

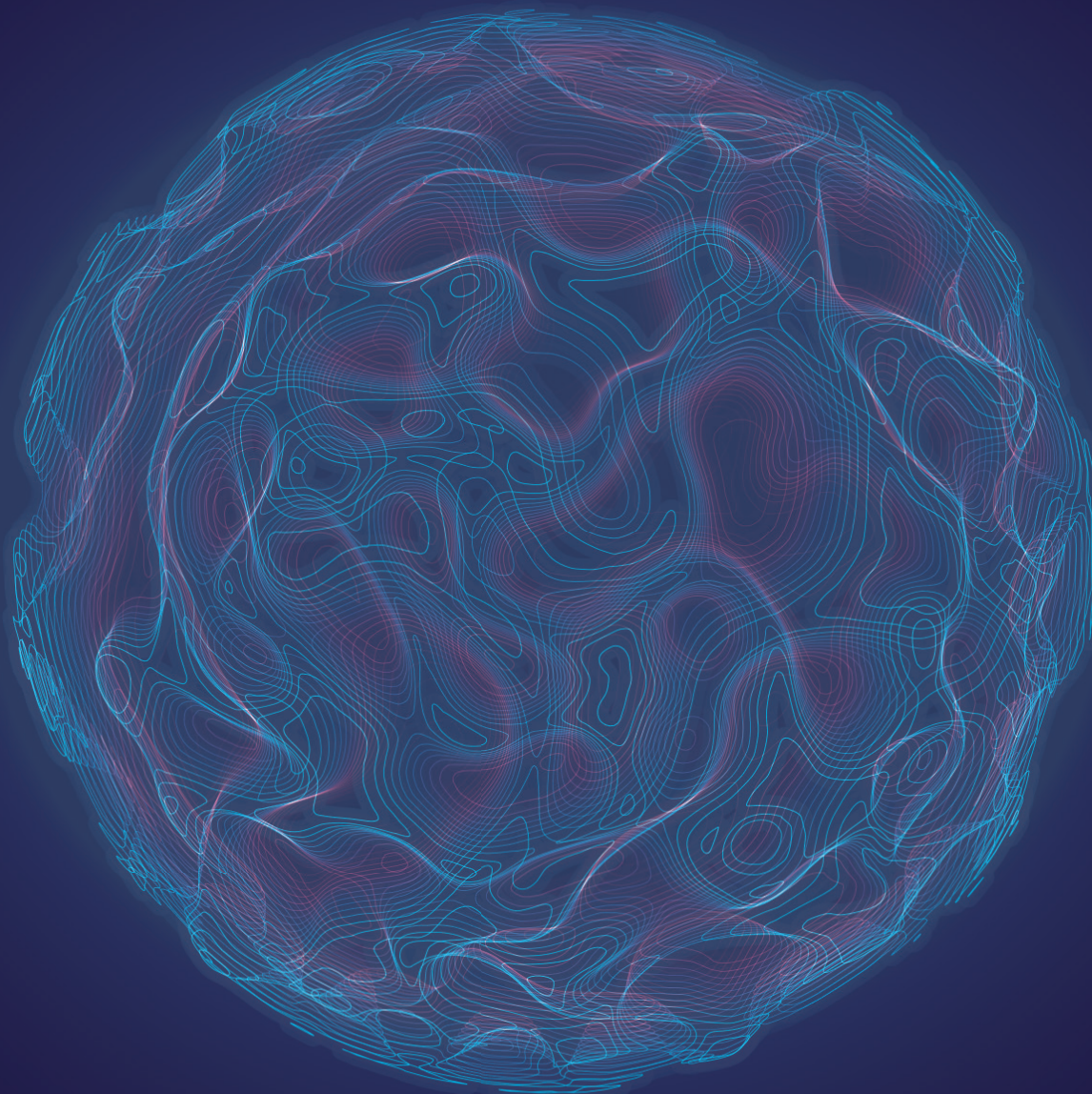
descifrando
POMPE

CASOS CLÍNICOS EN LA
ENFERMEDAD DE POMPE

Nº 1 - 2023

Astenia crónica en paciente de 66 años

José Antonio Pérez de León Serrano



sanofi

CASO 03

Astenia crónica en paciente de 66 años

José Antonio Pérez de León Serrano

Enfermedades Autoinmunes y Minoritarias.
Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
Servicio Andaluz de Salud.

Resumen

Describimos el caso de un paciente de 66 años con astenia crónica incapacitante. Tiene antecedentes de apnea obstructiva del sueño, hipertransaminasemia (aspartato-aminotransferasa [AST], alanina-aminotransferasa [ALT]) y discopatía cervicolumbar pendiente de valoración quirúrgica. En pruebas complementarias, destaca una elevación de creatina-fosfoquinasa (CPK) e insuficiencia respiratoria restrictiva en pruebas funcionales respiratorias.

Tras el diagnóstico diferencial de posibles causas etiológicas que justificasen una rabdomiolisis, se piensa en posibles causas metabólicas y se solicita un estudio enzimático de alfa-glucosidasa ácida que resulta positivo. Se confirmó la sospecha con estudio molecular y se inició tratamiento enzimático sustitutivo con mejoría clínica y funcional del enfermo.

Palabras clave: alfa-glucosidasa ácida, rabdomiolisis, insuficiencia respiratoria.

Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 66 años en estudio en consultas de medicina interna por un cuadro de as-
tenia importante de años de evolución.

Entre sus antecedentes personales, destaca una into-
lerancia a tramadol, hipertransaminasemia por estea-
tosis hepática, artrodesis de C5-C6-C7 a la edad de
56 años por clínica de dolor e impotencia funcional
de cintura escapular (atribuida a discopatía cervical),
apnea obstructiva del sueño en tratamiento con venti-
lación mecánica no invasiva.

El enfermo refiere episodios de sudoración nocturna
y astenia de unos 5 años de evolución. Manifiesta que
no puede tirar de su cuerpo, le cuesta hacer ejercicio.
Añadido al cuadro anterior, presenta lumbalgia cróni-
ca, en seguimiento por traumatología (pendiente de
cirugía de posibles hernias discales), así como ten-
dencia a alteraciones anímicas.

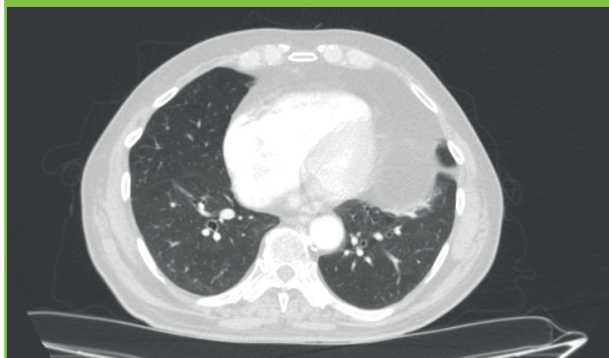
En la exploración física general, no presenta datos de
interés, salvo una discreta alteración en la marcha que
atribuye a la lumbalgia.

En una primera valoración analítica general básica, los
valores se mostraron dentro de la normalidad.

En el estudio de imagen, se evidencia un nódulo de
4,5 mm en el segmento pulmonar IV derecho de ca-
rácter inespecífico (Figura 1).

El seguimiento ambulatorio del mismo, con control ra-
diológico en seis meses, no objetiva cambios; y en las
pruebas complementarias no hubo hallazgos de inte-
rés (salvo una elevación discreta de transaminasas).

Figura 1. Tomografía axial computarizada de tórax.
Nódulo pulmonar de 4,5 mm.

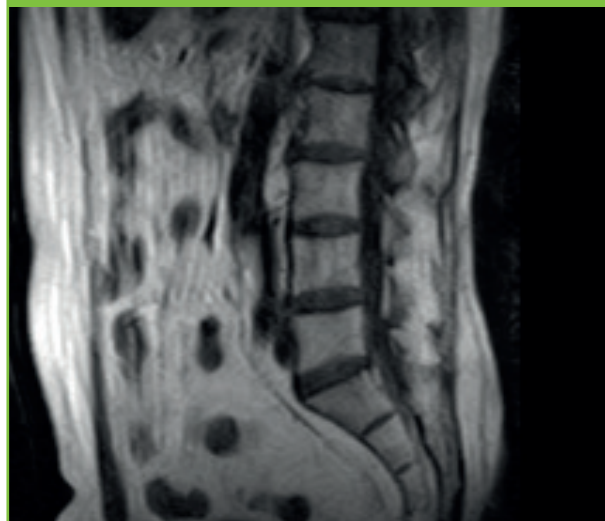


Resumen de pruebas complementarias:

- **Hemograma:** normal las tres series.
- **Bioquímica:** ALT 41 U/L (<40), AST 47 U/L (<37). Inmunoglobulinas, hierro, ferritina, función tiroidea, orina, marcadores tumorales (CEA, alfafetoproteína, antígeno del cáncer 125 [Ca-125], Ca 15.3, Ca 19.9, antígeno específico prostático, beta-2 microglobulina), anticuerpos antinucleares, alfa-1 antitripsina, proteinograma y antígeno leucocitario humano B27, son rigurosamente normales.
- **Ecocardiografía:** hipertrofia del ventrículo izquierdo moderada. Ligera dilatación de la raíz aórtica. Insuficiencia mitral ligera. Función sistólica biventricular conservada.
- **Resonancia de columna lumbosacra:** espón-
di-
lo-discoartropatía degenerativa. Protrusión discal
L4-L5 con reducción leve-moderada de la amplitud
del canal raquídeo. Protrusiones discales sin com-
promiso neurológico L1-L2, L2-L3 y L5-S1. Síndrome
facetario. Rectificación de la lordosis fisiológica de la
columna vertebral, probablemente relacionada con
contractura de la musculatura paraespinal (Figura 2).

Se plantea el seguimiento en consultas de neumolo-
gía por apnea obstructiva del sueño grave, traumato-
logía y la unidad del dolor de anestesiología.

Figura 2. Resonancia magnética nuclear de colum-
na lumbosacra. Rectificación de lordosis lumbar.



No obstante, el enfermo presenta mal estado general, con importante astenia y dificultad respiratoria tras realizar un mínimo ejercicio, situación que condiciona un importante deterioro de su calidad de vida.

Ante esta situación, se replantea de nuevo el caso clínico.

Entre sus antecedentes familiares: tiene dos hermanas sanas (de 74 y 64 años) y dos hermanos sanos (de 70 y 63 años). El padre falleció a los 92 años. La madre falleció a los 82 años con enfermedad de Alzheimer; no consanguíneos. Tiene una hija y tres hijos sanos, cinco nietas y dos nietos sanos.

En la exploración dirigida, con constantes conservadas, tiene actitud escoliótica. Se incorpora desde la posición de sedestación con normalidad. No muestra dificultad para ponerse de puntillas y de talón. Fuerza y tono muscular conservado. Reflejos osteotendinosos conservados. Sensibilidad conservada. Claudicación de la marcha.

En el resto de la exploración general, no hubo hallazgos de interés.

Se solicita una nueva batería de análisis, destacando (Tabla 1):

Tabla 1. Resumen pruebas analíticas.				
	Jul-15	Sept-16	Oct-16	Nov-16
AST	47	31		32
ALT	41	40		33
GGT	18	18		19
F. alcalina	181	181		
LDH		599	310	272
CPK		400	312	319

Valores normales: AST <37 U/L; ALT <40 U/L; GGT 11-49 U/L; LDH 230-460 U/L; CPK 10-95 U/L.

ALT: alanina-aminotransferasa; **AST:** aspartato-aminotransferasa; **CPK:** creatina-fosfocinasa; **F:** fosfatasa; **GGT:** gamma-glutamilttransferasa; **LDH:** lactato-deshidrogenasa.

- **Septiembre de 2016:** lactato-deshidrogenasa (LDH) 599 U/L (230-460), CPK 400 U/L (10-195); el resto es normal (incluyendo transaminasas, gammaglutamil transpeptidasa, bilirrubina, marcadores tumorales, autoinmunidad ampliada, factor reumatoide y anticuerpos antipéptido citrulinado, proteinograma, hormona paratiroidea, remodelado óseo y aldolasa). Velocidad de sedimentación globular: 26.

- **Octubre de 2016:** CPK 300 U/L y LDH 310 U/L.

- **Noviembre de 2016:** CPK 319 U/L. El resto de los análisis son normales.

Llama la atención una hiperCKemia mantenida con la clínica de astenia, ampliándose el estudio:

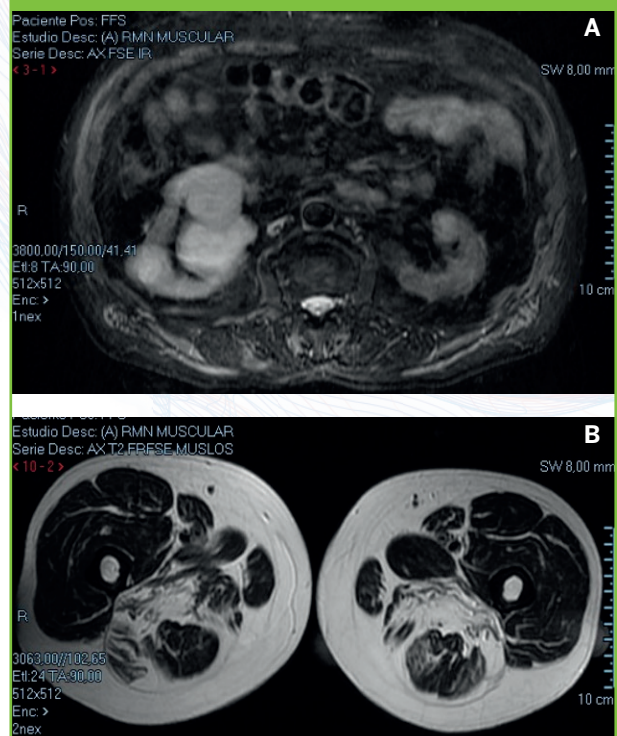
- **Estudio neurofisiológico:** leve afectación axonal y desmielinizante, de curso crónico, de raíz anterior de L5 en ambos miembros inferiores. Alteraciones miopáticas bilaterales, en la musculatura paravertebral lumbosacra. No se registran signos de denervación activa. No se evidencian neuropatías periféricas sensitivas o motoras.

- **Resonancia magnética nuclear muscular:** infiltración grasa de la musculatura paravertebral, observando edema e infiltración grasa en el compartimento posterior de los muslos, y en el caso de las piernas, afectación fundamentalmente del sóleo derecho, alternando edema e infiltración (Figuras 3A y 3B).

Para el diagnóstico diferencial, se toma como signo/síntoma guía la astenia/rabdomiolisis (Tabla 2).

En relación con la presentación y la evolución clínica, se descartan causas inflamatorias (los estudios de au-

Figura 3A y 3B. Resonancia magnética nuclear. A) Imagen de la musculatura paravertebral. B) Imagen de ambos muslos.



toinmunidad repetidos son negativos y tampoco cumple criterios clínicos definidos). No hay antecedentes epidemiológicos ni clínicos que sugieran un proceso infeccioso. No presenta alteraciones fenotípicas sugerentes de distrofinopatías. Tampoco se describe una actividad física excesiva, trauma ni alteraciones electrolíticas. De igual forma, se descartan causas yatrógenas, el enfermo no realiza tratamiento con ningún fármaco que provoque rhabdomiolisis.

Del resto de las causas que se describen en la [Tabla 2](#), no hay endocrinopatías, no presenta fiebre ni se relaciona con la ingesta de neurolépticos que condicionen un síndrome neuroléptico maligno; los anticuerpos antirreceptores de acetilcolina son normales, al igual que tampoco se evidencia un patrón de denervación en el estudio neurofisiológico (situación que descartaría la miastenia)^{1,2}.

Por tanto, nos quedarían las miopatías metabólicas como posibles ([Tabla 3](#))^{3,4}.

Considerando la hiperCKemia junto con una afectación miopática de predominio proximal, nos plan-

teamos: un trastorno de la betaoxidación de los ácidos grasos, glucogenosis musculares, miopatías mitocondriales y alteración del metabolismo de las purinas.

Se realizó una biopsia muscular con resultado de cambios mínimos. No se observan fibras rotas rojas, necrosis celular ni signos inflamatorios. En el estudio de inmunofluorescencia, no se evidencia depósito de inmunoglobulinas, complemento o fibrinógeno.

En base a todos los datos recogidos, se sospecha glucogenosis muscular. En el contexto clínico, la primera sospecha es que se trate de deficiencia de alfa-glucosidasa ácida lisosomal. Se realizó un estudio enzimático en muestra seca ([Tabla 4](#)) y en muestra líquida ([Tabla 5](#)).

Queda confirmado el diagnóstico de enfermedad de Pompe. Glucogenosis tipo II ([Tabla 3](#)). Se amplió el estudio molecular del gen GAA. El enfermo es portador en homocigosis de la mutación c.-32-13 T>G (IVS1-13 T>G).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la rhabdomiolisis.

Lesiones musculares traumáticas	
Lesiones musculares eléctricas	Cardioversión
Necrosis isquémicas	Trombosis Embolismos Pinzamiento vascular
Procesos infecciosos	Víricos Bacterianos
Enfermedades autoinmunes	Polimiositis Dermatomiositis Esclerodermia Lupus Artritis reumatoide Vasculitis necrosante sistémica
Trastornos endocrinos	Ketoacidosis Hipotiroidismo Hiperaldosteronismo
Drogas/iatrogenias	Estatinas Cocaína Amfetaminas y derivados Metales pesados Anfotericinas Antipalúdicos Otras medicaciones
Esfuerzo muscular extremo	Delirium tremens Epilepsia
Miopatías metabólicas	
Desequilibrio electrolítico	Hipernatremia Hipofosfatemia Hipopotasemia Hipokalemia

Adaptado de: Bagley WH *et al.*¹ y Toledo Rojas R *et al.*².

Tabla 3. Miopatías metabólicas.

Grupo	Tipo	Enzima afectada
Trastornos del metabolismo de las purinas	Deficiencia deaminasa de mioadenilato	Deaminasa de mioadenilato
Trastornos del metabolismo del glucógeno	Glucogenosis Tipo II (Pompe) Glucogenosis Tipo III (Cori-Forbes) Glucogenosis Tipo IV (Andersen) Glucogenosis Tipo V (McArdle) Glucogenosis Tipo VII (Tauri) Glucogenosis Tipo VIII Glucogenosis Tipo IX Glucogenosis Tipo X Glucogenosis Tipo XI	Maltasa ácida Fosforilasa Glucogeno sintasa Miofosforilasa Fosfofructoquinasa Fosforilasa β quinasa Fosfoglicerato quinasa Fosfoglicerato mutasa Lactato deshidrogenasa
Miopatías mitocondriales	MERFF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios que simulan ictus)	Proteínas de la fosforilación oxidativa Complejo 1 cadena respiratoria
Trastornos del metabolismo lipídico	Deficiencia de carnitina Deficiencia de la carnitina palmitoiltransferasa Deficiencia de la acil-CoA deshidrogenasa	Carnitina Carnitina palmitoiltransferasa II

Adaptado de: Walsh R.³ y Wortmann RL⁴.

Tabla 4. Estudio enzimático de cribaje.

	Resultado	Rango referencia
α-glucosidasa con inhibición (AαGIM)	0,27	(0,75-5,0 μmol/L/h)
Cociente NaG/AαGIM	38,9	(≤15,0)
% de inhibición de AαG	85,5%	(≤80%)

COMENTARIO: Ante los resultados obtenidos ruego envíen una muestra líquida para repetir la determinación en DBS, y en su caso, confirmar en linfocitos. (Tubo EDTA 10cc **Refrigerado**).

AαG: actividad α-glucosidasa ácida total; **AαGIM:** actividad α-glucosidasa inhibida por acarbosa; **DBS:** estudio enzimático en muestra seca (*dried blood spots*); **EDTA:** ácido etilendiaminotetraacético; **NaG:** actividad α-glucosidasa ácida neutra.

Tabla 5. Muestra líquida.

	Resultado	Rango referencia
α-glucosidasa con inhibición (AαGIM)	0,17	(0,75-5,0 μmol/L/h)
Cociente NaG/AαGIM	45,7	(≤15,0)
% de inhibición de AαG	91,1%	(≤80%)
α-glucosidasa ácida total en linfocitos	0,01	(0,15-1,0 nmol/min/mg prot)

COMENTARIO: Valores de α-glucosidasa ácida total linfocitaria compatibles con la enfermedad de Pompe. **Se recomienda Estudio Molecular.**

AαG: actividad α-glucosidasa ácida total; **AαGIM:** Actividad α-glucosidasa inhibida por acarbosa; **DBS:** estudio enzimático en muestra seca (*dried blood spots*); **EDTA:** ácido etilendiaminotetraacético; **NaG:** Actividad α-glucosidasa ácida neutra.

Tratamiento

Con el diagnóstico definitivo, el enfermo reunía las condiciones del protocolo andaluz vigente en 2017 (actualizados en 2021) para iniciar la terapia enzimática sustitutiva (TES)^{5,6}:

- Capacidad de caminar más de 40 metros en la prueba de la marcha de los 6 minutos (TM6M).
- Tener un porcentaje de capacidad vital forzada (CVF) entre el 30-80% prevista con el paciente en sedestación y caída de la CVF del 10% o superior, cuando el enfermo pasa de la sedestación a supino.

Espirometría forzada: patrón ventilatorio restrictivo leve que empeora en decúbito:

- **Sedestación:** volumen espiratorio forzado medido en un segundo (FEV1) 2.220 cc (76,8%), CVF 2.970 cc (79,4%), FEV1/CVF 74,7.
- **Decúbito:** FEV1: 470 cc (50,8%), CVF 1.470 cc (39,3%), FEV1/CVF 100.

Se inicia la TSE con alglucosidasa (Myozyme®) 20 mg/kg cada dos semanas y se ofrece consejo nutricional.

Evolución

Durante el primer año de TSE, tiene muy buena tolerancia, sin presentar efectos adversos, así como una espectacular mejoría clínica, funcional y emocional. Camina en posición erguida, tiene menos dolor en la región dorsolumbar, mejora la TM6M y se estabilizan los parámetros espirométricos.

Actualmente lleva 6 años de TSE con buena evolución, sin presentar ningún efecto adverso relacionado con el mismo.

Discusión

La enfermedad de Pompe (OMIM 232300, ORPHA 365) es una enfermedad metabólica rara lisosomal por deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida lisosomal, con patrón de herencia autosómico recesivo. Se caracteriza por el acúmulo de glucógeno, principalmente en el tejido muscular esquelético y en la musculatura respiratoria. Los dos subtipos clínicos más frecuentes de enfermedad de Pompe son la forma infantil y la denominada forma de inicio tardío⁷.

Se considera enfermedad de Pompe de inicio tardío en aquellos individuos mayores de un año al inicio de los síntomas.

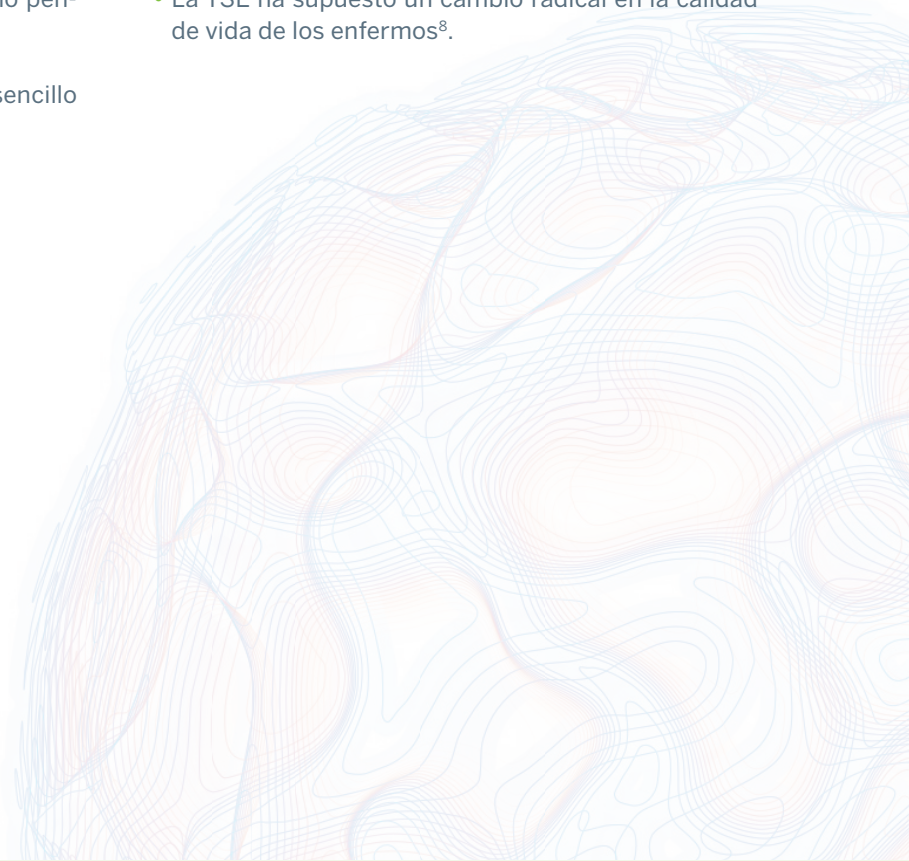
La incidencia de la forma infantil se calcula alrededor de 1:130.000, mientras que la incidencia de la forma de inicio tardío es de 1:60.000⁷.

El caso descrito a la edad de 66 años y la clínica sugerente de otras causas etiológicas ha supuesto un retraso en el diagnóstico definitivo, situación que podría justificar una evolución fatal de su enfermedad de base, con importantes problemas de movilidad, dependencia de respiradores por insuficiencia respiratoria progresiva y, qué duda cabe, una manifiesta merma de su calidad de vida.

La sospecha clínica con posterior confirmación diagnóstica e inicio de TSE ha supuesto una importante mejoría en la calidad de vida del enfermo, con estabilización del deterioro físico y funcional que presentaba.

Puntos clave

- Ninguna enfermedad rara se diagnostica si no pensamos en ella.
- Ante la sospecha, el cribaje es fácil, rápido y sencillo (gota seca).
- La TSE ha supuesto un cambio radical en la calidad de vida de los enfermos⁸.



Bibliografía

1. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med.* 2007;2:210-8.
2. Toledo Rojas R, López Jiménez V, Martín Reyes G, Torres Rueda A, Frutos Sanz MA. Rhabdomyolysis due to muscle enzyme deficiencies. *Nefrologia.* 2009;29(1):77-80.
3. Walsh R. Metabolic myopathies. *CONTINUUM Lifelong Learn. Neurol.* 2006;12:76-120.
4. Wortmann RL. Metabolic and mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11:462-7.
5. Criterios y recomendaciones de uso de alglucosidasa alfa en la enfermedad de Pompe de comienzo tardío en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud; 2017.
6. Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforet P, Angelini C, Lachmann RH, et al. European consensus for starting and stopping replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10- year experience. *Eur J Neurol.* 2017;24(6):3-17.
7. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol.* 2012;54(8):497-507.
8. Grau Junyent JM, Milisenda JC. Enfermedad de Pompe. En: Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Fundación Española de Medicina Interna (FEMI), ed. *Enfermedades Minoritarias del Adulto.* 2ª ed. S&H Medical Science Service; 2021. p.190-5.

Astenia crónica en paciente de 66 años

