

# ENFERMEDAD DE POMPE: ¿ENFERMEDAD RARA O SUBDIAGNOSTICADA?

DIANA PAOLA CASTRILLÓN-CASTRILLÓN, M.D.<sup>1</sup>,  
CARLOS ALBERTO VELASCO-BENÍTEZ, M.D.<sup>2</sup>, MARÍA MERCEDES NARANJO, M.D.<sup>3</sup>

## RESUMEN

La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe, corresponde al grupo de entidades de depósito lisosomal, en la cual hay una deficiencia de la enzima alfa glucosidasa ácida, resultando en acúmulos de glucógeno en diferentes sistemas dentro de los cuales predominan corazón, hígado y músculo estriado, órganos blanco de la enfermedad. Con una frecuencia real hasta ahora desconocida, se estima que puede oscilar entre 1:14000 a 1:30000, datos que varían con la etnia y religión. A continuación presentamos el caso de una paciente diagnosticada en la ciudad de Cali, Colombia.

*Palabras claves:* Enfermedad de Pompe, Diagnóstico tardío, Niños

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, las enfermedades de depósito lisosomal han cobrado importancia clínica, no solamente porque se ha socializado y hecho más accesible su diagnóstico, sino porque han surgido nuevas estrategias terapéuticas que han mejorado la calidad de vida de los pacientes y han disminuido de forma dramática la mortalidad, motivo por el cual el personal de salud está en la obligación de sospecharlas y diagnosticarlas de forma temprana y oportuna.

Dentro de este grupo de entidades, encontramos la Enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II, causada por deficiencia de la enzima alfa glucosidasa ácida (GAA) lo cual conlleva al depósito de glucógeno en diferentes sistemas (corazón, hígado, músculo estriado y neuronas), a partir de los cuales se presentan las manifestaciones clínicas de la enfermedad como son

<sup>1</sup>Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

<sup>2</sup>Pediatra. Gastroenterólogo y nutriólogo. Grupo de Investigación Gastrohnp. Universidad del Valle. Hospital Universitario del Valle "Evaristo García". Cali, Colombia

Recibido para publicación: diciembre 16, 2014

Aceptado para publicación: febrero 7, 2015

## SUMMARY

Glucogenosis type II or Pompe disease corresponds to the group of lysosomal storage entities in which there is a deficiency of the enzyme alpha-glucosidase, resulting in accumulation of glycogen in different systems within which predominate heart, liver and skeletal muscle, target organ disease. With an actual frequency unknown, is estimated to range from 1:14000 to 1:30000, data that varies with ethnicity and religion. We present the case of a patient diagnosed in Cali, Colombia.

*Key words:* Pompe Disease, Late diagnosis, Children

cardiomiopatía hipertrófica, hipotonía, debilidad muscular, falla ventilatoria, entre otros<sup>1,2</sup>.

Existen dos variantes de la enfermedad: la forma temprana que generalmente se presenta en los primeros meses de vida (antes del año de edad), caracterizada por un porcentaje de actividad enzimática menor al 1%, por lo que constituye la forma más severa de la enfermedad, con una mortalidad elevada si no se hace un diagnóstico temprano y un tratamiento de reemplazo enzimático de forma oportuna. Es en este grupo donde predomina el compromiso cardiaco dado por cardiomiopatía hipertrófica o cardiopatía progresiva<sup>3,4</sup>. La forma tardía puede aparecer en niños mayores de un año y en adultos. La edad de presentación va a estar relacionada con el porcentaje de actividad enzimática igual que la severidad de los síntomas los cuales son de predominio musculoesquelético.

El objetivo del presente escrito, es reportar el caso de una niña con Enfermedad de Pompe de inicio temprano y las consecuencias de un diagnóstico tardío.

## REPORTE DEL CASO

Lactante menor de 5 meses, producto de segundo embarazo, pretérmino de 30 semanas por preeclampsia materna y abruptio de placenta, quien al nacer presenta enfermedad de membrana hialina por lo que requiere

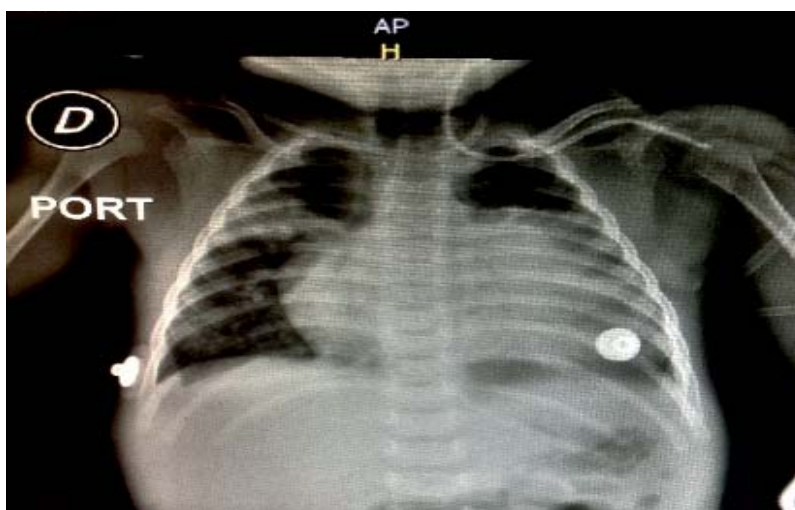
manejo en UCI neonatal por 2 meses (de los cuales 8 días requirió soporte ventilatorio) después de los cuales es dada de alta. Tres meses después del egreso es llevada a consulta con cuadro clínico de 4 días de evolución consistente en dificultad respiratoria acompañada de tos escasa sin otros síntomas. Inician manejo antibiótico con impresión diagnóstica de bronquiolitis sobreinfectada, sin embargo, al no tener respuesta clínica sospechan cardiopatía congénita por lo que remiten a mayor nivel de complejidad. Al ingreso encuentran paciente crónicamente enferma, antropometría por debajo de 3 desviaciones estándar, quien a la auscultación presenta ritmo de galope y sibilancias bilaterales. Con abdomen distendido y hepatomegalia 5 cm por debajo del reborde costal. Llenado capilar 4 segundos se diagnóstica desnutrición global y falla cardíaca descompensada por lo que inician soporte inotrópico, diurético, restricción de líquidos y solicitan concepto de gastroenterología. Toman paraclínicos que reportan hemograma con anemia (Hb = 9.6 g/dl) sin compromiso de otras líneas celulares, procalcitonina y PCR negativas, perfil hepático con aumento de las aminotransferasas (AST = 303 mU/ml, ALT = 133 mU/ml), función renal normal. La radiografía de tórax muestra cardiomegalia con pedículo vascular estrecho, escasos infiltrados en base derecha y atelectasia apical derecha (Figura 1).

Con radiografías de tórax posteriores que muestran mejoría del compromiso pulmonar con aumento significativo de la cardiomegalia (Figura 2).

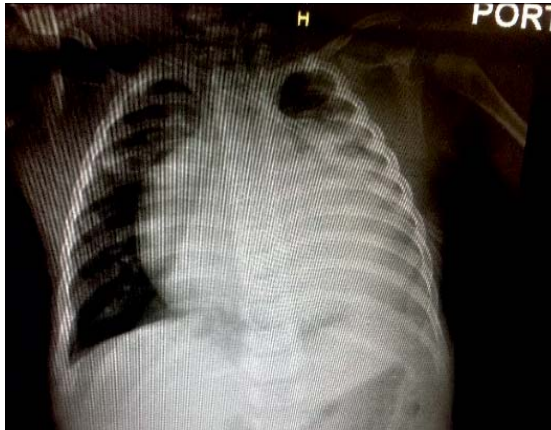
Solicitan ecocardiograma que muestra FE 60% FA 30%. No compromiso valvular. Cardiomiopatía hipertrófica severa sin obstrucción del tracto de salida.

Durante su estancia presenta infecciones recurrentes pulmonares y en sangre que requirieron manejo con antibiótico de amplio espectro. Es valorada por gastropediatría quien dado el compromiso cardíaco y nutricional, asociados a una hipotonía generalizada, considera descartar de forma prioritaria enfermedad de depósito por lo que solicita tamizaje para Enfermedad de Pompe. (Figura 3)

Se envía muestra de sangre para cuantificar actividad de alfa glucosidasa ácida la cual es procesada con la Universidad *Miller School of Medicine* de Miami, la cual reportan en 0.31 UMMOL/L/H (VR > 4,46 UMMOL/L/H), con segunda prueba enviada a Universidad de los Andes Colombia para cuantificación de Alfa glucosidasa neutra/inhibida, reportada en 29.7% (VR < 16%) y porcentaje de inhibición de alfa glucosidasa 89.5% (VR < 86%) con lo cual se realiza diagnóstico de Enfermedad de Pompe y se inicia trámite para iniciar terapia de reemplazo enzimático, sin embargo, la paciente fallece a causa de una falla ventilatoria asociada a sepsis, antes de que pueda iniciarse su tratamiento.



**Figura 1.** Radiografía de tórax de paciente con Enfermedad de Pompe. Nótese gran cardiomegalia



**Figura 2.** Radiografía de tórax en un lactante con Enfermedad de Pompe. Nótese aumento significativo de la cardiomegalia al comparar con radiografía inicial.

## DISCUSIÓN

Durante los últimos años se ha ampliado el estudio de las enfermedades de depósito lisosomal, dentro de las cuales encontramos la Enfermedad de Pompe o Glucogenosis tipo II<sup>6</sup>. La primera descripción de la enfermedad se remonta a 1932, la paciente, una niña de 7 meses que fallece con diagnóstico de cardiomegalia. Durante su autopsia Johannes C. Pompe encuentra abundante depósito de glucógeno en todos los tejidos del cuerpo, por lo que la denomina Glucogenosis Tipo II. Posteriormente hacia 1963 con la introducción de la microscopía electrónica se documenta depósito a nivel de los lisosomas con lo que se constituye la primera enfermedad de depósito lisosomal<sup>7,8</sup>. Desde su descubrimiento se ha considerado una enfermedad

huérfana por la baja frecuencia de presentación, con una prevalencia estimada de 1:40000, la cual varía según la localización geográfica y el grupo étnico, siendo más frecuente en afroamericanos, chinos y holandeses<sup>9,11</sup>. Se calcula que en los países desarrollados, puede haber entre 5000 y 10000 enfermos vivos, aunque hasta el 2011 sólo se habían reportado 742 pacientes en el Registro Internacional de la Enfermedad de Pompe, con casos provenientes de 28 países<sup>12</sup>. En Latinoamérica, estos datos no son claros. Países como México estiman unos 100 casos entre vivos y muertos, sin estadísticas confiables en el resto de países en los cuales se han publicado solo series y reportes de casos<sup>13-17</sup>. En Colombia, hasta el 2013 solo se habían registrado 24 casos, de los cuales sólo 3 se encontraban en el suroccidente colombiano. Con todo



**Figura 3.** Paciente de 5 meses con Enfermedad de Pompe. Nótese la hipotonía y el retraso pondoestatural

esto, consideramos que alrededor del mundo y de forma especial en nuestro país, la prevalencia se encuentra subestimada, puesto que dada la presencia de síntomas inespecíficos asociados a múltiples etiologías, el diagnóstico no suele sospecharse y por lo tanto, no se realiza una búsqueda activa de la enfermedad.

Nuestro caso corresponde a una lactante menor diagnosticada a los 5 meses, quien debutó con cardiopatía hipertrófica y falla ventilatoria asociada, hospitalizada previamente en la UCI neonatal con diagnósticos de prematuridad y SDRA; es dada de alta en aparentes buenas condiciones, sin requerimientos de oxígeno y tolerando adecuadamente la vía oral, sin embargo, 3 meses después consulta por cuadro respiratorio manejado inicialmente con antibiótico ambulatorio, ante la no mejoría se realizan estudios complementarios que muestran gran cardiomegalia, confirmándose con ecocardiograma la presencia de miocardiopatía hipertrófica. Todo esto asociado a un pobre estado nutricional y a hipotonía generalizada alertan al equipo médico en la búsqueda de otras entidades realizando de esta forma el diagnóstico de Enfermedad de Pompe. Tristemente el hecho de ser prematura pudo constituir un factor confusor con el cual se justificó el retraso pondoestatural y la falla ventilatoria, retrasando el diagnóstico de la enfermedad el cual pudo haberse hecho incluso en la primera hospitalización, la cual se prolongó por los primeros 2 meses de vida.

Se han encontrado otros casos similares a este, uno de ellos publicado por Sabate et al. en España<sup>18</sup>, quienes mencionaron 12 casos con compromiso cardíaco severo asociado a pérdida de habilidades adquiridas de forma temprana y retraso global del desarrollo, tal como ocurrió en el caso de nuestra paciente. En Perú, se encontró otro reporte de caso similar al nuestro<sup>17</sup>, con compromiso cardíaco, hepatomegalia y rápida progresión de los síntomas, ambos con un desenlace fatal.

Lo anterior coincide con lo descrito en la literatura mundial donde se reporta que los signos y síntomas predominantes en pacientes menores de 12 meses de edad suelen incluir cardiomegalia hipertrófica/cardiomiopatía, debilidad muscular progresiva e hipotonía, retraso o falla en el desarrollo motor, dificultad respiratoria, problemas con la alimentación y falla para prosperar<sup>1-4,8,19</sup>. Sin embargo, a

diferencia de lo reportado, en nuestra paciente el diagnóstico se hizo a los 5 meses cuando se reporta que en el mundo, la edad promedio para el diagnóstico de enfermedad de inicio temprano es de 1.4 meses (mínimo = 0.0 meses, Máximo = 13.9 meses) lo cual sin lugar a dudas, define el pronóstico a largo plazo, mejorando la supervivencia, la calidad de vida, estabilizando la enfermedad e incluso revirtiendo algunos signos como la hipertrofia ventricular tiempo después de iniciar la terapia de reemplazo enzimático<sup>19,20</sup>.

Adicionalmente se ha reportado que el inicio de la terapia de reemplazo enzimático antes de los 6 meses mejora la supervivencia y disminuye el riesgo de falla ventilatoria al comparar con aquellos que inician posterior los 6 meses, encontrando que hasta el 100% de los pacientes tratados desde el nacimiento permanecen libres de ventilación y vivos<sup>20,21</sup>.

Con todo esto cabe preguntarse en cuántas oportunidades hemos tenido pacientes con alguno de estos signos que se han pasado por alto y han fallecido sin un diagnóstico claro, cuando desde hace algunos años ya existe una opción terapéutica clara que mejora sus condiciones de vida de forma significativa. ¿Será la enfermedad de Pompe una enfermedad rara, o por el contrario, una enfermedad frecuente sobrediagnosticada?. ¿Será acaso tiempo de iniciar un tamizaje neonatal que nos permita identificar estos pacientes de forma más temprana?

## REFERENCIAS

1. Bembi E, Cerini C, Danesino C. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008; 71 (Suppl 2): S12-S36
2. Burton BK. Newborn screening for Pompe disease: An update, 2011. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2011; 160C: 8-12
3. Castro-Jaramillo H. The cost-effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) for the infantile form of Pompe disease: comparing a high-income country's approach (England) to that of a middle-income one (Colombia). *Rev Salud Pública* 2012; 14: 143-155
4. Chien YH, Lee NC, Huang HJ, Thurberg BL, Tsai FJ, Hwu WL. Later-onset Pompe disease: Early detection and early treatment initiation enabled by newborn screening. *J Pediatr* 2011; 158: 1023-1027
5. Fathalla W, Ahmed E. The changing face of infantile Pompe disease: a report of five patients from the UAE. *JIMD reports* 2012: 7-10
6. Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, Sieradzan KA. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology* 2004; 63: 1688-1692

7. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963; 86: 11-16
8. Hirschhorn R, Huie MC, Caggana M, Butler J, Pass KA, Hirschhorn JN. Increased frequency of Pompe disease (infantile glycogen storage disease type II) in Afro-Americans. *Pediatr Res* 2004; 55: 272-282
9. Jaramillo HE. Costo-Efectividad de la terapia del reemplazo enzimático (TRE) para la forma infantil de la enfermedad Pompe: Perspectiva económica comparativa de un país ingresos altos (Inglaterra) vs uno de ingresos medios (Colombia). *Rev Salud Pública* 2012; 14: 143-155
10. Kemper AR, Hwu WL, Lloyd-Puryear M, Kishnani PS. Newborn screening for Pompe disease: Synthesis of the evidence and development of screening recommendations. *Pediatrics* 2007; 120: e1327–e1334
11. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Müller-Felber W, Prasad S, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 1-11
12. Chien YH. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program. *Pediatrics* 2008; 122: e39-e45
13. Kingston PC, Sabio V, Solana L. Miocardiopatía hipertrófica neonatal: una forma de presentación clínica de la enfermedad de Pompe. *Arch Argent Pediatr* 2007; 104: 438-440
14. Amartino HM, Cavagnari BM. Terapia de reemplazo enzimático en la forma infantil de la enfermedad de Pompe: experiencia de un caso con 7 años de seguimiento en Argentina. *Arch Argent Pediatr*
15. Ridaura-Sanz C, De León-Bojorge B, Belmont-Martínez L. Enfermedad de Pompe forma infantil (glucogenosis tipo II). Informe de dos casos en niños mexicanos descubiertos por autopsia. *Acta Pediatr Méx* 2009; 30: 142-147
16. Bravo-Oro A. Diagnóstico e intervenciones terapéuticas en la enfermedad de Pompe. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51: 536-551
17. Grandez-Urbina J. Enfermedad de Pompe de inicio temprano. A propósito de un caso. *Rev Med Hered* 2013; 24: 311-313
18. Sabate A, Del Toro-Riera M, Brotons A. Miocardiopatía en niños con errores innatos del metabolismo: descripción de 12 casos. *Med Clin (Barc)* 2011; 137: 596–599
19. Priya S, Kishnani. Timing of Diagnosis of Patients With Pompe Disease: Data From the Pompe Registry. *Am J Med Genet Part A* 161A: 2431–2443
20. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009; 124: e1116e25
21. Yin-Hsiu Chien. Pompe Disease: Early Diagnosis and Early Treatment Make a Difference. *Pediatr Neonatol* 2013; 54: 219e227