

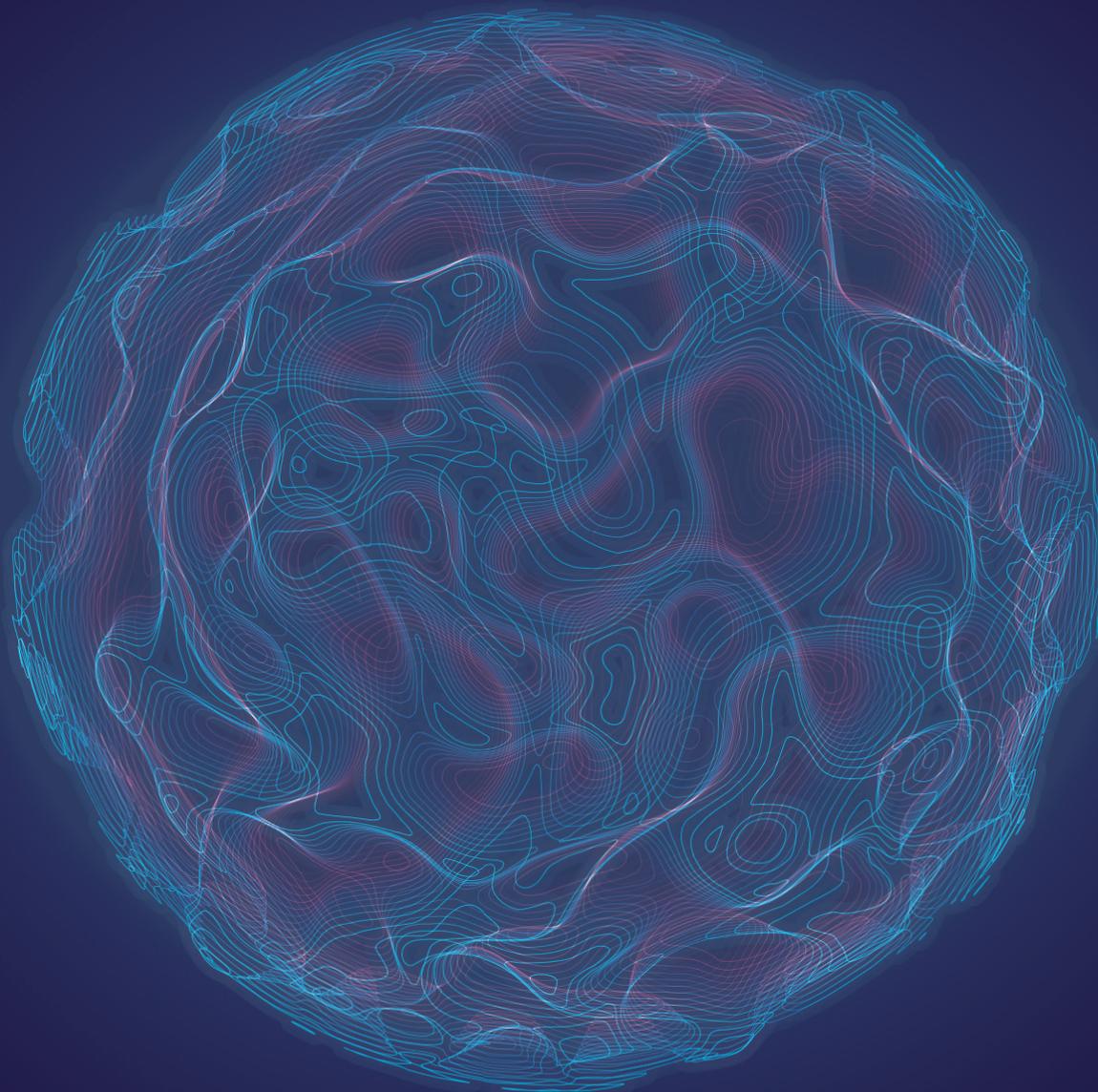
descifrando
POMPE

CASOS CLÍNICOS EN LA
ENFERMEDAD DE POMPE

Nº 1 - 2023

**Lactante asintomático con
miocardiopatía hipertrófica**

Javier de las Heras Montero



sanofi

CASO **02**

Lactante asintomático con miocardiopatía hipertrófica

Javier de las Heras Montero

Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (Centros, Servicios y Unidades de Referencia [CSUR], Metab-ERN [Redes Europeas de Referencia]), Hospital Universitario Cruces. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces-Bizkaia. Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

Resumen

La enfermedad de Pompe infantil (IOPD, *infantile onset Pompe disease*) clásica es una enfermedad de depósito lisosomal caracterizada por miocardiopatía hipertrófica severa y debilidad muscular. Sin tratamiento, la muerte ocurre dentro de los primeros dos años de vida. Aunque la terapia enzimática sustitutiva (ERT, *enzyme replacement therapy*) con alglucosidasa alfa ha mejorado la supervivencia, el resultado del tratamiento depende en gran medida de la edad de inicio.

Aquí, mostramos el proceso diagnóstico y la evolución inicial con resultados clínicos y bioquímicos satisfactorios en un paciente con IOPD tras inicio precoz de tratamiento a los 18 días de vida. La miocardiopatía hipertrófica se normalizó 12 semanas tras el inicio de la ERT, y el paciente presentó un desarrollo motor dentro de la normalidad, destacando la importancia del inicio del tratamiento en esta enfermedad progresiva antes de que se produzca un daño muscular irreversible.

Palabras clave: enfermedad de Pompe, miocardiopatía hipertrófica, hipotonía.

Caso clínico

Se trata de un recién nacido varón, primer hijo de padres no consanguíneos, que nació a las 41 semanas de edad gestacional, con un peso adecuado a la gestación (3,6 kg), tras un embarazo controlado sin incidencias. En su primer día de vida, ingresó en la unidad neonatal por un cuadro de dificultad respiratoria transitoria e hiperbilirrubinemia.

En la exploración física, se constató un soplo cardiaco sistólico I-II/VI, razón por la que se realizó una ecocardiografía, que mostró una miocardiopatía hipertrófica grave.

La exploración neurológica era normal, y el niño no presentaba macroglosia, hipotonía ni hepatomegalia.

En la analítica, el niño presentaba niveles elevados de creatina-cinasa (CK) y ligeramente elevados de alanina-aminotransferasa (ALT), (CK: 1146 U/L; ALT: 59 U/L), con niveles de aspartato-aminotransferasa (AST) dentro de la normalidad (AST: 115 U/L).

Ante la sospecha clínica de IOPD, se solicitó inmediatamente la actividad enzimática de alfa-glucosidasa ácida, tanto en cartón (DBS, *Dried Blood Spot*) como en linfocitos, que mostraron una actividad enzimática prácticamente nula.

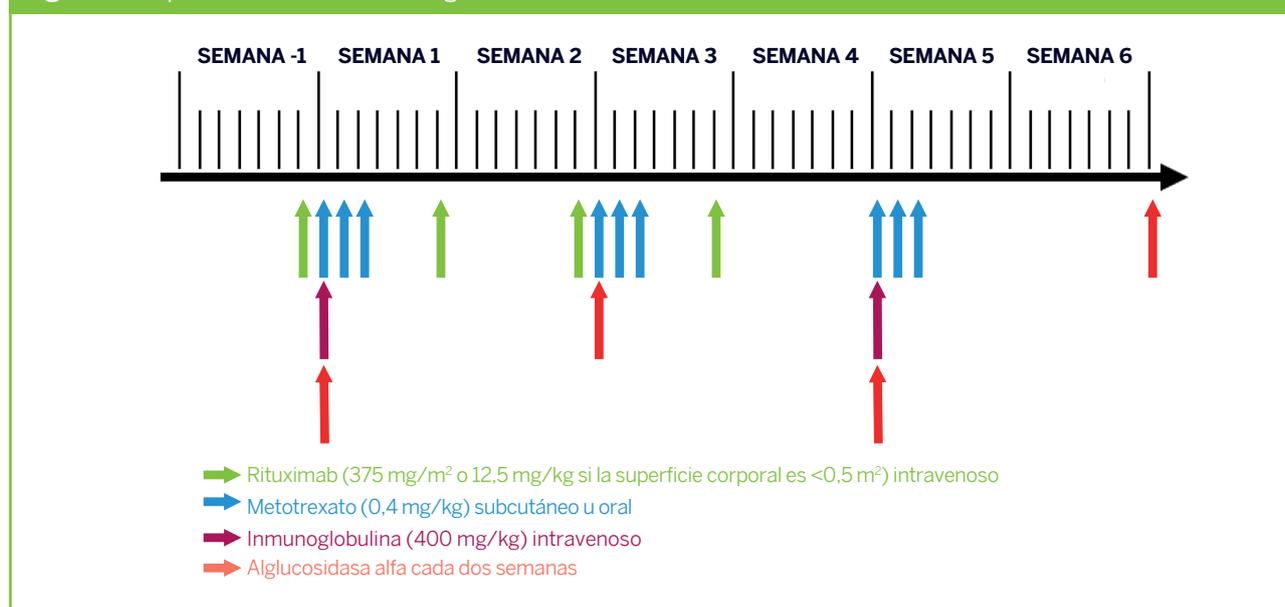
El análisis molecular por secuenciación de nueva generación confirmó el diagnóstico.

Tratamiento

El paciente recibió un régimen de tratamiento con inducción de tolerancia inmune (ITI) profiláctica y ERT con alglucosidasa alfa. El régimen ITI incluyó cuatro dosis semanales de rituximab (375 mg/m², por vía intravenosa), tres ciclos de metotrexato (0,4 mg/kg, tres dosis por ciclo con las tres primeras infusiones de ERT por vía subcutánea u oral) e inmunoglobulina (Ig

intravenosa mensual (400 mg/kg) por un periodo de seis meses, que se inició junto con la ERT, tal y como se describió recientemente por Desai *et al.*¹. En este protocolo, el rituximab se administra antes de la primera infusión de Ig, para evitar una posible reducción de la vida media de rituximab, debido a una infusión anterior de Ig (Figura 1).

Figura 1. Esquema de tratamiento seguido.



Importancia de la rapidez en el diagnóstico e inicio de tratamiento precoz

Es bien conocido que, en la IOPD, uno de los factores importantes que condicionan la supervivencia y la morbilidad asociadas a la patología es el inicio precoz del tratamiento específico. Es por tanto que, ante la sospecha de esta enfermedad, se deben realizar todos los pasos para obtener el diagnóstico y el inicio de tratamiento específico con gran velocidad.

La **Tabla 1** muestra los datos cronológicos de los diferentes puntos del procedimiento de diagnóstico e inicio del tratamiento en nuestro paciente, en el cual se realizó la primera infusión de ERT a los 18 días de vida.

	Días de vida
1. Se observa miocardiopatía hipertrófica severa	1
2. Se contacta con la unidad de referencia de enfermedades metabólicas hereditarias	4
3. Resultado de actividad enzimática en DBS	7
4. Solicitud de tratamiento al comité de farmacia	7
5. Resultado de la actividad enzimática en linfocitos	12
6. Colocación del Port-a-Cath®	17
7. Inicio de la ERT & ITI	18

DBS: mancha de sangre seca; **ERT:** terapia enzimática sustitutiva; **ITI:** inducción de tolerancia inmune.

Evolución inicial durante las primeras 40 semanas tras el inicio de ERT

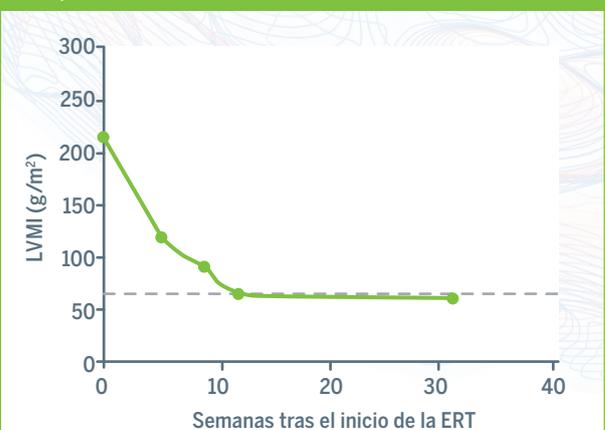
MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Como se ha apuntado previamente, el paciente presentaba miocardiopatía hipertrófica severa al diagnóstico. El índice de masa del ventrículo izquierdo (LVMI) inicial fue de 216 g/m², siendo 64 g/m² el límite superior de normalidad para lactantes². La **Figura 2** muestra la evolución del LVMI, mostrando que la miocardiopatía hipertrófica se resolvió a las 12 semanas del inicio del tratamiento con ERT.

DESARROLLO MOTOR Y DEAMBULACIÓN

En cuanto al desarrollo motor, el paciente presentó determinaciones longitudinales del test de la escala motora infantil de Alberta (AIMS, *Alberta Infant Motor Scale*) dentro de la normalidad. Obtuvo una puntuación ligeramente superior al percentil 50 al inicio y, posteriormente, puntuó entre el percentil 75 y el 90. Consiguió la deambulación autónoma a los 10,5 meses de edad.

Figura 2. Evolución cardiológica tras el inicio de la terapia enzimática sustitutiva.



ERT: terapia enzimática sustitutiva; **LVMI:** índice de masa del ventrículo izquierdo.

Fuente: Elaboración propia.

CRECIMIENTO, ESTADO RESPIRATORIO Y GASTROINTESTINAL

El paciente ha presentado un crecimiento normal, con percentiles de peso y talla dentro de la normalidad para la edad y el sexo. Ha estado asintomático, sin necesidad de soporte respiratorio y con una dieta por vía oral adecuada para su edad, sin precisar ningún tipo de asistencia, y tampoco ha sufrido ninguna infección respiratoria significativa.

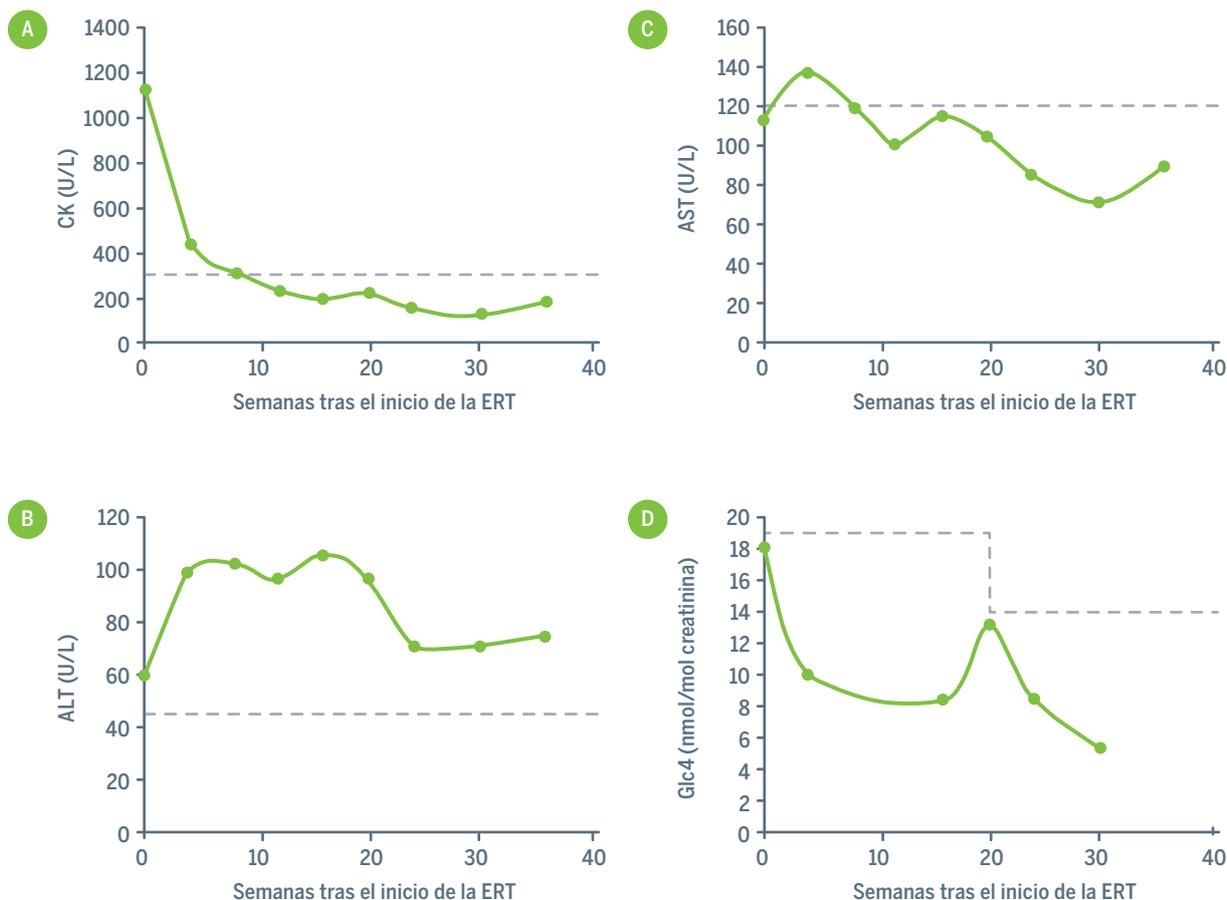
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS (Figura 3)

• **Niveles de CK y transaminasas hepáticas.** Como se ha indicado previamente, el paciente presen-

tó niveles basales de CK y ALT elevados, con AST dentro del rango normal. Los niveles de CK se normalizaron a las ocho semanas del inicio del tratamiento.

- **Tetrasacárido de glucosa urinario.** Durante las primeras 40 semanas tras el inicio de ERT, el paciente ha presentado todos los niveles de tetrasacárido de glucosa urinario dentro de la normalidad.
- **Anticuerpos inmunoglobulina G antialglucosidasa alfa.** Se han realizado mediciones periódicas de anticuerpos contra el fármaco, siendo negativos en todas las determinaciones hasta el momento.

Figura 3. Evolución de parámetros bioquímicos tras el inicio de la terapia enzimática sustitutiva.



ALT: alanina-aminotransferasa; **AST:** aspartato-aminotransferasa; **CK:** creatina-cinasa; **ERT:** terapia enzimática sustitutiva; **Glic4:** tetrasacárido de glucosa urinario.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Las características clínicas de la enfermedad de Pompe clásica (hipotonía, debilidad muscular, insuficiencia respiratoria, dificultad para la alimentación y problemas cardíacos) son inespecíficas y, por lo tanto, el retraso en el diagnóstico es común, con un retraso promedio de tres meses tras el inicio de los síntomas³. Esto es particularmente importante, ya que la morbimortalidad depende en gran medida de un tratamiento con ERT precoz, idealmente antes de los tres meses de edad, y mejor cuanto antes se inicie^{4,5}.

En áreas donde el cribado neonatal para la enfermedad de Pompe no está implementado, el diagnóstico rápido se basa en el conocimiento y la sospecha clínica. Además, dado que el tratamiento específico debe iniciarse antes de que aparezcan los síntomas clínicos para obtener los mejores resultados, la suerte puede jugar un papel importante, como fue el caso de nuestro paciente, ya que se encontraba asintomático cuando se le realizó un ecocardiograma tras escuchar un soplo cardíaco cuando se encontraba en el medio hospitalario por una enfermedad banal.

Dado que algunos médicos que no están familiarizados con la enfermedad pueden reconocer la IOPD como una combinación de miocardiopatía e hipotonía, es importante enfatizar que no se puede excluir el diagnóstico por la ausencia de la hipotonía. De hecho, nuestro paciente no presentaba hipotonía, y es precisamente antes de que esta aparezca cuando se debe iniciar el tratamiento específico con ERT.

El peregrinaje de los pacientes desde el primer contacto con un profesional sanitario hasta que por fin llega al centro experto donde se diagnostica la enfermedad es habitual en las enfermedades raras y, por tanto, también en la enfermedad de Pompe¹⁵. En nuestro caso, este contacto fue sencillo, debido en parte a la fluida relación entre nuestra unidad de metabolismo y los diferentes centros sanitarios de nuestra zona de referencia (otros hospitales y también centros de atención primaria), ya que solemos realizar actividades educativas sobre enfermedades metabólicas hereditarias.

Se ha reportado una mediana de tiempo de 0,5 meses desde el diagnóstico del estado del material genético e inmunológico de reacción cruzada (CRIM) hasta el comienzo del tratamiento específico con ERT, debido fundamentalmente a los trámites administrativos, en centros con experiencia en enfermedad de Pompe⁶.

En nuestro caso, ya que el inicio precoz de tratamiento es vital, en cuanto la sospecha de IOPD fue muy alta (miocardiopatía hipertrófica severa, niveles elevados de CK y transaminasas y actividad enzimática casi nula en DBS), se iniciaron todos los trámites, por lo que se pudo iniciar el tratamiento específico en cuanto se recibió la confirmación genética. Para ello, se convocó una reunión extraordinaria del comité de farmacia que aprueba estos tratamientos especiales en enfermedades raras. Además, se programó la cirugía para la colocación de un Port-a-Cath®. Así, en cuanto se confirmó el diagnóstico, se colocó el Port-a-Cath® y se inició tratamiento específico sin más dilación, a los 18 días de vida, incluso antes de que un niño recientemente reportado diagnosticado por cribado neonatal, que comenzó tratamiento a los 21 días de vida⁷.

Entre los pacientes con IOPD, el estado CRIM es un predictor importante de la respuesta a la ERT. En ausencia de un tratamiento ITI profiláctico, los pacientes CRIM negativo, que presentan dos mutaciones deletéreas y no expresan la proteína alfa-glucosidasa ácida, generalmente desarrollan anticuerpos antifármaco a títulos altos y mantenidos, lo que conduce a un deterioro clínico abrupto que a menudo es fatal⁸. Es por ello que el tratamiento ITI profiláctico se recomienda generalmente para los pacientes CRIM negativo^{9,10}.

Aunque los pacientes CRIM positivos, con cierta actividad enzimática residual, por lo general, no desarrollan una respuesta mantenida de anticuerpos contra el fármaco a títulos altos, hay algunas excepciones que también han resultado en un declive clínico y muerte¹¹. Por lo tanto, como el tratamiento ITI ha demostrado ser seguro⁹, con el fin de iniciar el tratamiento específico con ERT lo antes posible en nuestro paciente y para no correr el riesgo, aunque sea bajo, de desarrollar anticuerpos contra el fármaco en un paciente CRIM positivo, decidimos tratar a nuestro paciente inmediatamente tras la confirmación diagnóstica, usando inmunomodulación previa a la ERT, independientemente del estado CRIM, como se sugirió recientemente en un artículo de Owens *et al.*¹¹.

En este caso clínico, mostramos resultados clínicos y bioquímicos satisfactorios en un paciente con IOPD tras el inicio temprano de tratamiento a los 18 días de vida con terapia de inmunomodulación previa a ERT, destacando la importancia del inicio precoz del tratamiento en esta enfermedad progresiva, antes de que se produzca el daño en el músculo esquelético, que es irreversible.

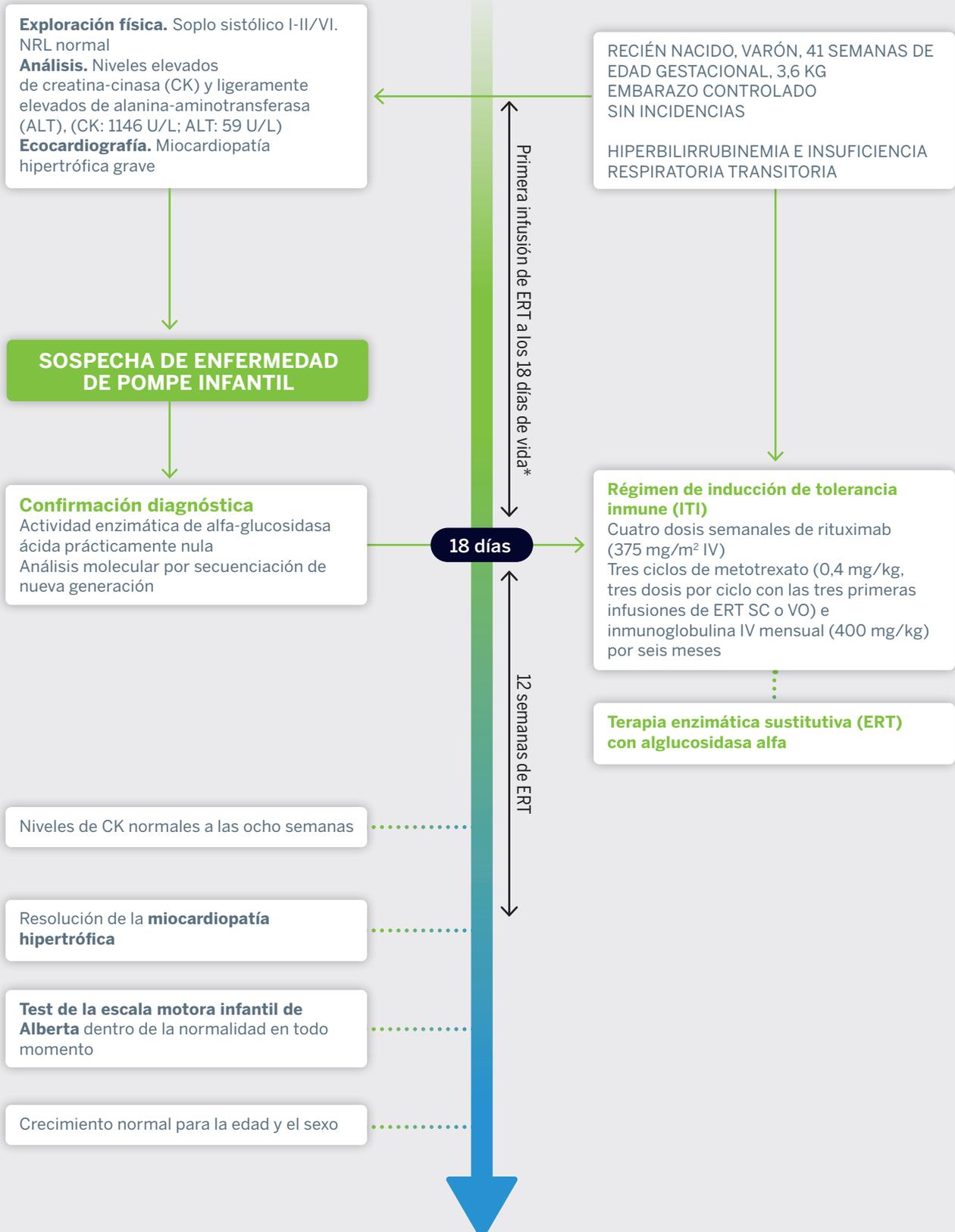
Puntos clave

- Sospecharemos una IOPD en cualquier lactante con miocardiopatía hipertrófica severa, aunque no presente todavía hipotonía ni otra clínica neuromuscular. De hecho, para obtener los mejores resultados, deberemos comenzar el tratamiento con ERT antes de que el paciente presente hipotonía.
- En la IOPD, el inicio de tratamiento precoz condiciona en gran medida la morbimortalidad, por lo que tanto el diagnóstico como los trámites para el inicio de tratamiento con terapia enzimática sustitutiva los deberemos hacer lo más rápido posible.

Bibliografía

1. Desai AK, Rosenberg AS, Kishnani PS. The potential impact of timing of IVIG administration on the efficacy of rituximab for immune tolerance induction for patients with Pompe disease. *Clin Immunol.* 2020;219:108541.
2. Vogel M, Staller W, Bühlmeier K. Left ventricular myocardial mass determined by cross-sectional echocardiography in normal newborns, infants, and children. *Pediatr Cardiol.* 1991;12(3):143-9.
3. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J, et al. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Am J Med Genet A.* 2013;161a(10):2431-43.
4. Yang CF, Yang CC, Liao HC, Huang LY, Chiang CC, Ho HC, et al. Very Early Treatment for Infantile-Onset Pompe Disease Contributes to Better Outcomes. *J Pediatr.* 2016;169:174-80.e1.
5. De Las Heras J, Cano A, Vinuesa A, Montes M, Unceta Suárez M, Arza A, et al. Importance of Timely Treatment Initiation in Infantile-Onset Pompe Disease, a Single-Centre Experience. *Children.* 2021;8(11):1026.
6. Lagler FB, Moder A, Rohrbach M, Hennermann J, Mengel E, Gokce S, et al. Extent, impact, and predictors of diagnostic delay in Pompe disease: A combined survey approach to unveil the diagnostic odyssey. *JIMD Rep.* 2019;49(1):89-95.
7. Ficicioglu C, Ahrens-Nicklas RC, Barch J, Cuddapah SR, DiBoscio BS, DiPerna JC, et al. Newborn Screening for Pompe Disease: Pennsylvania Experience. *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(4):89.
8. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):26-33.
9. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, Dearme SM, Milleson C, Sheets KB, et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. *PLoS One.* 2013;8(6):e67052.
10. 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.
11. Owens P, Wong M, Bhattacharya K, Ellaway C. Infantile-onset Pompe disease: A case series highlighting early clinical features, spectrum of disease severity and treatment response. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(11):1255-61.

Lactante asintomático con miocardiopatía hipertrófica



*Ante una sospecha muy alta se iniciaron los trámites para iniciar el tratamiento específico en cuanto se recibió la confirmación genética.



VER FICHA TÉCNICA MYOZYME