

ENFERMEDAD DE POMPE. PRESENTACIÓN DE UN CASO  
POMPE DISEASE. A CASE REPORT

## Resumen

Presentamos el caso de una niña de 6 meses de ascendencia china con enfermedad de Pompe diagnosticada a partir de una miocardiopatía hipertrófica biventricular e hipotonía global. En esta enfermedad el acúmulo de glucógeno lisosomal principalmente en el corazón y músculo esquelético ocasiona la mayoría de la sintomatología clínica. En esta paciente la hipotonía generalizada, macroglosia, debilidad en el llanto y la confirmación ecocardiográfica de una miocardiopatía hipertrófica biventricular fueron el punto inicial para la sospecha clínica de la enfermedad que, junto a la elevación de enzimas musculares y hepáticas, condujo al estudio de alfa-glucosidasa ácida (AGA) que confirmó el diagnóstico. Desde 2006 existe terapia de reemplazo enzimático que permite mejorar la sobrevida y la calidad de vida si el diagnóstico se realiza precozmente.

**Palabras clave:** enfermedad de Pompe; miocardiopatía hipertrófica.

## Summary

We are presenting the case of a 7 month old infant with infantile Pompe disease, who was the first case treated by enzyme replacement therapy (ERT) at our Hospital. The patient was of chinese ancestry and was suspected to have the disease after finding biventricular hypertrophic myocardiopathy and muscle weakness and hypotonia. Other relevant features were macroglosia and increase in CK level as well as the results of the electrophysiology studies. In view of the new possibility of ERT, educational efforts must be done in order to perform early diagnosis before signs of severe cardiorespiratory failure develops, and to improve survival and quality of life of patients with this condition.

**Key words:** hypertrophic myocardiopathy; Pompe disease.

## Introducción

La enfermedad de Pompe, también conocida como Glucogenosis tipo II, es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva, poco frecuente (1/14.000-1/300.000 según grupo racial o área geográfica evaluada)<sup>(3)</sup>, ocasionada por la deficiencia de la enzima alfa glucosidasa ácida (AGA), que hidroliza el glucógeno lisosomal, lo que produce depósitos de glucógeno en

M. Angeles Azrak\*

Zulma Fernández\*

M. Virginia Peruffo \*

Norma Specola \*\*

M. Nuñez\*\*

A. Pardo\*\*\*

\*Servicio de Lactantes.

\*\* Servicio de Neurología Infantil.

Consultorio de Metabolopatías.

\*\*\* Servicio de Cardiología.

Hospital Interzonal de Agudos

Especializado en Pediatría "Superiora

Sor María Ludovica" La Plata.

✉ Specola@millic.com.ar

los lisosomas del músculo esquelético, cardíaco y del hígado. Existen varias formas clínicas de presentación que varían según edad de inicio, extensión del compromiso clínico y velocidad de progresión. Presentamos el caso de una lactante con enfermedad de Pompe forma infantil.

### Presentación del caso

Niña de 6 meses que consultó por tos y dificultad respiratoria de 15 días de evolución. Se realizó radiografía de tórax donde se observó cardiomegalia (Figura 1).



Figura 1



Figura 2

**Antecedentes:** RNT/PAEG (3180 gr), embarazo controlado, G2P2. La familia era de origen chino y estaba radicada en el país desde hacía 3 años. La paciente no tenía controles de salud previos y su vacunación era incompleta.

**Examen físico:** ingresó en regular estado general, compensada hemodinámicamente, con taquipnea y buena entrada de aire bilateral. El fenotipo facial era oriental, con boca entreabierta, presentando macroglosia con fasciculaciones (Figuras 2 y 3).

Peso: 5.430g (debajo de P3), talla: 67 cm (P25), PC: 42 cm (P25). FR: 52/min, FC: 120/min, saturación O<sub>2</sub> A/A: 96%. Los ruidos cardíacos se auscultaban en los cuatro focos, con 3° ruido, sin soplo. El hígado se palpaba a 2 cm del reborde costal, de consistencia blanda. Al examen neurológico presentaba hipotonía con pobre sostén cefálico e hiporreflexia generalizada. El llanto era débil. ECG: ritmo sinusal, signos de severa hipertrofia biventricular.



Figura 3

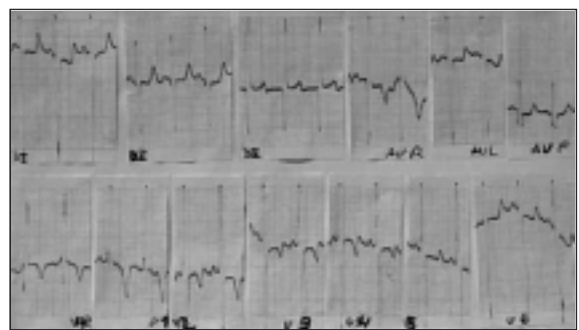


Figura 4

cular, trastornos generalizados de la repolarización con rectificación del segmento ST. (Figura 4).

En el ecocardiograma se evidenció una miocardiopatía hipertrófica biventricular grave no obstructiva con insuficiencia mitral leve. La masa ventricular izquierda era de 275g/m<sup>2</sup> con alteración de su función, la fracción de acortamiento era de 28% y la de eyección del 58%. No presentaba hipertensión pulmonar. Se indicó como tratamiento furosemida, enalapril y digoxina. Los análisis bioquímicos mostraron aumento de enzimas hepáticas y musculares (TGP: 135 U/L, TGO: 279 U/L, CK: 355 U/L). El electromiograma (EMG) mostró potenciales de amplitud disminuidos, con descargas pseudomotónicas abundantes en todos los músculos explorados. Estos hallazgos electrofisiológicos se correlacionaban con un compromiso miogénico proximal. Con estos datos clínicos, bioquímicos y electrofisiológicos se orientó el diagnóstico a enfermedad de Pompe, por lo que se solicitó estudio de AGA en muestra de sangre seca en papel de filtro. El valor de relación AGA neutra/ácida lisosomal fue de 86,3 (valor normal menor de 30) con un porcentaje de inhibición de AGA de 96% (valor normal menor de 89%). El déficit de AGA fue luego confirmado en linfocitos de sangre periférica.

Con la confirmación clínico-bioquímica de enfermedad de Pompe variante infantil, se inició tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) con AGA recombinante humana en forma quincenal a 20 mg/kg/dosis. Durante las infusiones se realizó monitoreo cardíaco, por riesgo de arritmias, no presentando efectos adversos. Hasta la fecha de redacción de este trabajo la paciente recibió 4 dosis. No pueden referirse cambios significativos salvo muy leve mejoría del sostén cefálico. Cardiológicamente desapareció el 3° ruido sin cambios en el ECG ni ecocardiográficos.

La paciente continúa en seguimiento ambulatorio, reinternándose para su TRE. El tiempo transcurrido es breve para evaluar la respuesta terapéutica. En base a la experiencia con otros pacientes la mejoría de la miocardiopatía es esperable a partir de la 9ª a 10ª dosis.

## Discusión y comentarios

La enfermedad de Pompe es un trastorno metabólico infrecuente causado por la deficiencia de la enzima AGA lisosomal. Esto produce acumulación de glucógeno en forma continua en muchos tejidos, especialmente en el músculo esquelético, cardíaco y liso. De acuerdo a la forma clínica, conduce a hipotonía y debilidad progresiva, insuficiencia cardiorrespiratoria y muerte. La enfermedad de Pompe se manifiesta con un espectro clínico variable en cuanto a edad de comienzo, tasa de progresión de la enfermedad y grado de compromiso orgánico.

El caso presentado corresponde a la forma infantil por haberse presentado en el 1° año de vida con cardiomegalia prominente (miocardiopatía hipertrófica biventricular), hepatomegalia, hipotonía, debilidad, macroglosia y elevación de enzimas hepáticas y musculares. Esta forma tiene mayor incidencia en afroamericanos y chinos <sup>(1)</sup>, como es la etnia de nuestra paciente.

Ante todo paciente que en el primer año de vida presenta los signos mencionados, debe sospecharse esta enfermedad <sup>(2,3)</sup>. Esto implica indicar sin dilación dosaje de CK (marcador sensible pero inespecífico) que aparecerá elevada, sobre todo en la forma infantil (hasta 2000 UI/L) <sup>(4)</sup>. Las enzimas TGP, TGO y LDH podrán estar aumentadas como reflejo de la liberación desde el músculo <sup>(5)</sup>. Si bien la EMG y la biopsia muscular pueden ayudar, su realización no siempre es accesible, pudiendo demorar el diagnóstico. Es por ello que se sugiere en esta forma clínica realizar directamente dosaje enzimático. Se han desarrollado métodos simples, de bajo costo y accesibles que analizan la actividad de AGA en extractos de manchas de sangre seca (GSPF), mediante inmunocaptura <sup>(6)</sup> o inhibición competitiva de la actividad de maltosa glucoamilasa (MGA) utilizando maltosa <sup>(7,8,9)</sup> o acarbosa <sup>(10)</sup> para eliminar la interferencia de la MGA. Estos métodos ofrecen una posibilidad diagnóstica rápida y no invasiva de primer nivel para excluir la enfermedad de Pompe.

La medición de actividad de AGA en fibroblastos cutáneos en cultivo es el patrón de oro actual, pero

puede tardar de 4 a 6 semanas y demorar significativamente el diagnóstico; además, no se realiza en nuestro país. Hay consenso general <sup>(11)</sup> que el tratamiento con TRE debe iniciarse si el análisis de AGA en GSPF es anormal. La confirmación en otros tipos celulares se realizará posteriormente. Esto se origina en la necesidad de un diagnóstico precoz, ya que los mejores resultados de la TRE se obtienen cuanto menos comprometido esté el paciente al inicio del mismo y especialmente antes de que haya que instalar métodos invasivos de soporte respiratorio. La TRE prolonga significativamente la supervivencia <sup>(12)</sup>, reduce la cardiomegalia y mejora la función cardíaca y muscular.

El enfoque de pacientes con esta enfermedad requiere un equipo interdisciplinario encabezado por un médico experimentado en el tratamiento específico <sup>(4)</sup>. Cualquiera sea el momento de inicio de la TRE nunca debe suspenderse el tratamiento sintomático, especialmente nutricional, fisiátrico y cardiológico.

## Referencias

1. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. En: Beaudet A, Scriver C, Sly W et al. eds. The metabolic and molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill, 2001; 3389-3420.
2. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 from the literature. Pediatrics 2003; 112:332-340.
3. Kishnani P, Hwu W, Mandel H, et al. On behalf of the Infantile-onset Pompe Disease Natural History Study Group a retros-

pective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 2006; 148:661-676.

4. Kishnani P, Steiner R, Bali D, et al. (ACMG Work Group on Management of Pompe disease). Pautas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Pompe. Genet Med. 2006; 8: 1-26.
5. DiFore MT, Manfredi R, Marri L, et al. Elevation of transaminases as an early sign of late-onset glycogenosis type II. Eur J Pediatr 1993; 152:784.
6. An Y, Young SP, Hillman SL, et al. Liquid chromatographic assay for a glucose tetrasaccharide, a putative biomarker for the diagnosis of Pompe disease. Anal Biochem 2000; 287:136-143.
7. Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. Clin Chim Acta 2004; 347:97-102.
8. Niizawa G, Blanco M, Casentini C, et al. Newborn screening for MPS1 and Pompe disease: a pre-pilot study. Mol Genet Metab 2005; 84:A202.
9. Zhang H, Kallwass H, Young S, et al. A comparison of methods for lysosomal acid  $\alpha$  glucosidase activity determination from dried blood spots for diagnosis of Pompe disease. Genet Med 2006; 8:302-306.
10. Li Y, Scott CR, Chamoles NA, et al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. Clin Chem 2004; 50:1785-1796.
11. M. Baethmann, V. Straub y A. Reuser. Pompe disease. 1º ed. UNI-MED. 2008; 47-57.
12. van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, et al. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. Lancet 2000; 356:397-398.

**Asociaciones internacionales**  
 IPA: International Pompe Association  
 AMDA: Acid Maltase Deficiency Association  
 (www.amda.pompe.org)  
 United Pompe Foundation (www.unitedpompe.org) ◆