© Prensa Médica Latinoamericana. 2015 ISSN 0250-3816 - Printed in Uruguay - All rights reserved.

ARCHIVOS DEL INSTITUTO DE NEUROLOGÍA

Enfermedad de Pompe: primer caso de inicio en el adulto descrito en Uruguay confirmado genéticamente

Pompe's Disease, first genetically confirmed case with adult onset reported in Uruguay

Dr. Raúl Rozada
Postgrado de Neurología, Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas.

Dr. Abayubá Perna
Profesor Adjunto de Neurología, Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas.

Dr. Jochen Hackembruch
Ex Asistente de Neurología. Asistente de Neurofisiología, Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas.

Dra. Cristina Vázquez
Ex Profesora Adjunta de Neurología, Neuróloga del Hospital Español.

Dra. Mariana Legnani
Residente de Neurología. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.

Dr. Luis Urban
Médico Neurólogo.

Dr. Juan Ramón Higgie
Asistente de Neurología. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas.

Dra. Rosario Guecaimburú
Médica Genetista. Gerente Médico Genzyme Uruguay.

RESUMEN: Arch Med Interna 37(2): 102-105

La enfermedad de Pompe (EP), también conocida como déficit de maltasa ácida y glucogenosis tipo II, es una enfermedad por depósito de glucógeno consecuencia del déficit de la enzima alfa glicosidasa ácida lisosomal (GAA), no obstante, alteraciones en los mecanismos de autofagia también determinan la patogenia de la enfermedad. Sus manifestaciones son principalmente a nivel del músculo esquelético y cardíaco aunque también hay compromiso extramuscular. La misma es de evolución progresiva y con un patrón de herencia autosómico recesivo. Existen dos formas clínicas principales que son la EP infantil, con o sin miocardiopatía y la forma de inicio tardío. El diagnóstico se realiza demostrando la actividad descendida de la GAA con la técnica de la gota de sangre seca, complementando con un segundo análisis de la actividad enzimática o análisis genético. El tratamiento disponible actualmente es la terapia de remplazo enzimático con GAA recombinante humana (rhGAA). Se describe el primer caso de Enfermedad de Pompe en el adulto en Uruguay confirmado genéticamente.

Palabras clave: Pompe, Miopatía metabólica.

ABSTRACT: Arch Med Interna 37(2): 102-105

Pompe disease in Uruguay. The first case in an adult genetically confirmed. Pompe disease, also known as type II glycogenosis, is a progressive autosomal recesive glycogen storage disease caused by a deficiency of lysosomal acid-a-glucosidase (GAA), primarily in skeletal and cardiac muscle, and by defects in autophagy, with an age of onset ranging from infancy through adulthood. In adult onset the tipical presentation is with a limb girdle dystrophy pattern (that engaged especially the hip girdle) or dyspnea secondary to diaphragm weakness. A simple blood-based assay to measure the level of α-glucosidase activity, like dried blood spot test, is the optimal initial test and is needed a second test to confirm the disease (alpha glucosidasa activity in cultured fibroblast or muscle tissue or by genetic testing). An early diagnosis of Pompe disease will improve patient outcomes as care standards including enzyme replacement therapy can be applied and complications can be anticipated. The introduction of enzyme replacement therapy for GAA deficiency using recombinant human GAA (rhGAA) changed the course of the disease with an improvement especially in infantile forms but also in late onset Pompe disease. We describe our first case of adult onset Pompe disease in Uruguay.

Keywords: Pompe, metabolics myopathies.

INTRODUCCIÓN

La EP es una miopatía metabólica hereditaria, con una patrón autosómico recesivo, consecuencia del déficit de la GAA lo cual lleva a una acumulación de glucógeno a nivel lisosomal y a una alteración de los mecanismos de autofagia, principalmente a nivel de músculo (esquelético, cardíaco y liso) y del sistema nervioso[1].

La enfermedad fue descrita por Johannes Cassianus Pompe (1901-1945), médico y patólogo de Países Bajos, que en 1932 describió los hallazgos en una niña de 7 meses con paresia generalizada y que falleció por una miocardiopatía

Recibido: 20/06/15- Aceptado: 07/07/15
Correspondencia: Dr. Abayubá Perna. Correo electrónico: abayubaperna@gmail.com

hipertrófica severa. El análisis posmórtem de esta paciente mostró acúmulo de glucógeno a nivel cardíaco, hígado, riñones y músculos, lo que traduce el compromiso sistémico de esta enfermedad. El Dr. Pompe fue ejecutado en 1945 por las fuerzas de ocupación durante la Segunda Guerra Mundial[2].

Más tarde, en 1963, Henri-Géry Hers, fisiólogo y bioquímico belga, identificó la deficiencia en la actividad de la GAA a nivel lisosomal en los músculos, corazón e hígado, además de ser el primero en identificar el papel de las alteraciones en los mecanismos de autofagia en la patogenia de la EP[1].

Se considera una enfermedad rara con una incidencia de 1 en 40.000, no obstante en ciertas poblaciones como afroamericanos, países nórdicos de origen germánico y países del Sudeste Asiático la incidencia puede alcanzar a 1 en 14.000. Se han reportado más de 450 mutaciones en el gen de la GAA responsables de la enfermedad, cuya severidad es inversamente proporcional al grado de actividad residual de la GAA[1].

Clínicamente se describe una forma infantil de la EP (IOPD) que se manifiesta en las primeras semanas de vida y es severa, con un desenlace fatal generalmente antes del primer año de vida. Por otro lado, cuando la enfermedad se manifiesta luego del año de vida, corresponde a una EP de inicio tardío (LOPD) y puede iniciarse en la niñez, en la juventud o en la adultez. En la LOPD la progresión es más lenta y la forma de presentación clínica es variable, con distintos grados de afectación a nivel del sistema muscular, cardiovascular, respiratorio y osteoarticular[1].

El tratamiento actual se basa en la terapia de remplazo enzimático (TRE) con rhGAA, el cual se encuentra disponible desde su aprobación por la FDA en 2006[1].

En este artículo describiremos el primer caso de Enfermedad de Pompe de inicio tardío (en adulto) diagnosticado en Uruguay confirmado genéticamente.

CASO CLÍNICO

Paciente de 51 años, sexo femenino, sin antecedentes personales a destacar, con antecedentes familiares de un hermano con diagnóstico de Distrofia de Cinturas, que presenta un cuadro de 30 años de evolución dado paresia de miembros inferiores, que la paciente refiere como inestabilidad de la cintura pélvica y alteración en la marcha.

Al examen constatamos amiotrofias a nivel de glúteos y de cuádriceps en sector proximal con ausencia de respuesta idiomuscular y paresia leve de músculos abdominales, psoas ilíacos, glúteos medios, aductores y cuádriceps.

Al examen de la estática y marcha presenta una hiperlordosis lumbar con protrusión abdominal (postura de tenor), signo de Gowers y marcha de Trendelemburg.

Acompañando estas manifestaciones se evidenció hipoacusia bilateral y arreflexia difusa. Si bien no refería disnea, de la valoración con estudio funcional respiratorio surgió la presencia de una insuficiencia ventilorrespiratoria, en este caso subclínica.

Por el predominio del compromiso miopático en la cintura pélvica con hipoacusia y arreflexia asociadas se sospechó la EP por lo que se solicitó estudio de gota de sangre seca para EP, que mostró un resultado compatible con la enfermedad. Se confirmó el diagnóstico con el análisis mutacional del gen de la GAA, que mostró una doble mutación.

Confirmado el diagnóstico se inició terapia de remplazo enzimático con rhGAA, cuya resultado se evaluará en la evolución.

COMENTARIOS

La EP es consecuencia de un déficit total o parcial de GAA, el cual se traduce principalmente como una miopatía metabólica vacuolar por depósito de glucógeno lisosomal. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva en la que se han descrito más de 450 mutaciones a nivel del gen de la GAA ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q25.3). La mutación más frecuente en pacientes caucásicos es IVS 1 (-13 T>G) que está presente en uno de los alelos en más del 50% de los pacientes[3]. Este gen de aproximadamente 18,3 kb contiene 20 exones y una secuencia de 2.859 nucleótidos que codifican una enzima inmadura de 952 aminoácidos que alcanza su forma metabólicamente activa a nivel de los lisosomas. Su función es catalizar la hidrólisis de las uniones glucosídicas $\alpha 1 \rightarrow 4$ del glucógeno a un PH ácido. Las mutaciones pueden ser únicas o combinadas y la actividad enzimática resultante puede ser nula, lo que da cuadros más severos en general de inicio temprano, o puede haber actividad enzimática residual de grado variable con cuadros de inicio tardío[1].

Como consecuencia de la producción de enzimas inestables o truncadas se produce la acumulación intralisosomal de glucógeno lo que conlleva una alteración del metabolismo energético y un daño estructural de la célula. Por otro lado se alteran los mecanismos de autofagia lo cual tiene un rol patogénico esencial sobre todo en la LOPD. La autofagia es un proceso degradativo lisosomal cuya función principal es reciclar los componentes celulares obsoletos y que es fundamental en la diferenciación y desarrollo celular, inmunidad y respuesta a distintas situaciones de estrés como el calor, el estrés oxidativo y la falta de nutrientes[1].

El diagnóstico de la EP puede sospecharse clínicamente en casos de presentación típica, por ejemplo en la IOPD. Estos casos se manifiestan durante el primer año de vida, generalmente en el neonato, con hipotonía, cuadriparesia progresiva, macroglosia, disfagia hepatomegalia y miocardiopatía hipertrófica, la cual está presente en la forma clásica de la enfermedad y falta en la forma no clásica. Hay un desenlace fatal antes del año en la mayoría de estos pacientes a causa de insuficiencia respiratoria. La LOPD debuta a partir del año de vida, durante la niñez, juventud o en el adulto y la evolución es más lenta. El momento de aparición de los síntomas está en relación con el grado de actividad residual de la enzima la cual puede ser cercana al 10% cuando aparece en la niñez, pudiendo llegar al 40% en los casos del adulto[1,3]. El fenotipo de estos pacientes es variable pero se pueden reconocer tres fenotipos principales: el miopático, el cardiovascular y el osteoarticular. La afectación muscular va desde un aumento leve a moderado de la CPK en pacientes asintomáticos, hasta un patrón de distrofia de cinturas con franco predominio a nivel de la cintura pélvica, lo cual se traduce como una dificultad para el ascenso de escaleras, levantarse de una silla, marcha de Trendelemburg y postura de tenor (en la posición estática de pie se evidencia hiperlordosis lumbar y protrusión abdominal dado el compromiso de los músculos antigravitarorios)[1]. Muchos pacientes relatan que previo al inicio de la debilidad muscular presentaron mialgias y calambres[3]. Frecuentemente se afectan los músculos paraespinales, abdominales y los flexores del cuello. Puede observarse escápula alada. Puede haber compromiso de la lengua con macroglosia y especialmente del músculo geniogloso lo que lleva a hipotonía, paresia lingual y pérdida del patrón radiado de este músculo en la imagen de RNM. También pueden comprometerse los músculos respiratorios

(diafragma y/o intercostales), incluso en forma aislada, lo que se traduce como una insuficiencia respiratoria y un aumento en la incidencia de infecciones respiratorias lo cual es la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes[1,3]. El compromiso cardiovascular corresponde a una hipertrofia ventricular izquierda y/o síndrome de Wolff-Parkinson-White. También pueden verse aneurismas arteriales, especialmente en aorta ascendente, arteria basilar, carótida interna y cerebral media. Esta afectación es en general infradiagnosticada y puede tener graves consecuencias[3]. A nivel osteoarticular puede observarse escoliosis, síndrome de espina rígida, osteoporosis y mayor índice de fracturas[1,4].

Se pueden ver otras manifestaciones además de las descritas clásicamente, ya que el acúmulo de glucógeno es en todas las células lo que traduce la naturaleza multisistémica de la enfermedad.

En las formas infantiles se ha visto ocasionalmente un compromiso del desarrollo cognitivo de grado variable, traducción del compromiso del sistema nervioso central. En la forma de inicio en el adulto se han constatado alteraciones de la función ejecutiva, del razonamiento abstracto, planificación y flexibilidad cognitiva para la resolución de problemas. A nivel del sistema nervioso periférico, el acúmulo de glucógeno en las células de Schwann es responsable de una alteración en la estructura y función de la mielina lo cual es el sustrato para la hipo o arreflexia difusa que presentan estos pacientes[1,4]. La hipoacusia es una manifestación habitual en la LOPD y debe ser evaluada con audiometría, impedanciometría y potenciales evocados auditivos. La fatigabilidad es frecuente así como las alteraciones del sueño secundarias a hipoventilación, la cual puede tener mecanismos centrales, periféricos o mixtos. También puede haber cierto componente obstructivo en la insuficiencia respiratoria de estos pacientes, aunque es secundario y consecuencia de la hipotonía de los músculos fariongolaríngeos[4].

Como se describió, las manifestaciones clínicas en la LOPD abarcan un espectro muy amplio lo cual hace difícil el planteo de la enfermedad, lo cual queda demostrado en varios estudios que muestran un retraso diagnóstico de 5 a 30 años[3].

Deben dosificarse la creatincinasa, las transaminasas y la lactatodeshidrogenasa, todas éstas poco específicas, pero con una sensibilidad del 95%. Es indispensable evaluar la función respiratoria mediante espirometría, la cual puede estar afectada incluso en estadíos presintomáticos. El parámetro más importante es la CVF que debe medirse en sedestación y en decúbito supino buscando una caída del 10% que traduzca una debilidad diafragmática. El electromiograma puede mostrar un patrón miopático proximal y signos de irritabilidad muscular como descargas miotónicas sobretodo a nivel paravertebral[3]. Si está disponible es de utilidad la RNM muscular, donde el patrón de afectación más importante es el compromiso de la musculatura axial, especialmente los extensores del tronco y los músculos abdominales. También es frecuente la afectación de la lengua, con pérdida del patrón radiado en el corte sagital, incluso en etapas presintomáticas lo cual es muy sugestivo de la enfermedad[5].

Del punto de vista anátomopatológico, la biopsia muscular puede evidenciar una miopatía vacuolar con depósito de glucógeno, que en casos avanzados puede acumularse en los lisosomas y en el citosol, no obstante hasta en el 30% de los pacientes la biopsia puede mostrar hallazgos inespecíficos o incluso ser normal[3,6].

El examen de elección para el diagnóstico de la EP es la medida de la actividad enzimática de la GAA. Se puede realizar una primera medida con un test de gota de sangre seca, que tiene alta sensibilidad y especificidad, poco invasivo y se obtienen resultados rápidamente. Si el test de la gota seca es positivo para la enfermedad debe realizarse un segundo examen para confirmar la misma, que puede ser la medida de la actividad enzimática en linfocitos o un análisis mutacional del gen de la GAA[3,6].

La EP es de las pocas miopatías con un tratamiento específico desde la aprobación en 2006 de la terapia de remplazo enzimático (TRE) con rhGAA, por parte de la Agencia Europea de Medicamentos y en 2010 por la Food and Drug Administration. No obstante lo anterior, el tratamiento de la EP requiere un abordaje multi y transdisciplinario en el que todos los especialistas implicados trabajen de forma conjunta y coordinada, dirigidos por un Neurólogo con experiencia en la enfermedad. Los objetivos del tratamiento deben ser estabilizar y mejorar la función respiratoria y muscular, mejorar el estado nutricional y evitar o tratar precozmente las eventuales complicaciones[3].

Las medidas generales incluyen una dieta adecuada con un 25-30% de calorías de origen proteico, el tratamiento precoz y enérgico de las infecciones respiratorias, evitar el uso de relajantes musculares y depresores del SNC y promover la actividad física supervisada y la interacción social[3].

La TRE con rhGAA ha demostrado el mayor beneficio en mejorar la miocardiopatía hipertrófica de la IOPD, aunque también es eficaz en el tratamiento de la LOPD. En estos casos la respuesta es variable, siendo más efectivo cuando el tratamiento se inicia en estadíos precoces de la enfermedad de pacientes con un buen estado general aunque también se ha reportado estabilización de la enfermedad en pacientes con estadíos avanzados, por lo que se recomienda indicar el tratamiento en todos los pacientes sintomáticos o con signos objetivos[3,7].

Previo al inicio de la TRE es necesario evaluar algunos parámetros que luego servirán para el seguimiento de los pacientes. Entre ellos se destacan la evaluación de las fuerzas con la escala MRC, pruebas funcionales cronometradas (test de la marcha en 6 minutos, test de la marcha en 10 metros, tiempo desde el decúbito a la bipedestación y tiempo de ascenso de 4 escalones), espirometría (en especial CVF en sedestación y decúbito, presión espiratoria e inspiratoria máximas), polisomnografía y dosificaciones enzimáticas (CPK, LDH y transaminasas). Estos parámetros se pueden evaluar durante el seguimiento luego de iniciado el tratamiento, cada 6 meses, objetivando la eventual estabilización o mejoría[3,8].

La pauta terapéutica recomendada es la administración de 20 mg/kg de peso corporal de rhGAA en forma intravenosa cada 15 días. Puede utilizarse una vía venosa periférica convencional o en casos de difícil acceso venoso puede recurrirse a la colocación de un port-a-cath. Ocasionalmente se han utilizado 40 mg/kg de peso de rhGAA aunque no está demostrado un mayor beneficio. Tampoco está demostrado que el inicio del tratamiento en pacientes asintomáticos retrase el inicio de los síntomas. La TRE es generalmente bien tolerada aunque se han reportado algunos casos de efectos adversos, entre ellos fiebre y reacciones alérgicas incluido el shock anafiláctico, por lo que debe contarse con antihistamínicos, corticoides y adrenalina durante la administración de la GAA[3].

BIBLIOGRAFÍA

1. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, et al. Pompe Disease: Literature Review and Case Series. Neurol Clin. 2014; 32: 751-756.

2. Van Gijn J, Gijselhart JP. Pompe and his disease. Ned Tijdschr Geneeskd. 2011; 155: A2878.
3. 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: 497-507.
4. Filosto M, Todeschini A, Cotelli MS, Vielmi V, Rinaldi F, Rota S, et al. Non-muscle involvement in late-onset Glycogenosis II. Acta Myol. 2013; 32: 91-94.
5. Carlier RY, Laforet P, Wary C, Mompoint D, Laloui K, Pellegrini N, et al. Whole-body muscular MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. Neuromuscul Disord. 2011; 21: 791-799.
6. Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe Disease. Muscle Biopsy vs Blood-Based Assays. JAMA Neurol. 2013; 70: 923-927.
7. Kaminsky P, Lidove O. Stratégies thérapeutiques actuelles dans les maladies lysosomales. Presse Med. 2014; 43: 1174-1184.
8. Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Pascual-Pascual SI, Pérez-López J, Vílchez-Padilla JJ, Bautista-Loriteet J, et al. Guía para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. Rev Neurol. 2015; 60: 321-328.