de apoyarse con las manos en miembros inferiores para levantarse del suelo (signo de Gowers). Posteriormente, se detectó que tenía algunas dificultades para actividades deportivas o correr en comparación a sus compañeros. Notaba fatigabilidad muscular y cansancio leve, que cedía cuando paraba y podía luego retomar la actividad.

El diagnóstico de EP se realizó en marzo de 2003, a la edad de 3 años. Una biopsia muscular en 2002 mostró miopatía vacuolar con vacuolas únicas ocupando todo el sarcoplasma en algunas fibras y en otras 4-5 vacuolas en el sarcoplasma, con afectación del 10-15% de las

fibras musculares. Por microscopía electrónica se observó un aumento del glucógeno libre y del glucógeno en los lisosomas. En la [Tabla 1](#), se muestran los estudios enzimáticos y genético realizados para la confirmación del diagnóstico de EP.

El estudio se completó con un estudio ecocardiográfico que fue normal, sin mostrar hipertrofia ventricular ni otros hallazgos, y con una resonancia magnética muscular que mostró leve atrofia muscular en varios músculos de los muslos, de distribución simétrica y de predominio en la porción proximal. En el compartimento anterior, se observó afectación del vasto externo; en el compartimento medio, afectación del aductor mayor; en el compartimento posterior, afectación del bíceps femoral y el semimembranoso, con menor afectación del semitendinoso.

Se inició terapia enzimática de sustitución (TES) con alglucosidasa alfa en 2005.

La madre del paciente era portadora recesiva de la mutación, estaba asintomática y su padre también era portador de la mutación recesiva para la EP. En abril de 2017, tuvo un ictus secundario a un aneurisma cerebral.

El paciente tiene una hermana que es dos años mayor, con un único síntoma inicial de torpeza leve al caminar. Se realizó un estudio enzimático y, posteriormente, genético, que confirmó que también estaba afectada de EP.

Tabla 1. Estudios realizados para el diagnóstico de enfermedad de Pompe.

Estudios realizados para el diagnóstico de enfermedad de Pompe	
Estudio enzimático en fibroblastos: enzima alfa-1,4-glucosidasa	39,1 nmol/h mg prot. (11,4%) (valor de referencia: 342,4 nmol/h mg prot.).
Estudio enzimático en el músculo	Actividad: 13 nkat/kg de tejido (3,4%) (valor de referencia: 340 ± 140).
Estudio genético	Heterocigosidad para la mutación: <ul style="list-style-type: none"> • c.-32-13T >G intrón 1B. • c.2255_2257 del exón 16.

nkat: nanokatal.

Tratamiento

El paciente ha seguido tratamiento con alglucosidasa alfa en forma de perfusiones quincenales a dosis de 20 mg/kg desde la edad de 5 años, ajustando la dosis al peso.

No ha presentado reacciones alérgicas graves ni otras complicaciones en relación con la terapia enzimática de sustitución. Tampoco ha desarrollado anticuerpos frente al fármaco.

Evolución

Durante el tiempo de seguimiento, el paciente ha tenido un desarrollo motor normal. Se mantiene independiente para la marcha, sin limitaciones en la actividad física habitual. Puede correr distancias medias a un ritmo suave, pero si aumenta la intensidad, nota cansancio. Le cuesta realizar flexiones.

En la exploración neurológica, muestra motilidad ocular extrínseca sin alteraciones. Paladar ojival. No debilidad facial; protruye la lengua de la cavidad bucal. Trofismo muscular: poco desarrollado de forma general, nalgas y muslos poco prominentes, pero sin atrofia clara; tendencia a alar ligeramente las escápulas al elevar los brazos. Debilidad abdominal, siendo incapaz de elevarse desde la posición de decúbito supino.

El balance motor según la escala del *Medical Research Council* (MRC) para fuerza muscular es de 5/5 en miembros superiores. En miembros inferiores muestra debilidad principalmente en las caderas de forma bilateral, con limitación en la flexoextensión (3/5) y en la

abducción (3/5). Exploración sensitiva normal. Reflejos conservados.

A nivel respiratorio, se mantiene asintomático. Niega fatiga respiratoria, sin síntomas de hipoventilación nocturna.

En la [Tabla 2](#), se muestran los datos evolutivos de las pruebas funcionales respiratorias, que reflejan valores de capacidad vital forzada estables, sin modificaciones en decúbito. Una ecografía diafragmática mostró movilidad y grosor normal, lo que descarta debilidad a este nivel. El test de 6 minutos de la marcha se mantiene estable en los últimos años.

Ecografía torácica: diafragma con movilidad y grosor normal (0,18 cm).

Respecto a la evolución a nivel muscular en la resonancia magnética, en la [Figura 1](#), se muestran imágenes evolutivas de las exploraciones disponibles, en las que se observa una sustitución progresiva de la masa muscular, así como atrofia secundaria.

Tabla 2. Evolución de las pruebas funcionales respiratorias.

	2022	2021	2019	2014
CVF en sedestación	4,09 (79%)	4,13 (79%)	4,08 (80%)	3,05 (84%)
FEV1 en sedestación	3,55 (82%)	3,73 (85%)	3,68 (85%)	2,86 (84%)
FEV1/CVF en sedestación	87	90	90	94
CVF en decúbito		4,14 (80%)	4,18 (82%)	
FEV1 en decúbito			3,90 (90%)	
FEV1/CVF decúbito			90	
Prueba de 6 minutos de la marcha (m)	550	540	516	540

CVF: capacidad vital forzada; **FEV1:** volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

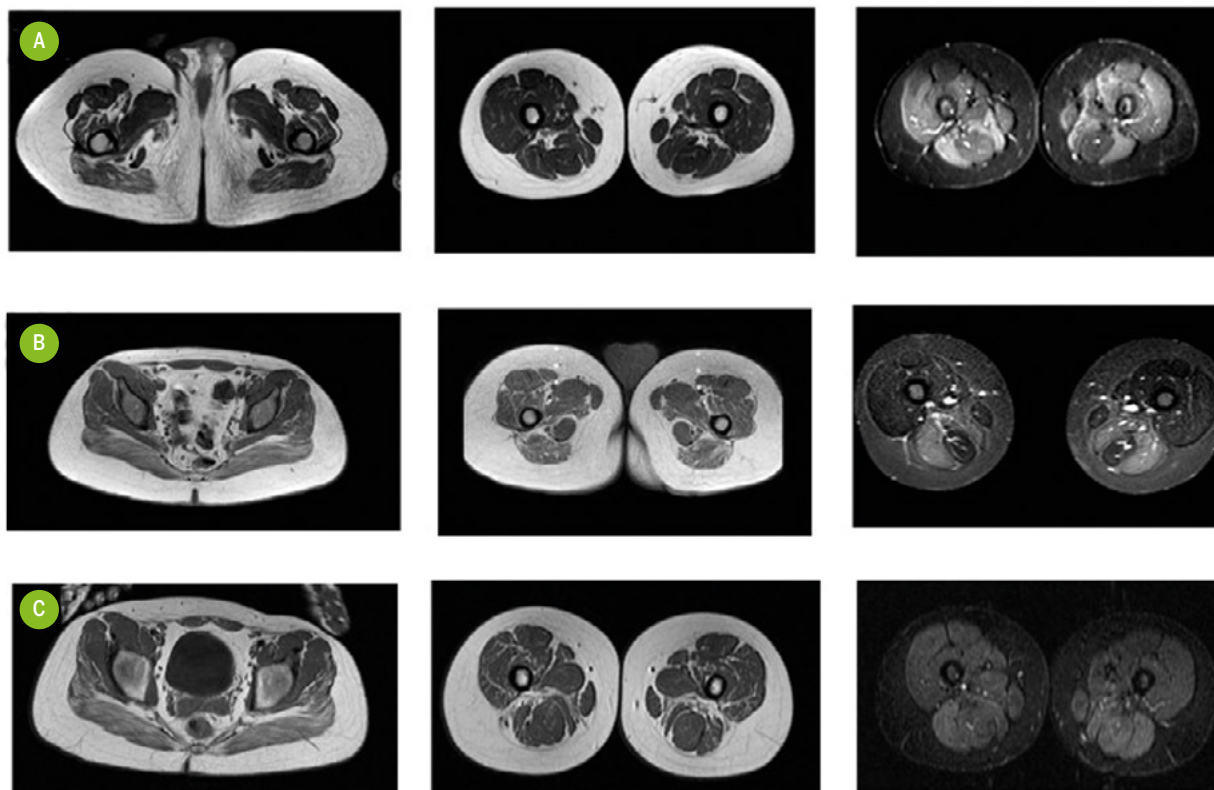
Discusión

Se trata de un caso de EP (OMIM #232300) de inicio tardío con presentación durante la infancia. En esta forma de la enfermedad, no suele haber afectación miocárdica, a pesar de su inicio en la edad infantil, y se presenta como una debilidad más lentamente progresiva que afecta principalmente a la cintura pelviana y que puede condicionar una dependencia a la silla de rue-

das, a una ventilación mecánica y a un acortamiento en la esperanza de vida¹⁻⁸.

El TES con alglucosidasa alfa ha modificado el curso natural de la enfermedad, consiguiendo una mejoría o estabilización de la función muscular y respiratoria después del inicio de la terapia en la mayoría de los pacien-

Figura 1. Imágenes de resonancia magnética de glúteos y miembros inferiores. En la primera y segunda columna, las imágenes son tomadas en secuencia T1, y en la tercera columna, en secuencia STIR (*short time inversión recovery*).



A) Imágenes tomadas en 2013. **B)** Imágenes tomadas en 2017. **C)** Imágenes tomadas en 2022.

tes⁹ y una tasa de mortalidad casi cinco veces menor en pacientes tratados que en pacientes no tratados¹⁰, pero no es un tratamiento curativo.

En la EP de inicio tardío, es difícil evaluar los efectos a largo plazo del TES en la progresión, debido a la baja prevalencia de la enfermedad y la amplia gama de presentaciones fenotípicas condicionadas por la actividad residual de alfa-glucosidasa ácida. Los estudios específicos de pacientes con EP de inicio tardío con presentación infantil o juvenil son todavía más escasos. En una revisión sistemática de 2019, se sugirió un beneficio a corto plazo del TES con alglucosidasa alfa, debido a una mejora en la fuerza muscular y una menor necesidad de ventilación asistida en los pacientes con tratamiento¹¹. El Consorcio Europeo Pompe llevó a cabo una revisión sistemática que muestra un efecto beneficioso de alglucosidasa alfa a nivel de grupo, pero con efectos de tratamiento variados a nivel individual¹².

Algunos estudios de seguimiento han destacado la eficacia de alglucosidasa alfa en la mejora de la función muscular, que se mantiene durante un tiempo, mien-

tras que en la función respiratoria hay una eficacia inicial y una disminución posterior en la capacidad vital forzada (CVF)^{10,13,14}.

Por el contrario, el estudio LOTS¹⁵ demostró la estabilidad en la función respiratoria de los pacientes con alglucosidasa alfa durante 78 semanas de tratamiento, y otros estudios con seguimientos durante 5 años obtuvieron resultados similares¹⁵⁻¹⁷.

Recientemente, un metaanálisis de los efectos de alglucosidasa alfa en pacientes con EP de inicio tardío concluyó que el tratamiento tiene un beneficio significativo en la mejoría de las pruebas de distancia recorrida, con un beneficio no significativo en la fuerza muscular. Respecto a las pruebas de capacidad pulmonar, la CVF se mantiene estable durante el tiempo de seguimiento (entre 6 meses y 7 años), aunque concluye que serían necesarios más estudios controlados y prospectivos¹⁸.

Nuestro paciente se mantiene en una situación clínica estable desde el inicio del TES con alglucosidasa alfa, tras 18 años de seguimiento, sin desarrollo de compli-

caciones derivadas del tratamiento, incluso desde el punto de vista respiratorio, a pesar de tener algunos factores de mal pronóstico identificados, como son el sexo masculino y el largo tiempo de evolución, según el estudio de Van der Beek⁸.

Por otra parte, desde los primeros estudios de seguimiento, se ha sugerido que el inicio precoz del tratamiento puede mejorar la respuesta clínica al tratamiento^{19,20}. El estudio de Stockton²¹, que revisó de forma específica la función respiratoria durante el TES, concluyó que el inicio temprano tras el diagnóstico se

asoció a la estabilidad de la CVF en los pacientes que tenían mejor función respiratoria al inicio del tratamiento. Consideramos que el inicio precoz del TES en nuestro paciente ha contribuido a mantener la situación de estabilidad clínica tanto a nivel motor como respiratorio.

Estos resultados destacan la importancia de un diagnóstico precoz mediante mejoras tecnológicas o mediante *screening* (cribado) neonatal, que puedan acortar el tiempo desde que empiezan los síntomas hasta el inicio del tratamiento

Puntos clave del experto

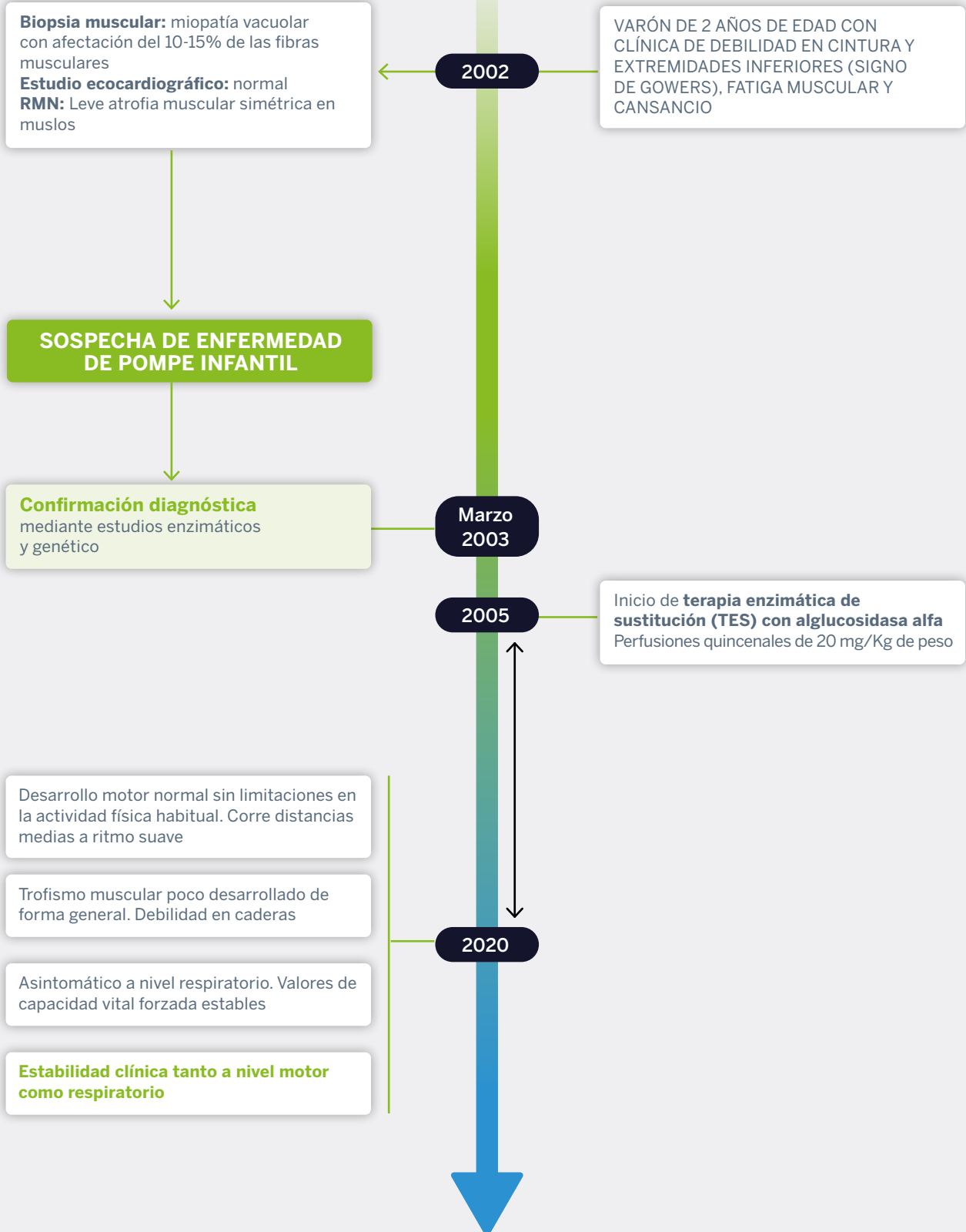
- La EP de inicio tardío es una enfermedad con una importante heterogeneidad clínica.
- El TES con alglucosidasa alfa ha modificado el curso de la enfermedad, mejorando la fuerza muscular y estabilizando la función respiratoria.
- El efecto beneficioso del TES con alglucosidasa alfa se ha observado a nivel de grupo, pero existen efectos variados a nivel individual.
- El inicio precoz del tratamiento y la función pulmonar conservada al inicio del TES con alglucosidasa alfa se han identificado como factores beneficiosos hipotéticos.
- Son necesarios más estudios controlados y prospectivos para conocer los efectos a largo plazo del TES con alglucosidasa alfa y los factores asociados a las diferentes evoluciones.
- Durante este caso, el paciente no ha presentado reacciones alérgicas graves ni otras complicaciones en relación con la terapia enzimática de sustitución. Tampoco ha desarrollado anticuerpos frente al fármaco.

Bibliografía

1. Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet*. 2008;11;372(9646):1342-53.
2. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, *et al*. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*. 2005;128(Pt 3):671-7.
3. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, *et al*. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1024-31.
4. Winkel LP, Hagemans ML, Van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, *et al*. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005;252(8):875-84.
5. Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, *et al*. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(9-10):698-706.
6. Van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, Hop WC, Van der Ploeg AT, Van Doorn PA, *et al*. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2009;19(2):113-7.
7. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, Van den Berg LH, *et al*. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 2008;38(4):1236-45.

8. Van der Beek NA, Van Capelle CI, Van der Velden-Van Etten KI, Hop WC, Van den Berg B, Reuser AJ, *et al.* Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):129-36.
9. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol.* 2013;260(4):951-9.
10. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, *et al.* Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264(4):621-30.
11. Milverton J, Newton S, Merlin T. The effectiveness of enzyme replacement therapy for juvenile-onset Pompe disease: a systematic review. *J Inherit Metab.* 2019;42(1):57-65.
12. Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, *et al.* European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol.* 2017;24(6):768-e31.
13. Gutschmidt K, Musumeci O, Díaz-Manera J, Chien YH, Knop KC, Wenninger S, *et al.* STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. *J Neurol.* 2021;268(7):2482-92.
14. Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, *et al.* Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(6):1219-31.
15. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin RJ, *et al.* Open-label extension study following the late-onset treatment study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):456-61.
16. Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, De Vries JM, Favejee MM, Van der Meijden JC, *et al.* Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. *Neurology.* 2017;89(23):2365-73.
17. Toscano A, Montagnese F, Musumeci O. Early is better? A new algorithm for early diagnosis in late onset Pompe disease (LOPD). *Acta Myol.* 2013;32(2):78-81.
18. Beri S, Brandi G, Keller E, Najia N, Vitale J, Pagnamenta A. Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis. *J Neurol.* 2022;269(2):733-41.
19. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *New Engl J Med.* 2010;362(15):1396-406.
20. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, *et al.* Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol.* 2010;257(1):91-7.
21. Stockton DW, Kishnani P, Van der Ploeg A, Llerena J, Boentert M, Roberts M, *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;267(10):3038-53.

Enfermedad de POMPE de inicio tardío de presentación en la infancia



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 **AQUÍ**

