

## Enfermedad de Pompe forma infantil (glucogenosis tipo II). Informe de dos casos en niños mexicanos descubiertos por autopsia

Dra. Cecilia Ridaura-Sanz,\* Dra. Beatriz de León-Bojorge,\* Dra. Leticia Belmont-Martínez,\*\* Dra. Marcela Vela-Amieva\*\*

### RESUMEN

Se presentan los casos de dos niños mexicanos de cinco y seis meses de edad con glucogenosis tipo II, diagnosticados por autopsia. El diagnóstico se basó en los hallazgos tisulares característicos, debidos a la acumulación de glucógeno en el corazón, músculo esquelético y en las neuronas centrales y periféricas. A pesar de que el diagnóstico de laboratorio de esta enfermedad se puede realizar fácilmente en gotas de sangre depositadas en papel filtro, y que tiene tratamiento enzimático específico, desgraciadamente en nuestro país este padecimiento se sigue identificando por autopsia, por lo cual suponemos que su frecuencia está subestimada.

**Palabras clave:** Enfermedad de Pompe, glucogenosis II, enfermedades lisosomales, trastornos de depósito lisosomal, cardiomiopatía, errores del metabolismo.

### ABSTRACT

We present two cases of type II glycogenosis diagnosed at autopsy in two Mexican boys 5 and 6 months of age. The diagnosis was based on characteristic tissue findings secondary to glycogen overload in the heart, skeletal muscle and central and peripheral neurons. Although clinical diagnosis and treatment are feasible, unfortunately this disease is usually identified at autopsy and hence its actual frequency is underestimated in our country.

**Key words:** Pompe disease, glycogenosis type II, lisosomal disorders, cardiomyopathy, metabolic diseases

En 1932, el patólogo holandés Johan C. Pompe describió el caso de una niña de siete meses de edad con un corazón extraordinariamente crecido, que murió poco tiempo después de ser admitida al hospital. El hallazgo principal en la necropsia fue el acúmulo masivo de glucógeno no sólo en el hígado, sino en corazón y en todos los tejidos del cuerpo. Esta fue la primera mención del trastorno que algunos años después se conocería como enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II (GSD II). En 1963 Hers estudió con microscopía electrónica un caso con glucogenosis generalizada y

descubrió que el glucógeno se encontraba rodeado de membranas, por lo que ésta fue la primera enfermedad lisosomal reconocida<sup>1</sup>. La causa de este trastorno es la deficiencia de la enzima lisosomal  $\alpha$ -glucosidasa ácida (GAA) que ocasiona acumulación multisistémica de glucógeno<sup>2</sup>.

La enfermedad de Pompe es un error innato del metabolismo que tiene herencia autosómica recesiva. Ocurre por igual en ambos sexos; el gen de la GAA se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q25)<sup>3,4</sup>. Se han descrito varias mutaciones en dicho gen; dichas mutaciones son

\* Departamento de Patología.

\*\* Genética de la Nutrición.

Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Cecilia Ridaura-Sanz. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C Col. Insurgentes-Cuicuilco, Del. Coyoacán, CP 04530, México, D.F. Correo electrónico: cridaura@correo.unam.mx o cridaura@gmail.com

Recibido: febrero, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Ridaura SC, De León BB, Belmont ML, Vela AM. Enfermedad de Pompe forma infantil (glucogenosis tipo II). Informe de dos casos en niños mexicanos descubiertos por autopsia. Acta Pediatr Mex 2009;30(3):142-7.

ampliamente heterogéneas y suelen ser particulares de cada país. Dado que en México esta enfermedad es poco diagnosticada, no se conoce bien su espectro mutacional, pero existen informes de otros países en los que se analizan poblaciones hispanas que refieren mutaciones específicas de este grupo poblacional <sup>5</sup>.

La frecuencia de la enfermedad de Pompe no se conoce con precisión, pero los datos varían de 1:14,000 a 1:300,000, dependiendo del grupo étnico y geográfico<sup>6</sup>. La incidencia combinada se estima cercana a 1:40,000 <sup>7-9</sup>.

Debido a que las manifestaciones clínicas primordiales del padecimiento son la debilidad y la hipotonía, la enfermedad de Pompe generalmente se considera como una enfermedad neuromuscular o una miopatía metabólica. Su gran variabilidad fenotípica ha llevado a clasificarla en dos tipos, dependiendo de la edad de presentación, la de inicio temprano (infantil) y la de inicio tardío (juvenil o del adulto), sin embargo en la actualidad, la enfermedad puede considerarse como un espectro continuo de manifestaciones que varían en función de la actividad residual de la enzima GAA, pero cuya historia natural conduce a debilidad progresiva y muerte debido a la acumulación de glucógeno.

La forma más grave es la de inicio temprano; se caracteriza por cardiomiopatía hipertrófica, hipotonía y debilidad muscular generalizada, seguidas de muerte por falla cardiorrespiratoria, usualmente antes del año de edad. En publicaciones recientes de Krishnani y cols se refiere que la edad promedio en la cual inician los síntomas es a las cinco semanas (1.6 meses), y que el diagnóstico suele realizarse entre los 4.5 y 5.3 meses de edad. La muerte ocurre generalmente entre los 6 y los 7.7 meses de edad <sup>10</sup>. Otros estudios señalan que los síntomas suelen iniciar a los cuatro meses; el primer apoyo ventilatorio ocurre a los 5.9 meses y la muerte a los 8.7 meses<sup>11</sup>. También son características de la enfermedad la cardiomegalia, la cardiomiopatía, la dificultad respiratoria, la dificultad para la alimentación, las infecciones respiratorias repetidas y la falla para medrar. Puede haber pérdida de habilidades adquiridas de forma temprana y retraso global del desarrollo. En algunos pacientes se observan macroglosia y hepatomegalia <sup>12</sup>.

La forma tardía puede presentarse a cualquier edad, y se caracteriza por disfunción musculoesquelética progresiva; excepcionalmente involucra a la función cardíaca. Los músculos inicialmente afectados suelen ser los proximales

de miembros inferiores y tronco, seguidos del diafragma y de los accesorios de la respiración. Conforme la debilidad muscular avanza, los pacientes requieren estar en silla de ruedas y asistencia ventilatoria. La edad de la muerte varía dependiendo de la velocidad de progresión de la enfermedad, del grado de afección de los músculos respiratorios y de otras comorbilidades <sup>13</sup>. Las alteraciones histopatológicas de la GSD II son patognomónicas, y consisten en la vacuolización de las células del miocardio, músculo estriado, hígado y neuronas, las cuales contienen gran cantidad de glucógeno que se revela con tinciones de PAS (ácido periódico de Schiff). Con el microscopio electrónico se puede apreciar que el glucógeno se encuentra en el interior de los lisosomas, a diferencia de otras enfermedades por depósito de glucógeno, en las que dicha sustancia está libre en el citoplasma de las células hepáticas y musculares.

Las enfermedades lisosomales han adquirido importancia en la última década, por dos situaciones específicas: 1) las nuevas técnicas de laboratorio que facilitan su diagnóstico y, 2) los nuevos tratamientos. En la actualidad el diagnóstico de algunas de las enfermedades lisosomales se puede realizar sencillamente mediante la cuantificación de la actividad enzimática específica en 5 ó 6 gotas de sangre depositadas en papel filtro<sup>14</sup>, y en todo el mundo se está estableciendo un número creciente de laboratorios que pueden procesar dichas enzimas lisosomales.

Por otro lado, durante años, las opciones terapéuticas para estas patologías eran mínimas, pero ahora existe toda una gama de tratamientos que va desde la reducción de sustratos, las chaperonas, el trasplante de médula ósea, de células madre o de ambas, hasta la terapia de reemplazo enzimático (TRE). Recientemente se publicaron los beneficios de la TRE tiene en pacientes con enfermedad de Pompe<sup>15</sup>. Por los motivos anteriores, es necesario que los médicos conozcan mejor las enfermedades de depósito lisosomal, para que puedan sospecharlas y confirmarlas, con objeto de poderles ofrecer una oportunidad de tratamiento a estos pacientes.

Si bien los estudios de cuantificación de la enzima GAA en papel filtro y la determinación molecular del genotipo son estudios muy útiles y no invasivos para sustentar la enfermedad de Pompe, la aproximación diagnóstica mediante el análisis de tejidos (biopsias) es muy útil y hasta el momento la cuantificación enzimática en una biopsia muscular o en fibroblastos de la piel sigue

considerándose como el estándar de oro para la confirmación de la enfermedad <sup>16</sup>. La biopsia de músculo tiene la ventaja que los resultados de la cuantificación son más rápidos (puesto que el crecimiento de los fibroblastos de la piel tarda entre 4 a 6 semanas) lo cual evita retrasar el diagnóstico.

La biopsia muscular, además de ser útil para la cuantificación enzimática, permite conocer la cantidad de glucógeno acumulado y su localización (intralisosomal y citosólica), lo cual ayuda a establecer la gravedad de cada caso.

En este trabajo se presentan dos pacientes con GSD II forma infantil, confirmados por autopsia, cuyo diagnóstico no se sospechó en vida.

## PRESENTACIÓN DE CASOS

### Caso 1

Niño de cinco meses, producto de gesta V; padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. Hermano fallecido a los seis meses por aparente bronconeumonía; resto de hermanos sanos. Desde los dos meses tuvo tos con expectoración blanquecina, estertores, cianosis al llanto, fatiga durante la alimentación y diaforesis. Retraso global en el desarrollo, con falla para medrar. Soplo holosistólico en área precordial; ECG con bloqueo de rama derecha, sobrecarga biventricular y lesión subepicárdica. Ultrasonido cardíaco: cardiomegalia global y derrame pericárdico. Hepatomegalia 3-4-4 cm por debajo del borde costal. Con el diagnóstico clínico de miocarditis y pericarditis; se realizó ventana pericárdica con drenaje de 10 mL de líquido cetrino, en ese momento tuvo fibrilación ventricular y paro cardíaco.

### Caso 2

Niño de seis meses, producto de gesta V, padres jóvenes no consanguíneos sanos. Dos hermanos fallecidos, uno a los tres años de edad con diagnóstico clínico de tuberculosis pulmonar y otro lactante con tos y fiebre sin diagnóstico. Inició su padecimiento a los tres meses, con tos, rinorrea, fiebre, dificultad respiratoria progresiva, náuseas, diarrea y distensión abdominal. A la exploración física se encuentra retraso en el neurodesarrollo, desnutrición de II grado, moniliasis oral, cianosis peribucal y hepatomegalia 3-3-3 cm. Soplo sistólico en el mesocardio. Telerradiografía de tórax: Cardiomegalia grado II a expensas de cavidades

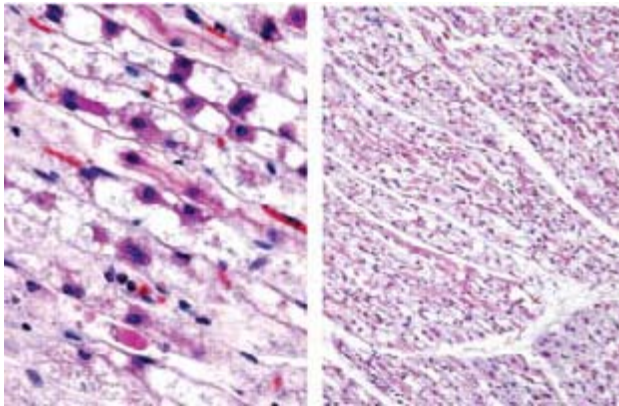
izquierdas. Ecocardiografía. Dilatación del ventrículo izquierdo, fracción de expulsión <40%. ECG. Bradicardia, datos de sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo. Progresó la insuficiencia cardiorrespiratoria y falleció a los seis días de hospitalización, con diagnóstico de miocarditis de etiología desconocida.

Ambos estudios postmortem mostraron cardiomegalia con engrosamiento concéntrico del miocardio. Histológicamente se encontró material anormal en el citoplasma de las células miocárdicas que tiñe con PAS+ y se digiere con diastasa. Se observó destrucción de miofibrillas que le da un aspecto espumoso. Esta misma alteración se encontró en hepatocitos y células de Kupffer, músculo estriado, músculo liso, y en neuronas (sistema nervioso central y periférico) (Figuras 1 a 4).

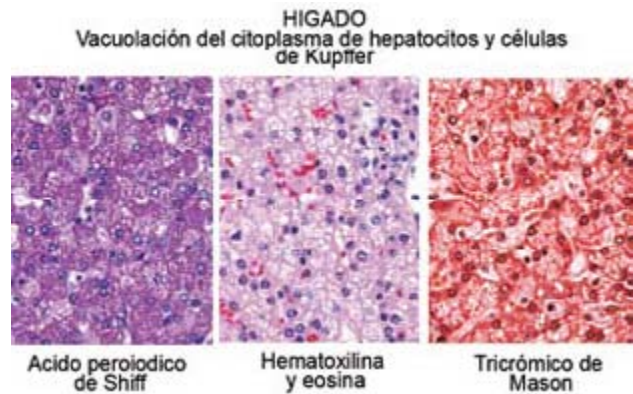
## DISCUSIÓN

En estos casos, a pesar de que había datos criterios para sospechar la enfermedad de Pompe, ésta no se consideró como posibilidad, incluso cuando en ambas familias existía el antecedente de otros hijos fallecidos por cuadros respiratorios con diagnóstico mal definido, por lo que es importante que los pediatras conozcan mejor la ruta diagnóstica de la EP (Figura 5).

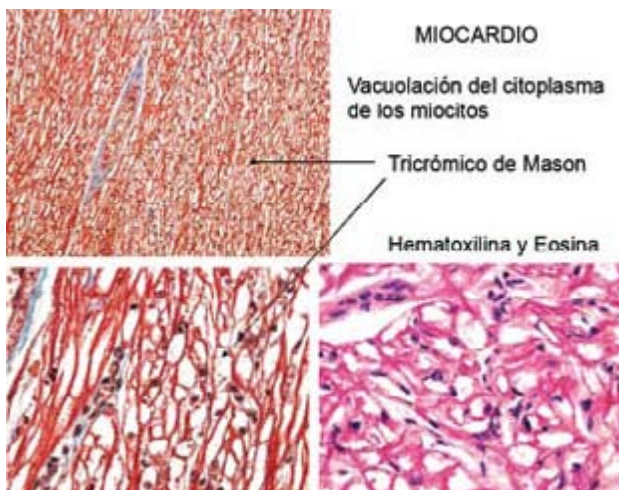
Las biopsias y estudios en pacientes con EP deben realizarse con sumo cuidado, puesto que estos niños tienen un riesgo anestésico muy elevado, que en ocasiones puede ser fatal, como sucedió en el primer paciente <sup>17</sup>. Los procedimientos anestésicos en pacientes con GSD II son extraordinariamente difíciles puesto que la cardiomiopatía hipertrófica que presentan suele causar alteraciones hemodinámicas graves. La isquemia miocárdica y el gasto cardíaco bajo son eventos comunes durante los procedimientos anestésicos en la EP. El engrosamiento de las paredes ventriculares eleva la presión del ventrículo izquierdo e incrementa el riesgo de isquemia subendocárdica. Se han descrito otros casos de paro cardiorrespiratorio en la EP durante la anestesia con halotano, sevoflurano e infusión de propofol <sup>18</sup>. Los agentes anestésicos en pacientes con EP (especialmente en los que no han recibido tratamiento) deben ser cuidadosamente seleccionados. Se prefiere el uso de ketamina y etomidato. También debe evitarse el suxamethonium porque potencialmente puede producir rabdomiolisis con hiperkalemia <sup>19</sup>.



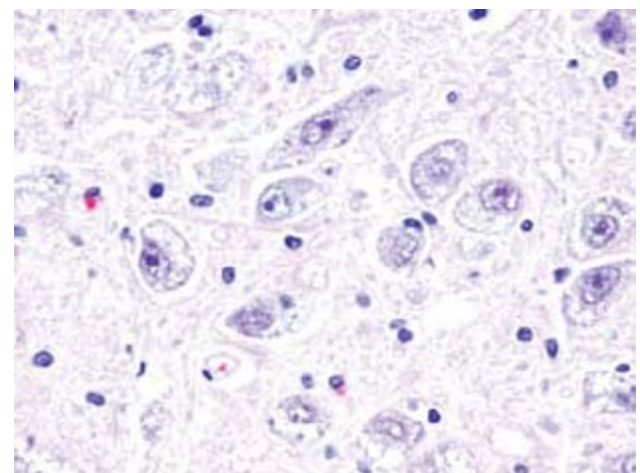
**Figura 1.** Muestra histopatológica de músculo esquelético.



**Figura 2.** Tinciones en muestra de hígado.



**Figura 3.** Muestra histopatológica de miocardio.

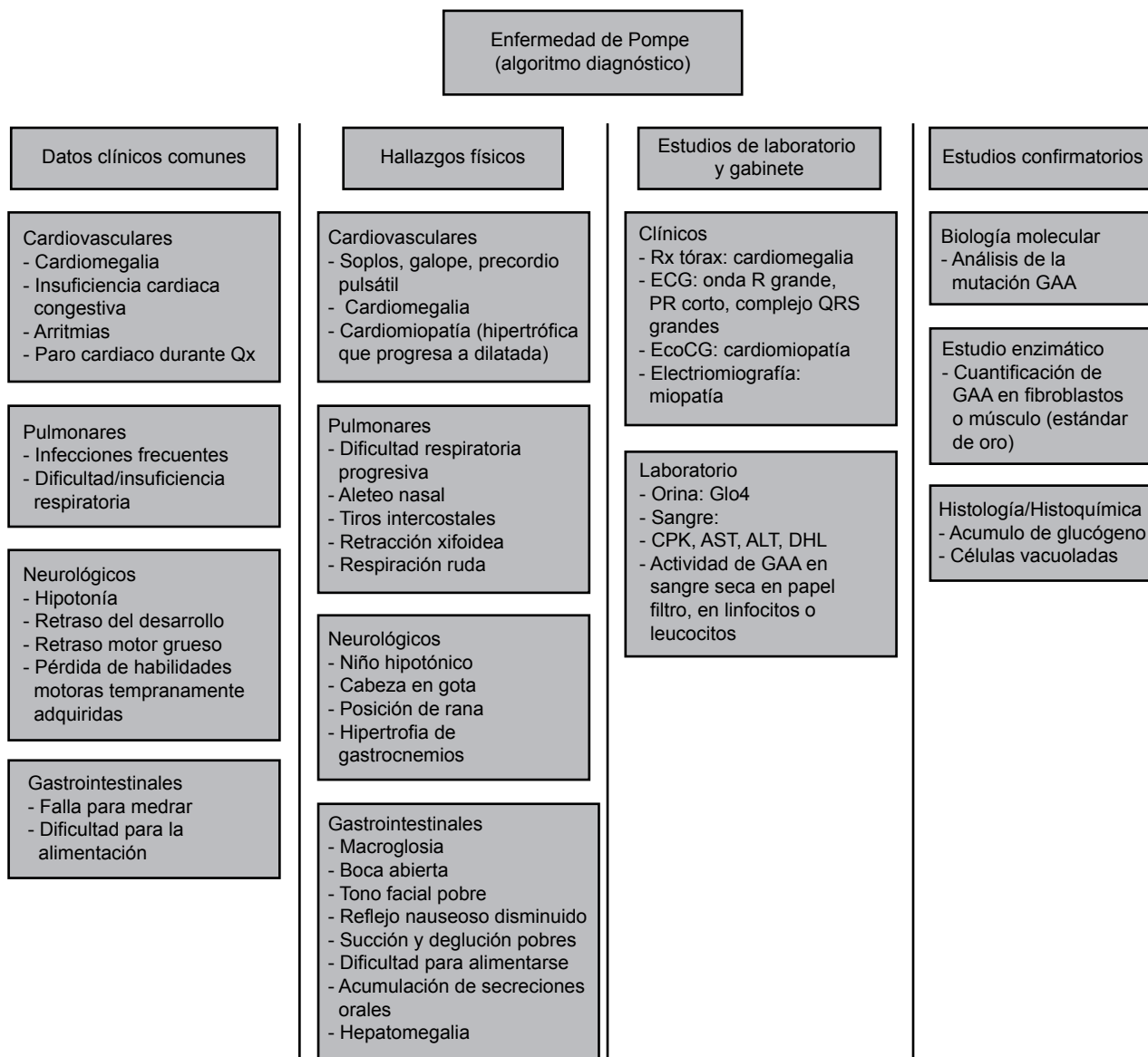


**Figura 4.** Neuronas de núcleos bulbares con citoplasma espumoso.

En México se desconoce la incidencia de esta enfermedad, pero suponemos se encuentra subestimada, puesto que el diagnóstico no suele sospecharse, como lo demuestran estas dos familias y los casos suelen confundirse con otras patologías más comunes. Por esta razón es importante conocer los aspectos esenciales de estos padecimientos sobre todo porque actualmente ya existe en México la terapia de reemplazo enzimático, lo cual ofrece al paciente la oportunidad de modificar favorablemente la historia natural de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

Los casos descritos tenían la historia natural típica de la GSD II, pero ninguno de los dos se diagnosticó en vida, pues la enfermedad no se sospechó. En pacientes con cardiomegalia, hepatomegalia, retraso del neurodesarrollo y dificultad respiratoria progresiva, se debe sospechar GSD II. Es muy importante sensibilizar a los médicos sobre la existencia de esta enfermedad para que puedan hacer su diagnóstico temprano y ofrecer tratamiento oportuno a los pacientes.



**Figura 5.** Algoritmo diagnóstico para la Enfermedad de Pompe. Modificado de Krishnani P y cols<sup>6</sup>.

## REFERENCIAS

1. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963;86:11-16.
2. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid  $\alpha$ -glucosidase (acid maltase) deficiency. In Scriver CR, Beaudet AC, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 3398-420.
3. Martiniuk F, Mehler M, Pellicer A, Tzall S, LaBadie G, Hobart C, et al. Isolation of a cDNA for human acid alpha glucosidase and detection of genetic heterogeneity for mRNA in three alpha glucosidase deficient patients. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83:9641.
4. Hoefsloot LH, Hoogeveen-Westerveld M, Reuser AJJ, Oostra BA. Characterization of the human lysosomal alpha glucosidase gene. *Biochem J* 1990;272:493.
5. Palmer RE, Amartino HM, Niizawa G, Blanco M, Pomponio RJ, Chamois NA. Pompe disease (glycogen storage disease type

- II) in Argentineans: clinical manifestations and identification of 9 novel mutations. *Neuromuscul Disord* 2007;17(1):16-22.
6. Kishnani P, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case L, et al. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 2006;8(5):267-88.
7. Gort L, Coll MJ, Chabás A. Glycogen storage disease type II in Spanish patients: high frequency of c.1076-1G>C mutation. *Mol Genet Metab* 2007;92(1-2):183-7.
8. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713-16.
9. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;148(5):671-6.
10. Smith WE, Sullivan-Saarela JA, Li JS, Cox GF, Corzo D, Chen YT, Kishnani PS. Sibling phenotype concordance in classical infantile Pompe disease. *Am J Med Genet A* 2007;143A(21):2493-501.
11. Mardsen D. Infantile onset Pompe disease: a report of physicians narratives from an epidemiologic study. *Genet Med* 2005;7:147-50.
12. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004;144(suppl 5):S35-S43.
13. Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, Sieradzan KA et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology* 2004;63:1688-92.
14. Chamoles N, Blanco M, Gaggioli D. Fabry Disease: Enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2001;308:195-6.
15. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68(2):99-109.
16. Krishnani P, Howell RR, Byrne B, Darras B, Kishnani P, et al. Diagnostic challenges for Pompe disease: An under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med* 2006;8:289-96.
17. Ing RJ, Cook DR, Bengur RA, Williams EA, Eck J, Dear G de L, et al. Anaesthetic management of infants with glycogen storage disease type II: a physiological approach. *Paediatr Anaesth* 2004;14:514-9.
18. McFarlane HJ, Soni N. Pompe's disease and anaesthesia. *Anaesthesia* 1986;41:1219-24.
19. Riou B, Lecarpentier Y, Viras P. Effects of etomidate on the cardiac papillary muscle of normal hamsters and those with cardiomyopathy. *Anesthesiology* 1993;78:83-90.