



Pompe infantil tratado con alglucosidasa alfa e inmunomodulación

Infantile-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa and immunomodulation

Brenda Cristina Sesman-Bernal,* Cielo Gabriela Jiménez-Martínez,*
Luz María Sánchez-Sánchez,‡ Carmen Araceli Arellano-Valdez,§ Beatriz Macías-Gutiérrez,*
José Ramiro López-Jiménez,* Valentina Martínez-Montoya¶

* Hospital de Especialidades Pediátricas, IMSS-Bienestar. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México; ‡ Kids Doctor. Monterrey, Nuevo León, México; § Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México; ¶ Instituto de Oftalmología FAP Conde ABC Santa Fe. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Pompe (EP) de inicio infantil es la forma más grave de la enfermedad. La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con alglucosidasa alfa puede llevar al desarrollo de anticuerpos contra la enzima, que neutralizan su efecto. De ahí que existen protocolos para inducir tolerancia inmunológica (ITI). **Objetivo:** presentar el caso clínico de un niño con EP de inicio infantil manejado con inmunomodulación y alglucosidasa alfa. **Caso clínico:** masculino de cuatro meses de edad que ingresó por neumonía grave, hipotonía y cardiomiopatía. Después de dos meses de hospitalización, la EP se confirmó por baja actividad de la enzima alfa-glucosidasa ácida y una variante patogénica en el exón 10 c.1447G>T del gen GAA en estado homocigoto. Se inició TRE y el uso de ITI para tratar de mejorar la respuesta clínica. Tras el inicio de la TRE, el paciente mejoró y pudo ser egresado. De manera ambulatoria continuó con la aplicación de la enzima cada dos semanas, completando 23 dosis, pero sin desarrollar anticuerpos. Sin embargo, el paciente falleció de una complicación respiratoria a los 23 meses de edad. **Conclusiones:** este caso ilustra cómo los pacientes con EP de inicio infantil tienen mal pronóstico, a pesar de la TRE. Se requieren más esfuerzos para mejorar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Palabras clave: enfermedad de Pompe, alglucosidasa alfa, hipotonía, cardiomiopatía, lactante.

ABSTRACT

Introduction: infantile-onset Pompe disease (IPD) is the most severe form of the disease. Enzyme replacement therapy (ERT) with alpha-glucosidase can lead to the development of antibodies against the enzyme, neutralizing its effect. Therefore, protocols exist to induce immunological tolerance (ITI). **Objective:** to present the case of a child with infantile-onset IPD managed with immunomodulation and alpha-glucosidase. **Case report:** a 4-month-old male was admitted with severe pneumonia, hypotonia, and cardiomyopathy. After two months of hospitalization, IPD was confirmed by low acid alpha-glucosidase activity and a pathogenic variant in exon 10 c.1447G>T of the GAA gene in the homozygous state. ERT and ITI were initiated to improve clinical response. After the start of ERT, the patient improved and was discharged. The patient continued to receive the enzyme every two weeks as an outpatient, completing a total of 23 doses, but without developing antibodies. However, the patient died from a respiratory complication at 23 months of age. **Conclusions:** this case illustrates how patients with infantile-onset Pompe disease have a poor prognosis, despite enzyme replacement therapy. Further efforts are needed to improve the long-term prognosis for these patients.

Keywords: Pompe disease, alpha alglucosidase, hypotonia, cardiomyopathy, infant.

Correspondencia: Luz María Sánchez-Sánchez. E-mail: luzsanchez68@hotmail.com

Citar como: Sesman-Bernal BC, Jiménez-Martínez CG, Sánchez-Sánchez LM, Arellano-Valdez CA, Macías-Gutiérrez B, López-Jiménez JR et al. Pompe infantil tratado con alglucosidasa alfa e inmunomodulación. Rev Mex Pediatr. 2025; 92(6): 237-240. <https://dx.doi.org/10.35366/122760>



Abreviaturas:

CRIM = *cross-reactive immunologic material* (material inmunológico de reacción cruzada)
 EP = enfermedad de Pompe
 GAA = alfa-glucosidasa ácida
 IGIV = inmunoglobulina intravenosa
 IOPD = *Infantile-Onset Pompe Disease* (enfermedad de Pompe de inicio infantil)
 ITI = inducción a la tolerancia inmunológica
 LOPD = *Late-Onset Pompe Disease* (enfermedad de Pompe de inicio tardío)
 MTX = metotrexato
 RTX = rituximab
 TRE = terapia de reemplazo enzimático

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Pompe (EP) es un trastorno autosómico recesivo provocado por la deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida debido a variantes patogénicas en el gen *GAA* localizado en el cromosoma 17q25. Esta deficiencia conduce a la acumulación de glucógeno en los lisosomas, principalmente en el músculo esquelético y cardíaco, lo que origina una miopatía metabólica.¹

La incidencia global de la EP se estima en 1:40,000 recién nacidos vivos, aunque esta cifra es variable, dependiendo de la zona geográfica o grupo étnico.²

La presentación clínica de la EP es heterogénea, ya que depende de la edad de inicio de los síntomas, del tipo de afectación muscular y de la velocidad de progresión. En general, se clasifica en dos formas: la EP de inicio infantil (IOPD, por sus siglas en inglés) y la de inicio tardío (LOPD, por sus siglas en inglés). Los pacientes con IOPD debutan con hipotonía y cardiomiopatía antes de los 12 meses, y corresponde a la forma más grave, con una progresión rápida que lleva a muerte temprana debido a insuficiencia respiratoria o cardíaca. El diagnóstico de IOPD se considera como una urgencia, ya que, cuando no reciben tratamiento específico, estos pacientes requieren ventilación mecánica entre los 5-9 meses de edad y fallecen entre los 8-12 meses.³

El pronóstico de los pacientes con IOPD depende de su estado funcional al momento del diagnóstico, de la edad de inicio de tratamiento, del estatus CRIM (*Cross-Reactive Immunological Material*) y del desarrollo de anticuerpos contra la enzima alglucosidasa (IgG anti-rhGAA), la cual neutraliza el efecto de la terapia enzimática, permitiendo que la enfermedad progrese.⁴

El tratamiento actual para la EP es el reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa; sin embargo, puede desencadenar una respuesta inmunológica

mediada por linfocitos B y otra respuesta secundaria mediada por IgG. Estos anticuerpos impactan en la eficacia terapéutica de la enzima, ya que generan anticuerpos neutralizantes que inhiben la proteína y anticuerpos fijadores o de unión que afectan la farmacocinética.⁵

Determinar el estatus CRIM es importante, especialmente antes de iniciar la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con alglucosidasa alfa, porque ayuda a conocer la necesidad de inmunomodulación. Los pacientes que tienen ausencia completa de la proteína que expresa la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) son CRIM negativos y, por lo tanto, desarrollarán anticuerpos rhGAA.⁶

Existen protocolos de inducción a la tolerancia inmunológica (ITI) para prevenir la formación de anticuerpos contra la enzima, ya que pueden afectar la respuesta al tratamiento. Uno de estos protocolos incluye usar inmunoglobulina intravenosa (IGIV), metotrexato (MTX) y rituximab (RTX) durante las primeras seis semanas de infusión intravenosa de alglucosidasa alfa, e IGIV mensual por 5-6 meses posteriores.^{7,8}

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un niño con IOPD, con un estatus CRIM negativo, que recibió ITI y TRE con alglucosidasa alfa.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante masculino originario y residente de Chiapas. Hijo de la primera gestación de padres no consanguíneos. Nació a término por parto eutócico, pesó 3,620 gramos y midió 50 cm. Al nacimiento, se detecta labio y paladar hendido bilateral. Fue alimentado exclusivamente al seno materno, pero sin adecuada ganancia de peso y talla.

A los cuatro meses acudió a una campaña quirúrgica gratuita para plastia de labio, fue egresado a las 24 horas, sin detectar signos y síntomas de alarma. A los seis meses fue llevado al Hospital Infantil de Chiapas por dificultad respiratoria y fiebre. En la exploración física, se detectó hipotonía (no lograba sostener la cabeza), peso de 5.5 kg y talla de 66 cm (percentil < 5). Se diagnosticó neumonía adquirida en la comunidad y desnutrición grave. Se inició manejo avanzado de la vía aérea, se colocó catéter central para administración de líquidos, antibióticos y aminos. En radiografía de tórax se detectó cardiomegalia, y en ecocardiograma la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 34%, por lo que se diagnosticó miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo.

El paciente permaneció en ventilación mecánica sin lograr el retiro del ventilador debido al pobre esfuerzo respiratorio e hipotonía, requiriendo traqueostomía y gastrostomía a los siete meses de edad.

Se solicitaron estudios que reportaron: perfil tiroideo normal, CPK de 210 U/L (valor normal de 55-170), CK-MB de 21 U/L (valor normal de 0-16) y DHL de 1,207 U/L (valor normal de 170-580). Tenía un tamiz metabólico ampliado que descartó trastornos de la oxidación de ácidos grasos, acidemias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea, hipotiroidismo, deficiencia de biotinidasa y fenilcetonuria.

Los especialistas en Genética y Neurología Pediátrica sospecharon EP, por lo que se solicitaron estudios enzimáticos y moleculares que fueron enviados al laboratorio *Greenwood Genetic Center* en los EEUU. La cuantificación de la actividad de alfa-glucosidasa ácida fue de 0.27 nmol/mL (valor normal de 1.29-25.7), y el estudio molecular reveló una variante patogénica en el gen *GAA* en el exón 10 c.1447G>T en estado homocigoto, lo que confirmó el diagnóstico de EP.

Al analizar los datos clínicos y reportes de laboratorio se concluyó que el paciente tenía EP infantil clásico, con actividad muy baja de la enzima, por lo que había alta probabilidad de desarrollar anticuerpos neutralizantes posterior al inicio de la TRE.

A los ocho meses de edad se inició TRE con alglucosidasa alfa intravenosa a 20 mg/kg cada dos semanas, además de protocolo de ITI con IGIV, RTX y MTX. En la segunda dosis, el paciente mostró mejoría en la hipotonía y se pudo retirar del ventilador paulatinamente, siendo egresado del hospital a los 10 meses. Desde entonces, el paciente continuó recibiendo TRE cada dos semanas de forma ambulatoria por un total de 23 dosis. Al inicio, las titulaciones de anticuerpos específicos contra la enzima IgG anti-rhGAA pre-TRE fueron sin actividad, y siete meses después no mostraron cambios.

Durante este periodo, en cuanto a los hitos del desarrollo, el niño sólo logró sentarse con apoyo, persistiendo con debilidad muscular importante y problemas de deglución, lo que dificultaba la alimentación por vía oral, por ello, se optó por alimentación mediante gastrostomía para evitar broncoaspiración. Además, en diversas ocasiones presentó infecciones de vías respiratorias, urinarias y sepsis que ameritaron hospitalizaciones, pero que se resolvían a los pocos días.

A los 23 meses de edad, el paciente llegó nuevamente al hospital con neumonía grave, falleciendo a las 24 horas de su ingreso.

DISCUSIÓN

La EP, también conocida como glucogenosis tipo II, es una miopatía metabólica caracterizada por el acúmulo de glucógeno en los músculos, debido a la deficiencia de la enzima *GAA*. La sintomatología varía según el fenotipo clínico de la enfermedad; sin embargo, la IOPD es la más grave, presentando desde los primeros meses de vida hipotonía, problemas respiratorios y cardiomiopatía; estas complicaciones pueden llevar a la muerte.³

En este artículo presentamos el caso de un niño que acudió a urgencias por un cuadro respiratorio, detectando hipotonía y cardiomegalia que motivó la sospecha clínica de EP. El diagnóstico fue confirmado con estudios enzimáticos y moleculares. Señalamos que el paciente tenía labio y paladar hendido, pero esto no ha sido relacionado a la EP.

La TRE con alglucosidasa alfa en IOPD no ha logrado los resultados esperados. A pesar de una mejora inicial, la mayoría de los pacientes tienen un deterioro rápido tras cierto tiempo de tratamiento. Este fenómeno se ha asociado con la presencia de anticuerpos contra la enzima IgG anti-rhGAA, los cuales neutralizan su efecto, que conlleva a la progresión de la enfermedad.⁵

El estatus CRIM es un predictor de la respuesta a la TRE. Se conoce que un paciente con CRIM negativo generará anticuerpos, por lo que se han implementado protocolos de ITI, con el fin de prevenir la formación de anticuerpos específicos, idealmente antes de iniciar la TRE y durante las primeras seis semanas, monitoreando los niveles de anticuerpos rhGAA.⁶⁻⁸

En un estudio de siete pacientes mexicanos con IOPD, quienes tenían variantes patogénicas que predecían un CRIM negativo fallecieron antes de los 12 meses, mientras que los pacientes en los que se predijo un CRIM positivo sobrevivieron más allá de esa edad con TRE con alglucosidasa alfa.⁹ Nuestro paciente era originario de un pequeño poblado en el estado de Chiapas con alta posibilidad de consanguinidad, ya que presentaba una variante en el gen *GAA* en estado homocigoto. Se identificó la variante patogénica en el exón 10 c.1447G>T, la cual no había sido previamente reportada en niños con IOPD a nivel mundial, pero está clasificada como probablemente patogénica.¹⁰⁻¹² Ha sido reportada en heterocigosis junto a la variante c.-32-13T>G en un paciente adulto con LOPD.¹³ En México existe un reporte de un caso de IOPD homocigoto para una variante muy similar c.1447 G>A,^{9,14} donde la variante está en la misma posición en el gen *GAA* pero tiene un cambio de nucleótido distinto. En el caso de nuestro paciente *GAA* c.1447G>T (p.Gly483Trp), la

sustitución de una glicina por un triptófano puede inducir alteraciones significativas en la conformación de la proteína debido a diferencias en tamaño y propiedades químicas. Este cambio podría afectar la estabilidad de la proteína, su plegamiento o la interacción con sustratos y otras moléculas, lo que podría reducir o eliminar la actividad enzimática.

A pesar de que la variante c.1447G>T en heterocigosis predecía un estatus CRIM positivo; la edad de presentación, la hipotonía y cardiomiopatía, los niveles muy bajos de la enzima GAA y la falta de evidencia clínica con respecto al comportamiento de esta variante en estado homocigoto, se decidió el uso de inmunomodulación para mejorar la respuesta clínica a la TRE.^{7,8,15}

Es importante señalar que este paciente recibió TRE con alglucosidasa alfa en 23 dosis, y no desarrolló anticuerpos contra la enzima, logrando sobrevivir hasta los 23 meses, superando la expectativa de vida que se tendría si la enfermedad siguiera su curso natural.

Aunque la TRE ha logrado mejorar la expectativa de vida, persisten desafíos para mejorar la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo.¹⁶ Sin duda, el diagnóstico y tratamiento temprano son trascendentales para evitar el acúmulo de glucógeno en el músculo y frenar la evolución de la enfermedad; por esta razón, se ha tratado de manejar a estos pacientes desde la etapa intrauterina.¹⁶⁻²⁰

AGRADECIMIENTOS

Al equipo de enfermería del Centro de Infusiones del Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, y a los pediatras que estuvieron al pendiente de este paciente.

REFERENCIAS

1. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarino S, Zizzo C, Francofonte D et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(15): 15856-15874.
2. Dubrofsky A, Fulgenzi A, Amartino H, Carlés D, Corderi J, De Vito E et al. Consenso Argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Neurología Argentina*. 2014; 6(2): 96-113.
3. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006; 148(5): 671-676.
4. Van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inher Metab Dis*. 2015; 38(2): 305-314.
5. Dingman R, Balu-Iyer SV. Immunogenicity of protein pharmaceuticals. *J Pharm Sci*. 2019; 108(5): 1637-1654.
6. Gupta P, Shayota BJ, Desai AK, Kiblawi F, Myridakis D, Messina J et al. A Race against time-changing the natural history of CRIM negative infantile Pompe disease. *Front Immunol*. 2020; 11: 1929.
7. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, Dearmey SM, Milleson C, Sheets KB et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile Pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. *PLoS One*. 2013; 8(6): e67052.
8. Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, Troxler RB, Wang RY, Abdul-Rahman OA et al. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight*. 2017; 2(16): e94328.
9. Sánchez-Sánchez LM, Ávila-Rejón C, Díaz-Martínez R, Díaz-Murillo B, Kazakova E, López-Valdez J et al. Infantile-onset Pompe disease in seven Mexican children. *Gac Med Mex*. 2022; 158(5): 265-270.
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405-424.
11. De Faria DOS, 't Groen SLMI, Hoogeveen-Westerveld M, Nino MY, van der Ploeg AT, Bergsma AJ, Pijnappel WWMP. Update of the Pompe variant database for the prediction of clinical phenotypes: Novel disease-associated variants, common sequence variants, and results from newborn screening. *Hum Mutat*. 2021; 42(2): 119-134.
12. Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Ann Transl Med*. 2019; 7(13): 278.
13. Semplicini C, Letard P, De Antonio M, Taouagh N, Perniconi B, Bouhour F et al. Late-onset Pompe disease in France: molecular features and epidemiology from a nationwide study. *J Inher Metab Dis*. 2018; 41(6): 937-946.
14. Martínez-Montoya V, Sánchez-Sánchez LM, Sandoval-Pacheco R, Castro DMA, Arellano-Valdez CA, Ávila-Rejón CA et al. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlation in Mexican patients with infantile-onset and late-onset Pompe disease. *Mol Genet Genomic Med*. 2024; 12(7): e2480.
15. Desai AK, Li C, Rosenberg AS, Kishnani PS. Immunological challenges and approaches to immunomodulation in Pompe disease: a literature review. *Ann Transl Med*. 2019; 7(13): 285.
16. Risi B, Caria F, Bertella E, Giovannelli G, Gatti S, Poli L, et al. Management of Pompe disease alongside and beyond ERT: a narrative review. *Acta Myol*. 2025; 44(1): 11-22.
17. Tocan V, Mushimoto Y, Kojima-Ishii K, Matsuda A, Toda N, Toyomura D et al. The earliest enzyme replacement for infantile-onset Pompe disease in Japan. *Pediatr Int*. 2022; 64(1): e15286.
18. Cohen JL, Chakraborty P, Fung-Kee-Fung K, Schwab ME, Bali D, Young SP et al. In utero enzyme-replacement therapy for infantile-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2022; 387(23): 2150-2158.
19. Hahn A, Schanzer A. Long-term outcome and unmet needs in infantile-onset Pompe disease. *Ann Transl Med*. 2019; 7(13): 283.
20. Colella P. Advances in pompe disease treatment: from enzyme replacement to gene therapy. *Mol Diagn Ther*. 2024; 28(6): 703-719.