

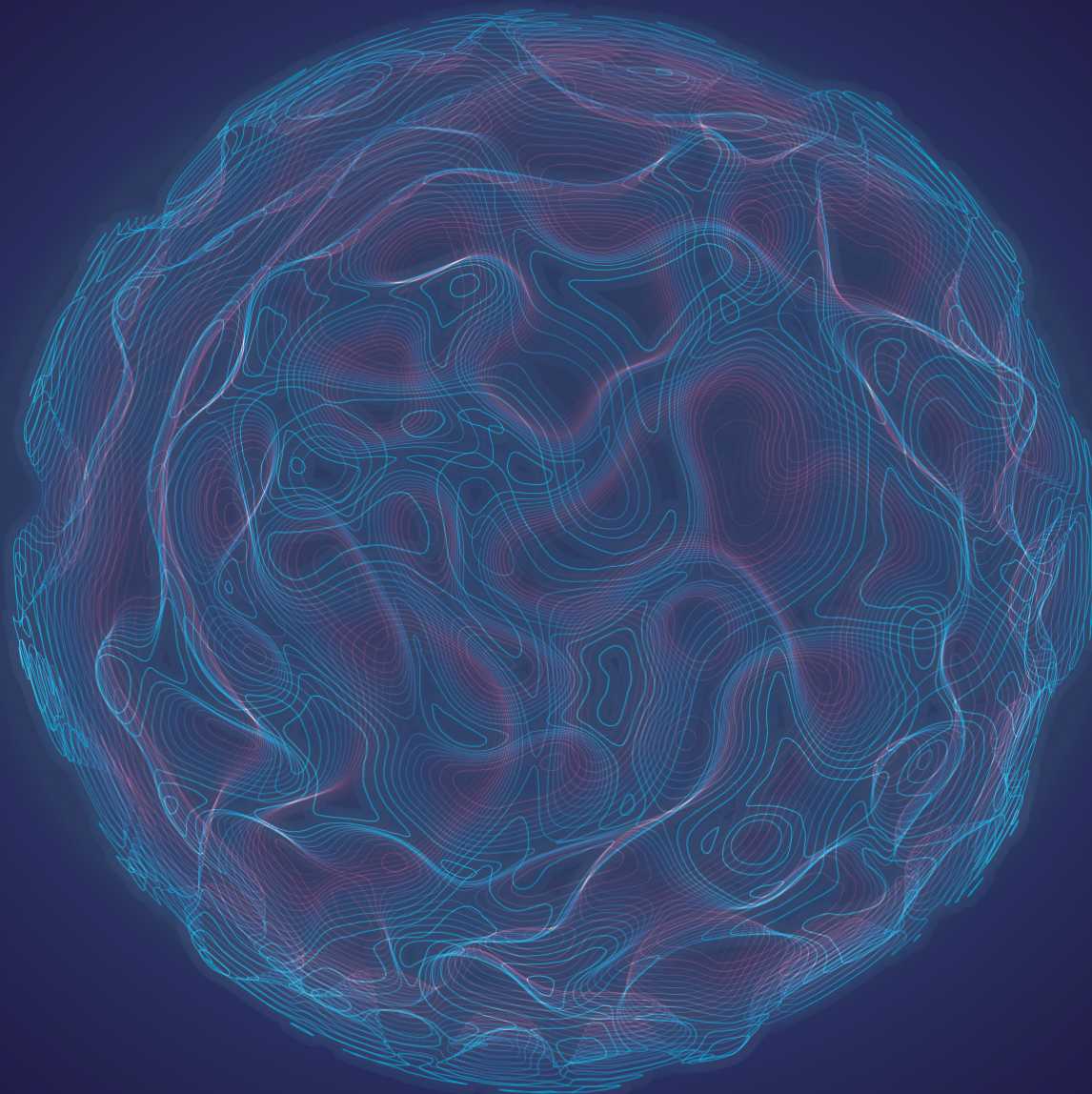
descifrando
POMPE

CASOS CLÍNICOS EN LA
ENFERMEDAD DE POMPE

Nº 1 - 2023

**Insuficiencia respiratoria aguda en tiempos de COVID-19
como debut de la enfermedad de Pompe del adulto**

Guillermina García Martín, Macarena Arroyo Varela, Virginia
Reyes Garrido, Asunción Maestre Martínez



sanofi

CASO 01

Insuficiencia respiratoria aguda en tiempos de COVID-19 como debut de la enfermedad de Pompe del adulto

Guillermina García Martín¹, Macarena Arroyo Varela², Virginia Reyes Garrido¹, Asunción Maestre Martínez¹

¹Unidad de Patología Neuromuscular. Servicio de Neurología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

²Servicio de Neumología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Resumen

Presentamos el caso de un paciente con enfermedad de Pompe del adulto, que debutó con insuficiencia respiratoria aguda y requirió el ingreso, con somnolencia diurna excesiva, siendo la ortopnea y la demostración de la debilidad del diafragma, mediante espirometría, en decúbito supino y sentado, las claves para llegar al diagnóstico. En la anamnesis dirigida, se encontraron otros datos sugestivos de un cuadro más insidioso que había pasado desapercibido, y en la exploración, debilidad de la musculatura axial fundamentalmente.

El tratamiento con alglucosidasa alfa junto con el sistema de bipresión positiva en la vía aérea (BIPAP, *bilevel positive airway pressure*) han permitido que vuelva a tener calidad de vida y que el paciente pueda dormir acostado. En conclusión, ante un adulto con insuficiencia respiratoria aguda de origen no aclarado, habrá que buscar activamente datos sugestivos de debilidad muscular axial que orienten el cuadro clínico a esta enfermedad rara.

Palabras clave: insuficiencia respiratoria aguda, musculatura axial, debilidad diafrágica, espirometría, alglucosidasa alfa.

Caso clínico

Un paciente es remitido a la consulta de neurología tras su hospitalización, a cargo del servicio de neumología, por un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda en tiempos de enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19).

Se trata de un paciente varón de 41 años de edad, trabajador de la construcción de profesión. En ese momento, era fumador de un paquete de cigarrillos al día y bebedor de 3 L de cerveza al día. Como antecedente, destacaba que había tenido neumotórax en tres ocasiones en su vida. No tomaba ningún tratamiento.

En junio de 2020, con 40 años, precisó un ingreso urgente, a cargo del servicio de neumología, tras acudir a urgencias por un cuadro de dificultad respiratoria aguda, asociado a somnolencia diurna progresiva, que se había intensificado en la última semana, asociando hinchazón en las piernas y molestias pleuríticas. No tenía problemas deglutorios ni al hablar. Presentaba ortopnea, requiriendo dos almohadas para dormir.

En la exploración, destacaba: febrícula de 37,3 °C, saturación de oxígeno del 85%, tensión arterial de 198/105, 146 latidos por minuto y tendencia al sueño. Tenía un aceptable estado general. En la auscultación, destacaba una hipofonosis generalizada, más marcada en la base derecha. Presentaba edemas con fovea hasta los maléolos.

En urgencias, le hicieron una analítica general, en la que destacaban 15.490 leucocitos/mm³, con dímero D normal; fosfatasa alcalina: 105 unidades por litro (U/L); ferritina: 61 nanogramos/mililitro (ng/mL); proteína C-reactiva: 23,3 miligramos/decilitro (mg/dL); porción N-terminal del péptido natriurético tipo B: 61 picogramos/mililitro (pg/mL); lactato deshidrogenasa: 283 unidades por mililitro (U/mL); reacción en cadena de la polimerasa de la enfermedad asociada al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo que resultó negativa; gasometría venosa con pH: 7,26 milímetros de mercurio (mmHg); presión parcial de dióxido de carbono: 74 mmHg; y bicarbonato: 34 mmHg.

En la radiografía de tórax, se aprecia un dudoso infiltrado en el lóbulo medio derecho, con un mínimo pinzamiento del seno costofrénico, con atelectasias subsegmentarias basales izquierdas, que se informó compatible con infección por COVID-19, sin poder descartar un origen bacteriano (Figura 1).

Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso.



Con todo ello, fue ingresado para recibir tratamiento en neumología. Preciso ventilación mecánica no invasiva con sistema BIPAP, con mejoría lenta, llegando a tolerar el decúbito y consiguiendo saturaciones de oxígeno del 92%. Además, recibió tratamiento con furosemida, ceftriaxona y tratamiento sustitutivo con nicotina.

Se completó el estudio con tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, que resultó normal, y angio-TAC, que descartó un tromboembolismo pulmonar y parálisis frénica. La espirometría mostró un déficit ventilatorio mixto de predominio restrictivo, con volumen espiratorio forzado medido en un segundo (FEV1) del 72%, capacidad vital forzada (FVC) del 37% (2.080 centímetros cúbicos [cc]), y una espirometría en decúbito con caída mayor del 25%, lo que indicaba disfunción muscular diafragmática (FVC: 25%-1.410 cc; FEV1: 72%); con una presión de inspiración máxima de -67 cm de H₂O, por debajo de valores normales, y presión de espiración máxima de 108 cm H₂O, dentro de la normalidad.

Dados los hallazgos, se hizo un interrogatorio dirigido al paciente, que confirmó que, durante el último año, había notado que tenía menos fuerza para desempeñar su trabajo, por lo que en ocasiones había tenido que solicitar ayuda para realizar algunos trabajos pesados, y realmente había notado dificultad respiratoria en los dos meses previos al ingreso, si bien se había agudizado en la última semana.

Ante la mejoría progresiva del paciente, se procedió al alta, con diagnóstico de insuficiencia ventilatoria mixta severa, de predominio restrictivo, en un contexto de probable enfermedad neuromuscular de base, y agravada por una infección respiratoria no condensante.

Cuando se valoró al paciente en la consulta de neurología, varios meses después, el paciente seguía precisando la BIPAP. Refería estar cansado casi continuamente, y no había vuelto a trabajar. Tenía dificultad para caminar grandes distancias, por disnea a mínimos esfuerzos y sensación de cansancio, sin dolor muscular. Relacionaba la insuficiencia respiratoria con el inicio del confinamiento, y por tanto, antes de haber presentado la infección respiratoria. Había tenido que dejar de dormir acostado por insuficiencia respiratoria, y dormía en el sillón. Cuando empezó con estos síntomas, pensó que tenía ansiedad por el confinamiento, y que esto era lo que le provocaba dificultad para dormir y para respirar.

De nuevo, en un interrogatorio dirigido, reconoció que desde cinco años antes tenía ya cierta dificultad para coger grandes pesos y para incorporarse tras agacharse, aunque era algo sutil.

Es el primer hijo de un matrimonio no consanguíneo, sus padres viven, y están sanos. Su madre usa inhaladores y su padre padeció alguna cardiopatía. Una hermana usa silla de ruedas por obesidad mórbida. Tiene otros dos hermanos sanos, cada uno con varios hijos sanos. El paciente tiene también una hija sana, y un nieto de 5 meses sano, aunque había tenido previamente un aborto.

En la exploración física, en ese momento, estaba alerta, con lenguaje normal, sin alteración en los pares craneales. Presentaba disnea durante el discurso, y utilizaba la musculatura accesoria respiratoria. Mostraba un balance muscular normal en la cara y el cuello, debilidad de cinturas, con deltoides D 4+/5 e I 4++/5, escápula alada incipiente, psoas ilíacos y flexores de cadera bilaterales 4++/5, con musculatura distal de extremidades con fuerza normal, pero hipotrofia para el volumen corporal del paciente, abdomen

Figura 2. Hipotrofia de miembros inferiores.



globuloso con debilidad de recto abdominal y oblicuos, y escoliosis con hiperlordosis lumbar por debilidad de la musculatura lumbar (Figuras 2 y 3). Los reflejos de estiramiento muscular estaban hipoactivos de manera generalizada. El paciente era incapaz de mantenerse en decúbito supino por ortopnea severa. Precisaba ayuda para levantarse en la maniobra de Gowers.

Aportaba del ingreso un electromiograma que mostraba rasgos miopáticos en músculos proximales de miembros inferiores, con muy discreta actividad espontánea, y también se informaba de una discreta caída de la velocidad de conducción en las conducciones nerviosas sensitivas de miembros inferiores, sin poder descartar que estuvieran en el contexto de una polineuropatía sensitiva leve asimétrica con rasgos desmielinizantes (Tabla 1).

Tenía una analítica con enzima creatina-cinasa en 392.

Figura 3. Debilidad de la musculatura axial anterior y posterior.



Tabla 1. Electroneurograma.

Nerve Conduction Studies

Anti Sensory Summary Table

Site	NR	Peak (ms)	Norm Peak (ms)	P-T Amp (µV)	Norm P-T Amp	Site1	Site2	Delta-P (ms)	Dist (cm)	Vel (m/s)	Norm Vel (m/s)
Right Median Anti Sensory (2nd Digit)											
Wrist		4.3	<3.6	32.9	>10	Wrist	2nd Digit	4.3	14.0	33	>39

Right Radial Anti Sensory (Base 1st Digit)

Wrist		3.3	<3.1	25.0		Wrist	Base 1st Digit	3.3	0.0		
-------	--	-----	------	------	--	-------	----------------	-----	-----	--	--

Right Sup Peron Anti Sensory (Ant Lat Mall)

14 cm		Ausente	<4.4	>5.0		14 cm	Ant Lat Mall	5.6	14.0		>32
-------	--	---------	------	------	--	-------	--------------	-----	------	--	-----

Right Sural Anti Sensory (Lat Mall)

Calf		4.7	<4.0	15.7	>5.0	Calf	Lat Mall	4.7	15.0	32	>35
------	--	-----	------	------	------	------	----------	-----	------	----	-----

Right Ulnar Anti Sensory (5th Digit)

Wrist		3.4	<3.7	13.8	>15.0	Wrist	5th Digit	3.4	12.0	35	>38
-------	--	-----	------	------	-------	-------	-----------	-----	------	----	-----

Motor Summary Table

Site	NR	Onset (ms)	Norm Onset (ms)	P-T Amp (mV)	Norm P-T Amp	Site1	Site2	Delta-0 (ms)	Dist (cm)	Vel (m/s)	Norm Vel (m/s)
Right Median Motor (Abd Poll Brev)											
Wrist		4.1	<4.2	11.7	>5	Elbow	Wrist	5.6	25.0	45	>50
Elbow		9.7		9.4		Axilla	Elbow	3.5	20.0	57	
Axilla		13.2		13.7							
Right Peroneal Motor (Ext Dig Brev)											
Ankle		6.3	<6.1	8.9	>2.5	B Fib	Ankle	8.6	36.0	42	>38
B Fib		14.9		6.8		Poplt	B Fib	0.3	11.0		>40
Poplt		15.2		6.9							
Right Tibial Motor (Abd Hall Brev)											
Ankle		4.6	<6.1	16.1	>3.0	Knee	Ankle	10.8	40.0	37	>35
Knee		15.4		12.0							
Right Ulnar Motor (Abd Dig Minimi)											
Wrist		3.4	<4.2	17.2	>3	B Elbow	Wrist	4.3	22.0	51	>53
B Elbow		7.7		17.5		A Elbow	B Elbow	1.3	10.0	77	>53
A Elbow		9.0		17.9		Axilla	A Elbow	2.6	14.0	54	
Axilla		11.6		16.9							

Ante el cuadro clínico, sospechamos que se trataba de una enfermedad de Pompe del adulto, por lo que se solicitó gota seca, que mostró un cociente alfa-glucosidasa neutra/alfa-glucosidasa con inhibición 30 (normal <15), con un porcentaje de inhibición del 92% (normal <89%), lo que orientó el estudio genético, que mostró dos variantes de tipo SNP heterocigotas en el gen *GAA* (*NM_001079804.1*): una variante heterocigota en la posición r17:78078341, que produce un cambio c.-32-13T>G, descrita en las bases de datos como patológicas; y una variante heterocigota en la posición chr17:78081665, que produce un cambio c.925G>A; p.Gly309Arg, descrita también en las bases de datos como patológica.

Concluimos que presenta una enfermedad de Pompe de inicio en el adulto, dado que el gen *GAA* está asociado con carácter hereditario recesivo a la enferme-

dad de Pompe. Posteriormente se hizo el estudio de segregación, confirmando que cada progenitor era portador de una de las dos variantes patológicas que tiene el paciente. El resto de familiares no han querido hacerse el estudio.

Tras el diagnóstico, el paciente comenzó tratamiento con alglucosidasa alfa a dosis de 20 mg/kg de peso corporal administrado por vía intravenosa cada dos semanas.

Desde la segunda infusión, el paciente reconoce una mejoría clínica, que continuó y se ha podido verificar en exploración física en consulta. A los 20 meses del inicio del tratamiento, el paciente refiere encontrarse mejor, es capaz de dormir en decúbito lateral, o incluso en supino, con ayuda de la BIPAP, sin ella tolera esta posición solo unos minutos; puede volver a trabajar en tareas puntuales, adaptado a sus posibilidades; coge peso sin cansarse; y camina distancias medias. Ocasionalmente ha faltado a las infusiones, dado que la mejoría experimentada le ha hecho creer que ha superado la enfermedad, por lo que continuamente requiere que se le concencie de su cronicidad.

En cuanto a la exploración, en este momento, presenta un balance muscular normal en las extremidades, quizás una mínima asimetría en los flexores de la cadera (derechos a 4++/5), pero que no le impide tener un signo de Gowers negativo; sí persiste el abdomen globuloso, con hiperlordosis lumbar y escápulas aladas; es capaz de voltearse solo en la cama sin ayuda de los brazos.

No podemos presentar datos de espirometría ni test de los 6 minutos, porque el paciente es muy inconstante en sus revisiones y no acude a las visitas regladas, únicamente se le puede valorar en el hospital de día. La gaseometría última muestra un pH de 7,37 mmHg, presión de dióxido de carbono de 51,3 mmHg y bicarbonato de 28,7 mmHg, parámetros normales, con el dióxido de carbono en el límite alto de la normalidad.

Discusión

Presentamos un caso de debut tardío de enfermedad de Pompe que puede ser interesante por la dificultad del diagnóstico y por la respuesta al tratamiento.

Fue de difícil diagnóstico, al inicio, por el debut aparentemente limitado a la musculatura respiratoria, si bien,

una vez dirigido el interrogatorio, verificamos, como en muchos otros casos, que ya presentaba cierta debilidad en otros músculos y cansancio desde varios años antes, en probable relación con lo que se tiende a llamar "fase presintomática"¹. Además, la pandemia de COVID-19 hizo sospechar que se trataba de una infec-

ción por COVID-19 complicada, como le ocurrió a tantas otras personas de su edad sin patologías previas, lo que pudo retrasar la correcta orientación del cuadro.

Los hallazgos clínicos más relevantes, en este caso, que permiten orientar el diagnóstico de una manera precoz, son: la ortopnea, asociada a la hipersomnia diurna, con mejoría de la respiración al incorporarse², junto con la correcta exploración clínica, que demuestra la debilidad de la musculatura axial (abdomen globuloso, hiperlordosis y escoliosis¹). El grupo español de Pompe del adulto ya confirmó en 2012 la relevancia de la afectación de la musculatura del tronco para sospechar la enfermedad³, lo que después ha confirmado otro grupo italiano⁴.

Las pruebas básicas que apoyarán el diagnóstico de sospecha son: la espirometría, tanto en posición de sentado como en decúbito, que demuestra de manera inequívoca la debilidad del diafragma; así como la gascimetría, que confirma la hipercapnia como causa de la hipersomnia diurna^{1,2,5}.

Con los hallazgos clínicos y las pruebas básicas, se puede hacer un diagnóstico de presunción, que se podrá confirmar con el estudio de gota seca, y posteriormente con el estudio genético⁶. Obviamente, el

electromiograma apoya el diagnóstico de presunción, pese a las alteraciones en el electroneurograma, si bien también se han descrito casos con alteración polineuropática^{1,7}.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, resulta llamativa la mejoría en su calidad de vida, por recuperación casi completa de la fuerza en las extremidades, lo que le da independencia diaria, pero también en la musculatura axial, lo que le permite dormir en decúbito, aunque sea lateral, y le da control sobre su movilidad en la cama, lo que francamente ha mejorado la calidad de sus noches, a pesar de seguir necesitando la BIPAP.

A pesar de la mejoría en la funcionalidad de los pacientes, y por ende, en su calidad de vida, la persistencia de déficit en la función respiratoria es la norma en la mayoría de pacientes con Pompe en tratamiento con alglucosidasa alfa^{5,8,9}, lo que hace sospechar que el aprovechamiento enzimático en el músculo esquelético es subóptimo, por dificultad en la absorción de la enzima por las células musculares¹⁰. No obstante, el mantenimiento general en las mejores condiciones funcionales del paciente, durante el mayor tiempo posible, retrasará la progresión de la enfermedad y la necesidad de ventilación continua de los pacientes.

Bibliografía

1. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med.* 2019;7(13):284.
2. O'Callaghan C, Henderson R, Masel P, Tay G, Tsang B. Adult-onset Pompe's disease presenting with insidious hypercapnic respiratory failure. *Respirol Case Rep.* 2016;4(5):e00178.
3. Alejaldre A, Díaz-Manera J, Ravaglia S, Tibaldi EC, D'Amore F, Morís G, et al. A. Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease: study of thirty patients. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(Supl 2):S148-54.
4. Ravaglia S, Barbarito N, Malovini A, Cirio S, Pichiecchio A, De Filippi P, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD): May axial myopathy influence respiratory dysfunction? *Pulmonology.* 2021;27(6):566-8.
5. Shah NM, Sharma L, Ganeshamoorthy S, Kaltsakas G. Respiratory failure and sleep-disordered breathing in late-onset Pompe disease: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2020;12(Supl 2):S235-47.
6. Musumeci O, Toscano A. Diagnostic tools in late onset Pompe disease (LOPD). *Ann Transl Med.* 2019;7(13):286.
7. Lamartine S Monteiro M, Remiche G. Late-onset Pompe disease associated with polyneuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(12):968-72.
8. Dornelles AD, Junges APP, Pereira TV, Krug BC, Gonçalves CBT, Llerena JC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease. *J Clin Med.* 2021;10(21):4828.
9. Sarah B, Giovanna B, Emanuela K, Nadi N, José V, Alberto P. 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.
10. Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Ladha S, et al. Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. *Neurology.* 2022;99(5):e536-48.

Insuficiencia respiratoria aguda en tiempos de COVID-19 como debut de la enfermedad de Pompe del adulto

Anamnesis dirigida en consulta en Neurología (NRL), con inicio de sintomatología **hasta 5 años** antes, con dificultad para coger grandes pesos, e incorporarse tras agacharse (**fase presintomática**)

2020

Ingreso hospitalario

Leucocitosis y dudoso infiltrado en LMD/PCR SARS COV 2 negativa
TAC tórax/angioTAC normales
Espirometría. Déficit ventilatorio mixto con predominio restrictivo
 Espirometría en decúbito. Patrón de disfunción muscular diafragmática
Gasometría: pH: 7,26; dióxido de carbono: 74 mmHg; y bicarbonato: 34 mmHg

Diagnóstico al alta

Insuficiencia ventilatoria mixta severa de predominio restrictivo con probable enfermedad neuromuscular de base

Exploración

Uso de musculatura accesoria respiratoria
 Debilidad de cinturas, Hipotrofia
 Debilidad abdominal y lumbar
 Abdomen globuloso, hiperlordosis y cifosis

Electromiograma

Rasgos miopáticos en músculos proximales de miembros inferiores sin poder descartar polineuropatía sensitiva leve asimétrica con rasgos desmielinizantes

Diagnóstico

Estudio de gota seca. Cociente alfa-glucosidasa, neutra/alfa-glucosidasa con inhibición 30 (normal <15) con porcentaje de inhibición del 92% (normal <89%)
Estudio genético. Mostró dos variantes de tipo SNP heterocigotas en el gen GAA

Desde la segunda infusión, el paciente reconoce una mejoría clínica, que continuó

A los 20 meses del inicio del tratamiento, es capaz de dormir en decúbito lateral, o incluso en supino, con ayuda de la BIPAP, sin ella tolera esta posición solo unos minutos; puede volver a trabajar en tareas puntuales, adaptado a sus posibilidades; coge peso sin cansarse; y camina distancias medias

Urgencias

PACIENTE VARÓN DE 41 AÑOS DE EDAD
 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
 ORTOPNEA
 SOMNOLENCIA DIURNA
 EDEMAS

Consulta NRL

DISNEA A MÍNIMOS ESFUERZOS
 ASTENIA
 ORTOPNEA

Precisa BIPAP y no se ha reincorporado al trabajo

SOSPECHA DE ENFERMEDAD DE POMPE

Tratamiento

Alglucosidasa alfa a dosis de 20 mg/kg de peso corporal vía IV cada dos semanas

COVID19

