



# Estudio de correlación genotipo-fenotipo en una familia mexicana con enfermedad de Pompe tardía

## Genotype-phenotype correlation study in a Mexican family with late Pompe disease.

Cruz Antonio González-Santillanes,<sup>1</sup> Juan José Ríos-Tostado,<sup>3</sup> Adina Selenia Gómez-Paredes,<sup>2</sup> Ismael Velarde-Rodríguez,<sup>4</sup> Lucía Verdugo-Nieto,<sup>4</sup> Jesús Salvador Velarde-Félix<sup>5,6</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La enfermedad de Pompe es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen GAA que conducen a deficiencia de la actividad de la enzima alfa glucosidasa ácida, lo que resulta en la acumulación de glucógeno en las fibras musculares.

**CASOS CLÍNICOS:** Se describen los hallazgos clínicos, bioquímicos y moleculares de cinco hermanos con la enfermedad de Pompe de inicio tardío con evidente variación fenotípica intrafamiliar; sin embargo, en ellos el cuadro clínico fue lento y progresivo y todos los signos y síntomas pertenecían exclusivamente al sistema músculo-esquelético, pero con un constante fenotipo que afectaba meramente al sistema músculo-esquelético.

**CONCLUSIONES:** Esta comunicación, sumada a la bibliografía existente, confirma que la mutación c.-32-12T>G ejerce un efecto atenuador en la mutación c.1799G>A y que el efecto combinado de ambas produce un fenotipo músculo-esquelético.

**PALABRAS CLAVE:** Genotipo; enfermedad de Pompe.

### Abstract

**BACKGROUND:** Pompe disease is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the GAA gene that lead to a deficiency of the lysosomal acid alpha-glucosidase activity, which results in the accumulation of glycogen in muscle fibers.

**CLINICAL CASES:** This paper describes the clinical, biochemical and molecular findings in five siblings with late-onset Pompe disease with marked phenotypic phenotype intrafamilial variability; however, in them the clinical picture was slowly progressive and all the symptoms and signs belonged to the musculoskeletal system exclusively, but with a constant phenotype that merely affected the skeletal muscle system.

**CONCLUSION:** This report, together to previous reports, confirm that the c.-32-12T>G mutation exerts an attenuating effect about c.1799G>A mutation and the combined effect of both produces a musculoskeletal phenotype.

**KEYWORDS:** Genotype; Pompe disease.

<sup>1</sup> Unidad de Medicina Física y Rehabilitación del IMSS e ISSSTE.

<sup>2</sup> Gestión Médica del Hospital General Regional Número 1, IMSS, Culiacán, Sinaloa, México.

<sup>3</sup> Doctorado en Ciencias Biológicas, Facultad de Biología.

<sup>4</sup> Facultad de Medicina.

<sup>5</sup> Escuela de Biomedicina, Facultad de Biología. Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

<sup>6</sup> Centro de Medicina Genómica, Hospital General de Culiacán, Culiacán, Sinaloa, México.

**Recibido:** 21 de noviembre 2018

**Aceptado:** 26 de marzo 2019

### Correspondencia

Jesús Salvador Velarde Félix  
jsvelf@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

González-Santillanes CA, Ríos-Tostado JJ, Gómez-Paredes AS, Velarde-Rodríguez I y col. Estudio de correlación genotipo-fenotipo en una familia mexicana con enfermedad de Pompe tardía. Med Int Méx. 2019 noviembre-diciembre;35(6):969-974.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i6.2739>

## ANTECEDENTES

La enfermedad de Pompe, también conocida como enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II (OMIM: 232300), es un trastorno genético con herencia autosómica recesiva causado por mutaciones en el gen *GAA* que conduce a la deficiencia de  $\alpha$ -glucosidasa (*GAA*, OMIM: 606800), lo que resulta en la acumulación progresiva de glucógeno en los lisosomas de las células musculares<sup>1</sup> que destruye la arquitectura y función del músculo.<sup>2</sup> La enfermedad se clasifica, según la edad a la que aparecen los primeros síntomas, en enfermedad de Pompe infantil o clásica si los síntomas aparecen antes de los 12 meses y de inicio tardío o no clásica si los síntomas aparecen después.<sup>3</sup>

Por su incidencia, de 1 en 14,000 a 1 en 300,000 nacidos vivos, la enfermedad de Pompe se considerada poco frecuente; sin embargo, se ha descrito efecto fundador en diferentes poblaciones.<sup>1</sup> En este sentido, algunas mutaciones muestran un patrón étnico/geográfico específico asociado con un fenotipo en particular. Por ejemplo, la delección  $\Delta 18$  y la mutación C1935A se relacionan con el fenotipo severo en Sicilia y Taiwán, respectivamente,<sup>4,5</sup> mientras que la mutación c.-32-13T>G, asociada con la forma no clásica de la enfermedad, puede generar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, incluso dentro de una misma familia,<sup>6</sup> así como producir variaciones en la edad de aparición de los síntomas y tasa de progresión de la enfermedad cuando se combina con otra mutación nociva.<sup>7</sup>

Se comunica el caso clínico de cinco hermanos con enfermedad de Pompe tardío con un fenotipo clínico que afecta al sistema músculo-esquelético con un genotipo heterocigoto compuesto de las mutaciones c.-32-12T>G y c.1799G>A.

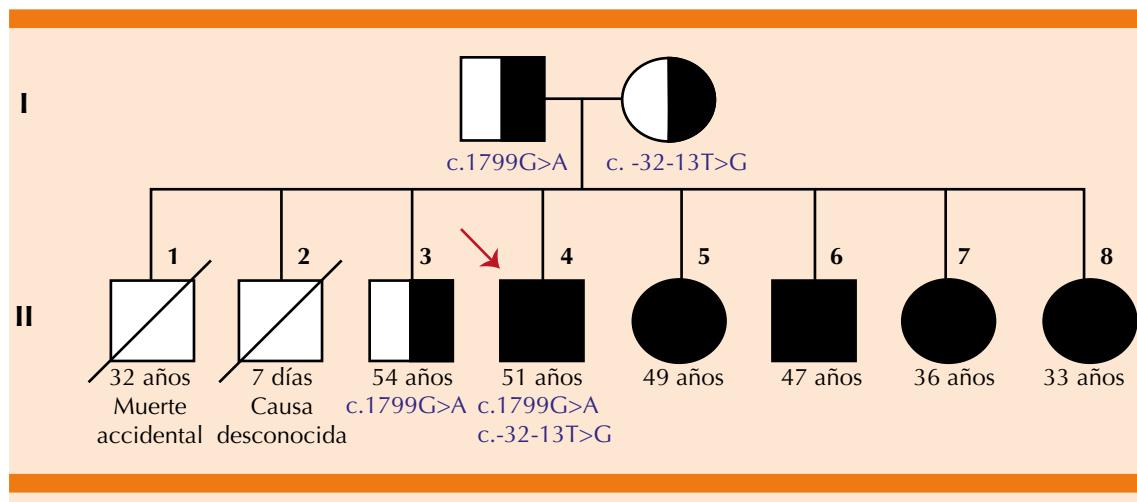
## CASOS CLÍNICOS

Familia nativa del estado de Sinaloa, México, con seis hermanos vivos de ocho embarazos (tres varones y tres mujeres, **Figura 1**), hijos de padres vivos no consanguíneos. El padre de 80 años de edad (I-1) padecía diabetes mellitus tipo 2 con actividad enzimática de *GAA* intralinfocitaria de 6.19  $\mu\text{mol/L/h}$  (referencia normal: > 4.50) y portador de la mutación c.1799G>A, y madre de 74 años, aparentemente sana y actividad enzimática de *GAA* de 4.40  $\mu\text{mol/L/h}$  y portadora de la mutación c.-32-12T>G.

El hijo II-1 falleció accidentalmente a la edad de 32 años sin ser estudiado; sin embargo, por la información obtenida durante las entrevistas familiares, no se descarta que también haya padecido la enfermedad de Pompe. El hijo II-2 falleció de causas desconocidas a los siete días de nacido. El hijo II-3 no tenía signos ni síntomas de la enfermedad de Pompe, su actividad enzimática de *GAA* fue de (3.87  $\mu\text{mol/L/h}$ ) y era portador de la mutación c.1799G>A, igual que el padre.

### Descripción clínica de los pacientes

El caso índice (II-4), varón de 51 años de edad, cuyos primeros síntomas aparecieron hacia 23 años (disnea de esfuerzo, adinamia, debilidad muscular y limitaciones para caminar), en enero de 2017 el paciente consultó al servicio de Medicina física y rehabilitación en el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) de Culiacán, Sinaloa, y fue diagnosticado con distrofia muscular y se sospechó enfermedad de Pompe, que fue confirmada en él y sus hermanos (video disponible en: <https://medicinainterna.org.mx/>). Los hermanos II-6 y II-8 también fueron atendidos en el IMSS y en ellos la debilidad muscular proximal fue el primer síntoma, con escápula alada en el paciente II-6 y fatiga muscular en la paciente II-8.



**Figura 1.** Árbol genealógico de una familia mexicana con enfermedad de Pompe de inicio tardío, que muestra segregación de las mutaciones c.1799G>A y c.-32-12T>G. La flecha representa el caso índice y la edad en años se refiere a la edad en la que los pacientes fueron estudiados y entrevistados.

Las hermanas II-5 y II-7 fueron atendidas en el servicio de Medicina física y rehabilitación en el ISSSTE de Culiacán, Sinaloa (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado). Los primeros signos y síntomas fueron debilidad muscular, mialgias y dificultad para subir escaleras en la paciente II-5 y taquicardia y debilidad muscular proximal en la paciente II-7.

Los cinco hermanos afectados actualmente reciben tratamiento con terapia de reemplazo enzimático mediante infusiones de alglucosidasa alfa (Myozyme, otorgado por el IMSS e ISSSTE) de acuerdo con los lineamientos oficiales de la Secretaría de Salud de México.<sup>8</sup>

El **Cuadro 1** muestra los resultados de las evaluaciones clínico-bioquímicas y el fenotipo clínico-bioquímico de los hermanos afectados, quienes eran heterocigotos compuestos para las mutaciones c.-32-12T>G y c.1799G>A. La debilidad muscular fue el primer síntoma en los hermanos afectados.

Las mutaciones encontradas en esta familia fueron depositadas en la base de datos ClinVar

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) con los códigos SCV000680487 y SCV000680488. Todos los miembros de la familia fueron informados de la investigación y posible publicación y firmaron el consentimiento informado.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Pompe es una afección neuromuscular hereditaria potencialmente fatal. Los pacientes manifiestan debilidad progresiva de los tejidos musculares, lo que resulta en disminución de las funciones cardíacas, respiratorias y locomotoras.<sup>1</sup>

Para este estudio realizamos una investigación clínica, bioquímica y molecular en cinco hermanos afectados por la forma tardía de la enfermedad de Pompe, en ambos padres y un hermano portador heterocigoto.

El **Cuadro 1** muestra los hallazgos clínicos y bioquímicos de los hermanos con la enfermedad de Pompe. Las similitudes clínicas entre los hermanos afectados destacan signos y síntomas propios del sistema músculo-esquelético, a

**Cuadro 1.** Hallazgos clínicos y bioquímicos de los hermanos afectados por la enfermedad de Pompe

Hallazgos	II-4 Hombre	II-5 Mujer	II-6 Hombre	II-7 Mujer	II-8 Mujer
<b>Misceláneos</b>					
Edad de aparición (años)	23	23	36	31	26
Electrocardiograma (ECG)	Normal	Normal	Bloqueo de rama derecha	Normal	Sobrecarga ventricular derecha <sup>a</sup>
<b>Sistema respiratorio</b>					
Disnea de esfuerzo	✓	✓	✓	✓	✓
Espirometría	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>Sistema neuromuscular</b>					
Electromiografía (EMG)	Patrón miopático	Patrón miopático	Patrón miopático	Patrón miopático	Patrón miopático
Escala de MRC	2/5	2/5	3/5	2/5	2/5
Debilidad en brazos	✓	*	✓	*	*
Escápula alada	✓	*	✓	*	*
Genuflexión	*	*	*	*	*
Dificultad para subir escaleras	✓	✓	✓	✓	✓
Debilidad progresiva de músculo pélvico	✓	✓	✓	✓	✓
Debilidad progresiva de músculo escapular	✓	*	✓	*	*
Atrofia muscular	✓	✓	✓	✓	✓
Hiporreflexia	✓	✓	✓	✓	✓
Intolerancia al ejercicio (fatiga temprana)	✓	✓	✓	✓	✓
Mialgias y calambres	✓	✓	✓	✓	✓
Contracturas, lordosis y escoliosis	*	*	*	*	*
<b>Hallazgos neuromotores</b>					
Marcha de Trendelenburg	✓	✓	✓	*	✓
Signo de Gowers	✓	✓	✓	✓	✓
Dificultad para caminar con talones	✓	✓	*	*	✓
Dificultad para caminar de puntillas	*	*	✓	*	*
<b>Pruebas bioquímicas</b>					
Creatina cinasa (UI/L)	216	496	366	495	637 U
Actividad de alfa glucosidasa ácida (GAA), $\mu$ mol/L/h	0.4	0.73	0.51	0.8	0.48
Alanina transaminasa (ALT), UI/L	62	53	47	66.7	No determinada
Aspartato aminotransferasa (AST), UI/L	36	61	51	78.5	58 UI/L
Lactato deshidrogenasa (LDH), UI/L	164	535	188	495	221

\*: datos no observados; ✓: datos observados.

MRC: Escala del Medical Research Council para evaluar la fuerza muscular; CK: intervalo de referencia: 24-170 UI/L; ALT: intervalo de referencia: 5-64 UI/L; AST: intervalo de referencia: 15-50 UI/L; LDH: intervalo de referencia: 230-460;  $\mu$ mol/L/h= unidad de medición de la actividad de la enzima alfa glucosidasa ácida (AGAL).<sup>a</sup> En este paciente el ecocardiograma Doppler mostró regurgitación tricuspídea leve.



saber: dificultad de genuflexión y subir escaleras, debilidad muscular progresiva en el área pélvica, amiotrofia, hiporreflexia, mialgias, calambres, signo de Gowers positivo. No obstante, la debilidad en los brazos, escápula alada y debilidad muscular progresiva en la escápula se observaron solamente en los varones. Otras diferencias observadas fueron la edad de aparición menor en mujeres (26.6 vs 29.5 años en varones, en promedio) y elevación de los niveles en las pruebas bioquímicas, resultados elevados en las pruebas bioquímicas en las hermanas, excepto el nivel de la actividad enzimática de la alfa glucosidasa ácida que fue mayor en los hermanos.

Hasta el momento se dispone de dos reportes de la combinación de las mutaciones encontradas en la familia estudiada. Herzog y colaboradores, en 2012, describieron un paciente adulto cuyos primeros síntomas fueron debilidad muscular y escoliosis.<sup>1</sup> Cinco años después, Nazari y su grupo reportaron una paciente adulta que inició con debilidad de la extremidad proximal, en el cuello y patrón de debilidad axial y facial.<sup>9</sup>

Respecto a la mutación c.-32-13T>G, ésta se considera de origen europeo y es la mutación más frecuente en pacientes con la forma no clásica de la enfermedad; prediciendo así un curso más leve de la enfermedad.<sup>1</sup> Para determinar si su existencia en México se debe a la llegada de los europeos a América, sería necesario buscarla en grupos indígenas mexicanos, mientras que la mutación c.1799G>A, no identificada previamente en México, tiene un origen geográfico más ubicuo y se ha visto en pacientes con enfermedad de Pompe clásica con fenotipo severo.

Asimismo, las anormalidades cardiacas encontradas en los hermanos II-6 y II-8 no se han descrito en pacientes con enfermedad de Pompe; sin embargo, el bloqueo de la rama derecha se

describió previamente en un niño después de 13 semanas de tratamiento con alglucosidasa alfa.<sup>10</sup> Por tanto, no descartamos que tales anormalidades cardiacas se deban a otros factores, como la edad o el estilo de vida.

Aunque no se realizó encefalograma, la entrevista clínica, la exploración física y el patrón electromiográfico nos llevaron a descartar un mal funcionamiento del sistema nervioso. En este sentido y basados en la revisión de la bibliografía y los datos clínicos de la familia en estudio, sugerimos un efecto atenuador de la mutación c.-32-13T>G sobre la mutación c.1799G>A y proponemos un fenotipo músculo-esquelético para este genotipo.

Por último, los hijos de los pacientes (los 10 sobrinos miembros de la tercera generación), portadores obligatorios de un alelo recesivo, ya recibieron consejo genético acerca del riesgo de recurrencia de la enfermedad de Pompe en caso de matrimonio consanguíneo entre ellos. Concluimos que el número de hermanos afectados en esta familia representa una oportunidad para investigar si la respuesta al tratamiento con alglucosidasa alfa humana recombinante varía en individuos con el mismo genotipo y posiblemente otras características clínicas y bioquímicas de la enfermedad de Pompe de inicio tardío.

### Agradecimientos

A los pacientes y sus familias por dar el consentimiento para publicar este reporte y permitirnos entrar a sus casas. Gracias también a Sanofi por realizar sin costo para nadie los análisis bioquímicos y moleculares. Al personal de salud y administrativo del IMSS, ISSSTE y Hospital General de Culiacán involucrados en la atención de los pacientes, especialmente al cardiólogo Marco Antonio Ríos Corral por su interpretación del electrocardiograma del paciente II-6.

## REFERENCIAS

1. Herzog A, Hartung R, Reuser AJJ, Hermanns P, Runz H, Karabul N, et al. A cross-sectional single-centre study on the spectrum of Pompe disease, German patients: molecular analysis of the GAA gene, manifestation and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:35-48. doi: 10.1186/1750-1172-7-35.
2. Sifi Y, Medjroubi M, Froissart R, Taqhane N, Sifi K, Ben-habiles A, et al. Clinical analysis of Algerian patients with Pompe disease. *J Neurodegener Dis* 2017;2017:9427269. doi: 10.1155/2017/9427269.
3. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: Early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol* 2013;54:219-227. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.03.009.
4. Dagnino F, Stroppiano M, Regis S, Bonuccelli G, Filocamo M. Evidence for a founder effect in Sicilian patients with glycogen storage disease type II. *Hum Hered* 2000;50:331-333. DOI: 10.1159/000022938.
5. Shieh JJ, Lin CY. Frequent mutation in Chinese patients with infantile type of GSD II in Taiwan: Evidence for a founder effect. *Human Mutat* 1998;11:306-312. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:4<306::AID-HUMU8>3.0.CO;2-S.
6. Papadopoulos C, Papadimas GK, Michelakis H, Kararizou E, Manta P. Highlighting intrafamilial clinical heterogeneity in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab Rep* 2014;1:2-4. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2013.10.002.
7. Wens SC, van Gelder CM, Kruijshaar ME, de Vries JM, van der Beek NA, Reuser AJ, et al. Phenotypical variation within 22 families with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:182-167.
8. Rábago-Rodríguez MR, Castro-Tarín M, García-Ortíz JE, Ortiz-Aranda M, Arellano-Valdés CA, Moreno-Gómez L. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe). México: Secretaría de Salud. Available at: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/506\\_GPC\\_EnfPompe/GER\\_GlucogenosisII\\_Pompe.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/506_GPC_EnfPompe/GER_GlucogenosisII_Pompe.pdf). (Acceso el 04 Dic 2017).
9. Nazari F, Sinaei F, Nilipour Y, Fatehi F, Streubel B, Ashrafi MR, et al. Late-onset pompe disease in Iran, a clinical and genetic report. *Muscle Nerve* 2017;55:835-840. doi: 10.1002/mus.25413.
10. Bonnefoy R, Labarthe F, Paoli F, Chantreuil J, Barthez MA, Froissart R. Enzyme replacement therapy in a boy with infantile Pompe disease: cardiac follow-up. *Arch Pediatr* 2008;15:1760-1774. doi: 10.1016/j.arcped.2008.09.014.

## AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.