

Reporte de caso

Terapia de reemplazo enzimático por 15 años en enfermedad de Pompe. Reporte de caso

Enzyme replacement therapy for 15 years in Pompe disease. Case report

Sofía Atuesta Escobar, Julián Andrés Campo, María Paola Lubo, José Raúl Restrepo, Luis Gustavo Celis

Semillero de Investigación en Sofía Atuesta Escobar Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina - Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 5 de junio de 2023

Aceptado: 12 de febrero de 2024

Editor adjunto

Samuel Barbosa

Palabras clave:

Enfermedad de Pompe

Enfermedad de almacenamiento de
glucógeno tipo II

α -glucosidasa

Terapia de reemplazo enzimático

Terapia génica

R E S U M E N

Antecedentes: la enfermedad de Pompe o enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo 2 (OMIM #232300), es un trastorno metabólico hereditario causado por la mutación del gen GAA ubicado en el cromosoma 17q25.3, que afecta la producción de α -glucosidasa ácida, lo que conduce a la acumulación de glucógeno en los lisosomas, especialmente en el músculo estriado y cardíaco, desencadenando múltiples signos y síntomas de presentación variable. **Reporte del caso:** El presente caso es de un paciente con diagnóstico de enfermedad de Pompe desde los 7 años (edad actual de 22 años) con antecedentes de parto pretérmino y bajo peso, antecedentes familiares de mutación del gen GAA en sus padres portadores y hermano mellizo no portador de esta. Desde los 18 meses de edad, el paciente experimentó dificultad para alimentarse, debilidad en los músculos faciales, cianosis intermitente y síntomas respiratorios progresivos. Adicionalmente, deposiciones líquidas diarias y anomalías hepáticas. Después de una serie de eventos adversos, se confirmó el diagnóstico de glucogenosis y se inició tratamiento con terapia de reemplazo enzimático, lo que resultó en mejoría de los síntomas. Actualmente con 15 años de tratamiento, se mantiene estable con leve compromiso muscular y respiratorio. **Conclusiones:** Esta condición tiene baja prevalencia y su presentación y gravedad varían. Para su diagnóstico se requiere sospecha clínica y pruebas de diagnóstico como análisis enzimático y secuenciación génica. El manejo integral involucra varios especialistas y la terapia de reemplazo enzimático es el tratamiento principal, aunque la terapia génica muestra avances prometedores.

A B S T R A C T

Background: Pompe's disease or Glycogen Storage Disease type II (OMIM #232300), is an inherited metabolic disorder caused by a mutation in the GAA gene. This mutation affects

*Autor para correspondencia. Sofía Atuesta Escobar

Correo electrónico: sofiaates@unisabana.edu.co

Keywords:
 Pompe's disease
 Glycogen storage disease type II
 Acid α -glucosidase
 Enzyme replacement therapy
 Genic therapy.

the production of the acid α -glucosidase enzyme, leading to the accumulation of glycogen in the lysosome, especially in cardiac and skeletal muscle triggering multiple signs and symptoms of variable presentation. **Case report:** The case presented is that of patient diagnosed with Pompe disease since he was 7 years old (current age: 22 years) with a history of preterm birth and low weight, and a family history of GAA gene mutation in his parents who are carriers and twin brother who is not a carrier of this mutation. Beginning at 18 months old, the patient experienced difficulty feeding, facial muscle weakness, intermittent cyanosis, and progressive respiratory symptoms. He also presented with daily loose stools and liver abnormalities. After a series of adverse events, the diagnosis of glycogenosis was confirmed and treatment with enzyme replacement therapy was started, which resulted in improvement of symptoms. Currently, with 15 years of treatment he remains stable with mild muscular and respiratory compromise. **Conclusions:** This condition has a low prevalence and its presentation and severity vary. For its diagnosis, clinical suspicion and diagnostic tests such as enzymatic analysis and gene sequencing are required. Integral management involves several specialists and enzyme replacement therapy is the main treatment, although gene therapy shows promising advances.

Introducción

La enfermedad de Pompe, también conocida como enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo 2 (GSD2), (1) es un trastorno metabólico autosómico recesivo causado por una mutación en el gen GAA,(1,3) desencadenando la acumulación de glucógeno lisosomal, (2,3) en el tejido muscular estriado y cardíaco.(3) Puede clasificarse en infantil o tardía según la edad de aparición, siendo la primera más severa. (3) Ambos fenotipos se caracterizan por debilidad muscular generalizada que progresa hasta falla ventilatoria secundaria al compromiso diafragmático. (2) En este artículo se presenta el caso de un paciente masculino de 22 años, en quien se diagnosticó esta condición durante la infancia posterior a una serie de eventos adversos y cuyo manejo con terapia de reemplazo enzimático durante los últimos 15 años ha disminuido el número de complicaciones asociadas, demostrando la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano de esta patología.

Reporte de caso

Paciente masculino fruto de gestación múltiple pretérmino, con peso de 1900 gramos y talla de 40 cm al nacer. Antecedentes

familiares se evidencian en la genealogía expuesta en la Figura 1. El cuadro clínico comenzó a partir de los 18 meses, evidenciando inicialmente dificultad en la alimentación secundaria a debilidad en los músculos de la masticación y la deglución, que requirió ajustes en la dieta, además de hipotonía facial y episodios intermitentes de cianosis.

A los 2 años de edad, presentó deposiciones líquidas diarias, inicialmente atribuidas a intolerancia alimentaria, la cual fue posteriormente descartada. A los 3 años, presentó un cuadro infeccioso, debido a una infección por Virus Sincitial Respiratorio que progresó a sepsis y falla multiorgánica, requiriendo manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), intubación orotraqueal y tratamiento con pentaglobin por refractariedad al manejo convencional.

Adicionalmente, se evidenció compromiso respiratorio asociado a la fonación y la marcha, a pesar del uso de oxígeno suplementario. A los 4 años, se encontraron niveles elevados de transaminasas (>1000 U/L) y colesterol (>900 mg/dL), fue valorado por gastroenterología, donde se encuentra hepatomegalia y se programa una biopsia hepática para confirmar la sospecha diagnóstica de glucogenosis.

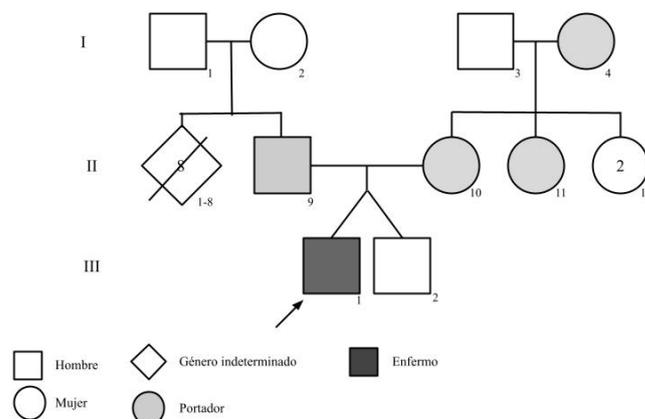


Imagen 1. Bocio Tiroideo.

Durante la biopsia, el paciente experimentó una reacción adversa a la anestesia inhalada, que se trató con relajantes musculares que provocaron la parálisis del centro respiratorio y edema pulmonar. Requirió manejo en UCI, con 3 intentos fallidos de extubación, por lo que se realizó traqueostomía y gastrostomía. Además de la biopsia hepática, se realizaron biopsia de músculo estriado en el tórax y miembro inferior, que confirmaron el diagnóstico de glucogenosis.

Durante la hospitalización, se inició la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) con alfa-glucosidasa a una dosis de 20 mg/kg cada 2 semanas. Este tratamiento resultó en una mejoría significativa en la marcha, masticación y deglución; así como una disminución de la cianosis y disnea posterior a la extubación. Al egreso se inició manejo integral con terapia cardiopulmonar, respiratoria, física, ocupacional y fonoaudiología.

A los 10 años, posterior a un esfuerzo excesivo durante la terapia física, se generó pérdida gradual de la fuerza y el equilibrio en miembros inferiores, resultando en una fractura de fémur sin posibilidad de rehabilitación por debilidad muscular. A los 14 años presentó alteración en la postura y compromiso respiratorio secundario a escoliosis, la cual quirúrgicamente se corrigió parcialmente a los 16 años. A los 20 años se realizó un ajuste en la dosis de TRE a 40 mg/kg cada 2 semanas. Hasta la fecha (22 años de edad actual) no ha presentado complicaciones asociadas a esta terapia y ha permanecido estable con una leve progresión del compromiso muscular y respiratorio.

Discusión

La enfermedad de Pompe (OMIM #232300), conocida como enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo 2 (GSD2), es una alteración metabólica catabólica autosómica recesiva causada por la mutación homocigota o heterocigota compuesta del gen *GAA* (2) ubicado en el cromosoma 17q25.3 (1). Este es el responsable de producir α -1,4-glucosidasa, enzima lisosomal que se encarga de degradar el glucógeno en los lisosomas (1).

Debido al compromiso enzimático, se forman depósitos de glucógeno en los lisosomas del músculo esquelético, músculo cardíaco y el sistema nervioso (3). Además de generar los depósitos lisosomales de glucógeno, genera múltiples disfunciones celulares como defectos en la autofagia, desregulación de la señalización de mTORC1, la homeostasis del calcio, la respuesta inflamatoria y la apoptosis (1). Esta enfermedad tiene una incidencia variable según la raza y algunas poblaciones presentan mutaciones específicas asociadas (2). Inicialmente, se comprometen los músculos voluntarios, especialmente en las extremidades, y progresa hasta comprometer el tejido cardíaco y por último el diafragma (2).

Esta condición se puede dividir en dos tipos: infantil (IOPD) y tardía (LOPD). La forma infantil se manifiesta antes del año de vida, los síntomas son severos ya que se conserva <20 % de la actividad enzimática (4) e incluyen debilidad muscular, cardiomegalia (especialmente cardiomiopatía hipertrófica que puede obstruir el flujo de salida del ventrículo izquierdo), hepatomegalia, macroglosia, pobre alimentación y compromiso respiratorio (1).

La forma tardía presenta síntomas variables en términos de severidad y progresión, dado por mutaciones de la enzima (3). Los síntomas comunes incluyen debilidad muscular progresiva en miembros inferiores y paraespinales, compromiso respiratorio y gastrointestinal como disfagia y diarrea crónica, tal como en el caso del paciente presentado (4). El compromiso cardíaco es poco frecuente (4). En ambas formas, la falla ventilatoria debido al compromiso diafragmático es la principal causa de muerte (2).

Diagnostico

El diagnóstico temprano es crucial para el tratamiento y la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, este suele ser un desafío por su infrecuencia y requiere una alta sospecha clínica. Existen varias herramientas diagnósticas, como pruebas de laboratorio (creatinquinasa sérica y oligosacáridos en orina), radiografía de tórax, estudios cardíacos (electrocardiograma y ecocardiograma), electromiografía y resonancia magnética. Siendo el análisis enzimático en tejidos y la secuenciación genética el "gold standard" para confirmar el diagnóstico (5,6).

El análisis enzimático puede realizarse en diferentes tejidos, como biopsia de músculo, cultivo de fibroblastos, muestras de sangre seca o linfocitos/leucocitos en muestra de sangre líquida. Tiene como fundamento medir la actividad de la enzima *GAA*, utilizando un inhibidor (acarbosa o maltosa) para mejorar su desempeño (5,6). Se considera un resultado positivo, la disminución en la actividad enzimática y requiere una confirmación diagnóstica mediante un segundo análisis enzimático y estudio genético (5,6).

El estudio genético consiste en secuenciar el gen responsable de la enzima *GAA* para detectar mutaciones relacionadas a las manifestaciones de la enfermedad y también proporciona información para la asesoría genética familiar (5,6). En este caso se realizó tanto la biopsia de diferentes tejidos como el estudio genético tanto del paciente como de su familia, lo cual permitió llegar al diagnóstico definitivo.

Los niveles elevados de creatina quinasa y otras enzimas como aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT) y la lactato deshidrogenasa (LDH) pueden indicar alteraciones musculares aunque, en algunos casos estos niveles pueden estar en límites normales. En orina, se pueden detectar niveles elevados de tetrasacárido de glucosa, especialmente en niños (7,8).

La electromiografía revela una miopatía que afecta los músculos de forma proximal, mientras que la resonancia magnética ayuda a evaluar la localización y extensión de los cambios musculares. En la radiografía de tórax se puede observar cardiomegalia y en los estudios cardíacos, se pueden evidenciar anomalías como un intervalo PR acortado, complejos QRS altos, aumento del intervalo QT y engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo con o sin obstrucción del tracto de salida (7,8).

Manejo terapéutico

Actualmente no existe una cura para esta enfermedad, sin embargo, hay opciones terapéuticas disponibles para disminuir su progresión y mejorar la calidad de vida de los pacien-

tes. La TRE es el enfoque estándar y consiste en administrar una versión modificada de la enzima GAA deficiente (9,10). La -glucosidasa ácida humana recombinante (Myozyme o Lumizyme) se utiliza en la TRE en ambas formas de presentación (10). La dosis típica es de 20 mg/kg IV cada 2 semanas (11), pero puede ajustarse según la respuesta a 20 mg/kg a la semana o 40 mg/kg cada 2 semanas (12). En el caso de este paciente, se ha empleado TRE a estas dosis sin complicaciones y con buenos resultados.

La TRE elimina eficazmente el glucógeno del corazón y mejora la función cardíaca, pero, es menos eficaz en el músculo esquelético y no resuelve los problemas respiratorios ni el deterioro neurológico, en este último por su pobre penetración de la barrera hemato encefálica y hematoneural (10). En la presentación temprana, la TRE ha demostrado mejoría de la función cardíaca, supervivencia prolongada a largo plazo y una menor necesidad de ventilación invasiva (13). En la presentación tardía, es difícil evaluar la respuesta al tratamiento debido a la variabilidad fenotípica y genotípica, diagnóstico y manejo tardío, baja prevalencia de la enfermedad y tamaños de muestra pequeños en los estudios publicados (11).

La TRE requiere administración de por vida, no obstante, la terapia génica surge como una alternativa eficaz (14). Esta implica la entrega de un gen funcional (transgen) mediante vectores virales no patógenos, como los virus adenoasociados (13,15). Su eficacia depende de la capacidad del vector en impulsar la expresión génica en el tejido diana y de la tolerancia inmunitaria del receptor a la proteína transgénica (15).

Conclusiones

- La enfermedad de Pompe es una entidad con prevalencia baja dentro de la población general, con una presentación y severidad variable según la edad de aparición, por lo tanto la sospecha clínica es fundamental para su diagnóstico oportuno.
- Existen diferentes pruebas para su diagnóstico, sin embargo, el gold standard es el análisis enzimático en muestra de tejido, sumado a la secuenciación genética.
- El diagnóstico oportuno y el inicio rápido de la TRE son claves en la sobrevida y pronóstico de la evolución de la enfermedad.
- La TRE es actualmente el tratamiento de elección en ambas formas de presentación, se debe continuar de por vida y ha demostrado excelente respuesta clínica.
- La terapia génica es una posibilidad terapéutica en el futuro, sin embargo, requiere estudios adicionales.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores del presente escrito reporta conflictos de interés, tales como relaciones con la industria, relaciones personales, cargos académicos o institucionales o posiciones intelectuales que puedan influir en sus juicios respecto a las conclusiones del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Entry - *606800 - GLUCOSIDASE, ALPHA, ACID; GAA - OMIM [Internet]. Omim.org. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/606800>
2. Sidorina A, Catesini G, Levi Mortera S, Marzano V, Putignani L, Boenzi S, et al. Combined proteomic and lipidomic studies in Pompe disease allow a better disease mechanism understanding. *J Inher Metab Dis*. 2021 May;44(3):705-717. <https://www.doi.org/10.1002/jimd.12344>.
3. Marques JS. The Clinical Management of Pompe Disease: A Pediatric Perspective. *Children*. 2022 Sep 16;9(9):1404. <https://www.doi.org/10.3390/children9091404>
4. Fatehi F, Ashrafi MR, Babaee M, Ansari B, Beiraghi Toosi M, Boostani R, et al. Recommendations for infantile-onset and late-onset Pompe disease: An Iranian consensus. *Frontiers in Neurology*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.739931>
5. Davison JE. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. *J Mother Child*. 2020 Oct 2;24(2):3-8 <https://doi.org/10.34763/jmotherandchild.20202402si.2001.000002>
6. Stevens D, Milani-Nejad S, Mozaffar T. Pompe Disease: a Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Overview. Vol. 24, *Current Treatment Options in Neurology*. Springer; 2022. p. 573-88. <https://doi.org/10.1007/s11940-022-00736-1>
7. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Vol. 15, *Neurotherapeutics*. Springer New York LLC; 2018. p. 928-42. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y>.
8. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarrino S, Zizzo C, Francofonte D, et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Aug 3;12(15):15856-15874. <https://doi.org/10.18632/aging.103794>
9. Marisa Wexler MS. Pompe disease [Internet]. *Pompe Disease News*. 2022 [citado el 22 de abril de 2023]. Disponible en: <https://pompediseasenews.com/what-is-pompe-disease/>
10. Unnisa Z, Yoon JK, Schindler JW, Mason C, van Til NP. Gene therapy developments for Pompe disease. *Biomedicines* [Internet]. 2022;10(2):302. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10020302>
11. Sarah B, Giovanna B, Emanuela K, Nadi N, Josè 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* [Internet]. 2022 [citado el 22 de abril de 2023];269(2):733-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10526-5>
12. Lecis M, Rossi K, Guerzoni ME, Mariotti I, Iughetti L. Enzyme replacement therapy (ERT) on heart function changes the outcome in patients with infantile-onset Pompe disease: A familial history. *Case Rep Pediatr* [Internet]. 2023 [citado el 23 de abril de 2023];2023:8470341. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cripe/2023/8470341/>
13. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: From basic science to therapy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2018 [citado el 23 de abril de 2023];15(4):928-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117059/>
14. Davison JE. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. *J Mother Child* [Internet]. 2020;24(2):3-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.34763/jmotherandchild.20202402si.2001.000002>
15. Lecis M, Rossi K, Guerzoni ME, Mariotti I, Iughetti L. Enzyme replacement therapy (ERT) on heart function changes the outcome in patients with infantile-onset Pompe disease: A familial history. *Case Rep Pediatr* [Internet]. 2023 [citado el 23 de abril de 2023];2023:8470341. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cripe/2023/8470341/>