



Enfermedad de Pompe de inicio infantil: presentación de un caso

Chávez-Quintero Francisco Javier* Hernández-Flores María Santos**
Pérez-García Guillermo*** Ceja-Moreno Hugo****

Resumen

Femenino de 2 años de edad producto de un embarazo de término normoevolutivo, con desarrollo motor retardado a partir de los 3 meses de edad, sin capacidad para sostener la cabeza, no gatea ni camina, esfuerzo respiratorio débil lo que dificulta el reflejo de la tos, con infecciones respiratorias frecuentes. Al examen físico la paciente se encontraba con hipotonía generalizada, respiración superficial, ingurgitación yugular, edema de extremidades inferiores, hepatomegalia y esplenomegalia. La enfermedad de Pompe es una enfermedad rara, progresiva y a menudo fatal. Se caracteriza por una deficiencia irreversible de la enzima ácida alfa-glucosidasa lisosomal (GAA). Constituye una mutación genética con transmisión autosómica recesiva. Se considera un desorden cardíaco debido a la marcada cardiomiopatía y cardiomegalia que presenta. También es conocida como enfermedad por depósito de glucógeno tipo II, deficiencia de maltasa ácida, ó glucogenosis tipo II.

Palabras clave: *cardiomegalia, cardiomiopatía, enfermedad por depósito de glucógeno tipo II, enzima ácida alfa-glucosidasa lisosomal, glucogenosis tipo II.*

Pompe disease of childhood onset: a case report

Abstract

2 year old female from a term pregnancy who presents delayed motor development from 3 months of age, not being able to hold her head, crawl, walk, weak respiratory effort which complicates coughing presenting frequent respiratory infections. Physical examination shows generalized hypotonic muscles, shallow breathing, jugular ingurgitation, lower limb edema and hepatosplenomegaly. Pompe disease is a rare, progressive and often fatal sickness. It is defined for an irreversible deficiency of alpha – glucosidase enzyme (GAA). It is a recessive autosomal genetic mutation. It is considered a cardiac disease because of the important cardiomyopathy and cardiomegaly that can accompany it. It is also known as glucogen deposit disease type II or glucogenosys type II

Key words: *alpha-glucosidase enzyme, cardiomegaly, cardiomyopathy, glucogen deposit disease type II, glucogenosys type II*

* Médico cardiólogo; ** Encargada del Servicio de Cardiología Pediátrica del HCFAA; *** Jefe del Servicio de Genética del HCFAA; **** Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica del HCFAA.
Hospital 278, El Retiro; Guadalajara, Jalisco. CP. 44280.
Teléfono: 3314-5501. Contacto al correo electrónico:
Chávez-Quintero FJ, Hernández-Flores MS, Pérez-García G, Ceja-Moreno H; Enfermedad de Pompe de inicio infantil: presentación de un caso. *Rev Med MD* 2010; 2(2):103-106.

Presentación del caso

Femenino de 2 años de edad producto de un embarazo de término normoevolutivo, con desarrollo motor retardado a partir de los 3 meses de edad, sin capacidad para sostener la cabeza, no gatea ni camina, esfuerzo respiratorio débil lo que dificulta el reflejo de la tos, con historial de infecciones de vías respiratorias frecuentes.

Al examen físico la paciente se encontraba con hipotonía generalizada, respiración superficial, ingurgitación yugular, edema de extremidades inferiores, hepatomegalia y esplenomegalia (Imagen 1).

La radiografía de tórax mostró cardiomegalia grado IV/IV sin congestión pulmonar (Imagen 2); se realiza electrocardiograma, en el que se encontró ritmo sinusal con FC 112 x min, eje ventricular en 36°, con PR corto en 112 mseg, complejos QRS muy grandes y trastornos secundarios de la repolarización (Imagen 3a).

Como parte de su estudio se realiza ecocardiograma, reportándose cardiomiopatía hipertrófica con septum y pared posterior de 16 mm, con buena función sistólica y disfunción diastólica leve (Imagen 3b y c), al sospechar de una enfermedad por depósito se realiza frotis sanguíneo, encontrando depósitos de glucógeno en células hemáticas (Imagen 4).

La confirmación de la enfermedad de Pompe se lleva a cabo enviando muestra de sangre a Alemania en donde se determina que la enzima GAA tiene actividad <1%, autorizando el envío de la enzima GAA para terapia de reemplazo, lamentablemente la paciente fallece antes de iniciar el tratamiento debido a broncoaspiración secundaria a la poca capacidad para limpiar sus vías aéreas por la debilidad de los músculos respiratorios.

Revisión de la literatura

La enfermedad de Pompe es una enfermedad rara, progresiva y a menudo fatal. Se caracteriza por una deficiencia irreversible de la enzima ácida alfa-glucosidasa lisosomal (GAA). Es consecuencia de una mutación genética con transmisión autosómica recesiva y se considera un desorden cardíaco debido a la cardiomiopatía y cardiomegalia que produce.

Fue descrita en 1932 por J.C. Pompe cuando reportó el caso de un infante de 7 meses con muerte súbita debido a hipertrofia cardíaca. En 1954 G.T. Cori clasifica a la enfermedad de Pompe como una enfermedad por depósito de glucógeno tipo II. En 1963 H.G. Hers liga la enfermedad con la GAA. En 1961-1970 se describen los primeros casos de la



Imagen 2. Radiografía de tórax donde se muestra cardiomegalia grado IV/IV sin congestión pulmonar.

enfermedad en inicio tardío. En 1973 se usa por primera vez la terapia de reemplazo hormonal. En 1979 se encuentra el gen de la GAA en el cromosoma 17. De 1999 al presente se han descrito múltiples series de pacientes con tratamiento de reemplazo.

También es conocida como enfermedad por depósito de glucógeno tipo II, deficiencia de maltasa ácida, ó glucogenosis tipo II.

La GAA es esencial para la degradación del glucógeno lisosomal. Su deficiencia ocasiona acumulación y distensión de la célula, las miofibrillas son reemplazadas con glucógeno y se sufre una eventual destrucción del tejido muscular (Imagen 5).

El trastorno del depósito de glucógeno afecta de forma primaria al tejido muscular, afectando principalmente al músculo cardíaco, músculo esquelético proximal y músculos respiratorios.

La actividad residual de la GAA es inversamente

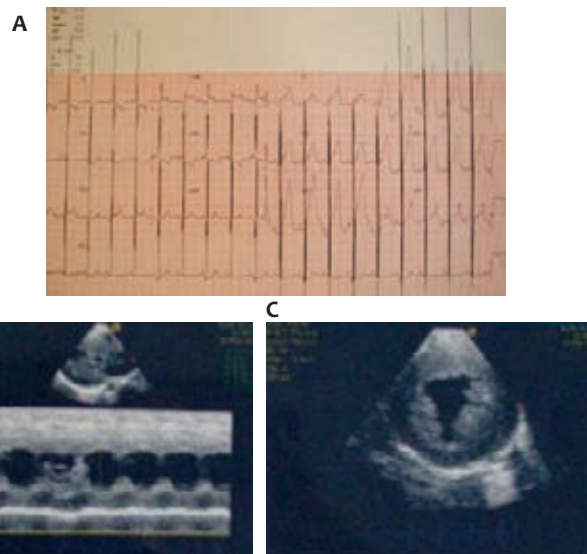


Imagen 3. A: Electrocardiograma con ritmo sinusal con FC de 112 x min, eje ventricular en 36°, con PR corto en 112mseg, complejos QRS muy grandes y trastornos secundarios de repolarización. B y C: Ecocardiograma con datos de cardiomiopatía hipertrófica con septum y pared posterior de 16 mm, con buena función sistólica y leve disfunción diastólica.

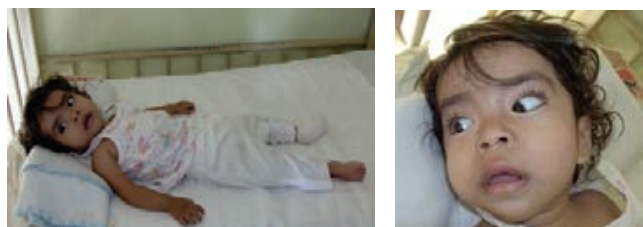


Imagen 1. Paciente femenina de 2 años de edad con hipotonía generalizada

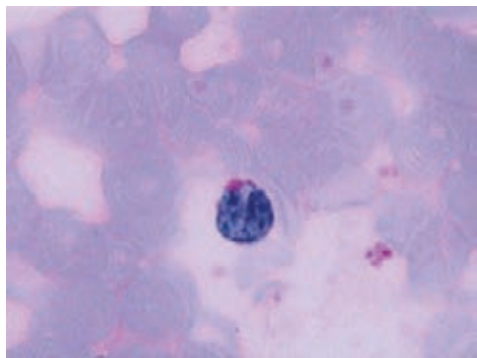


Imagen 4. Célula hemática con depósitos de glucógeno

proporcional con la severidad de la enfermedad. La enfermedad de inicio infantil presenta <1% de actividad normal de la GAA, mientras en la enfermedad de inicio tardío representa <40%.

La incidencia de la enfermedad de inicio temprano es de 1/138 000 (1/43 000 - 1/536 000), y la de inicio tardío es de 1/57 000 (1/27 000 - 1/128 000). El gen de la GAA se encuentra localizado en el cromosoma 17, se han descrito 150 mutaciones diferentes de esta enzima así como mutaciones puntuales, empalmes, deleciones e inserciones.

Los hallazgos clínicos en la enfermedad de inicio infantil se clasifican en:

Cardíacos: cardiomegalia, cardiomiopatía marcada, falla cardíaca progresiva.

Músculo-esqueléticos: debilidad muscular rápidamente progresiva.

Pulmonares: infecciones respiratorias frecuentes, insuficiencia respiratoria progresiva.

Gastrointestinal: dificultad para beber y deglutir alimentos, así como organomegalia (hepatomegalia / esplenomegalia / macroglosia).

En la figura 1 se muestra la relación entre las etapas clínicas y la edad promedio de presentación en los pacientes en tres series diferentes.

En la enfermedad de inicio infantil, podemos encontrar en la radiografía cardiomegalia secundaria a cardiomiopatía

hipertrófica, el ecocardiograma confirma este hallazgo y aporta datos sobre la función sistólica y diastólica; en el electrocardiograma se encuentra PR corto y ondas R muy altas. Se pueden hacer pruebas de función pulmonar, función hepática y medición de enzimas musculares.

El diagnóstico diferencial consiste en la atrofia muscular espinal tipo I, la enfermedad de Danon, fibroelastosis endocárdica, deficiencia de carnitina, la enfermedad por depósito de glucógeno tipo III y IV, la cardiomiopatía hipertrófica idiopática, miocarditis y desórdenes mitocondriales.

El diagnóstico se puede realizar midiendo la actividad enzimática de la GAA en fibroblastos de la piel, biopsia muscular o leucocitos, incluso llevarse a cabo un análisis de la mutación responsable; puede hacerse diagnóstico prenatal con amniocentesis o con muestra de una vellosidad coriónica.

Discusión del caso

La enfermedad de Pompe es una enfermedad rara, progresiva y a menudo fatal. Se caracteriza por una deficiencia irreversible de la enzima ácida alfa-glucosidasa lisosomal (GAA).

Nuestra paciente presentó enfermedad de Pompe de inicio infantil, aunque la enfermedad se manifestó desde los 3 meses de edad, la madre no solicitó atención médica especializada hasta los 2 años de edad de la paciente, cuando la hipotonía era marcada, encontrando una cardiomiopatía hipertrófica importante manifiesta por cardiomegalia en la radiografía de tórax, crecimiento ventricular izquierdo en el electrocardiograma con PR corto y trastornos secundarios de la repolarización y confirmada con la ecocardiografía con cardiomiopatía hipertrófica con septum y pared posterior de 16 mm, con buena función sistólica y disfunción diastólica leve.

La sospecha de la enfermedad fue mayor cuando se encontraron depósitos de glucógeno en células hemáticas, y la confirmación se realizó en el extranjero con la medición de la actividad enzimática de la GAA en <1%.

El tratamiento de sustitución enzimático es costoso y aunque ya había sido autorizada su donación a la paciente, la

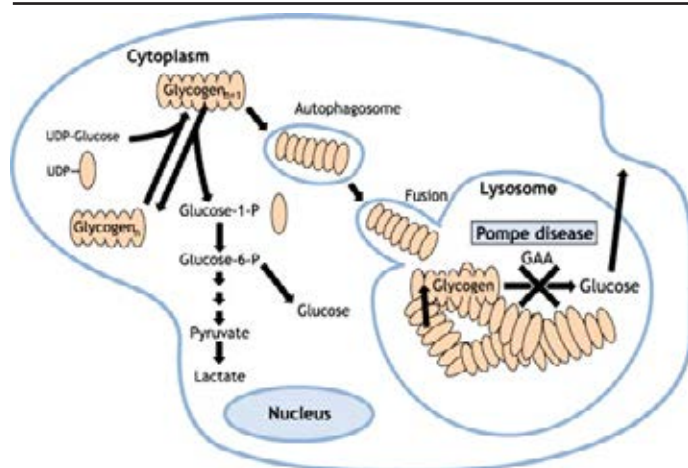


Imagen 5. Vía metabólica de la enzima ácida alfa-glucosidasa y su papel en la enfermedad de Pompe.

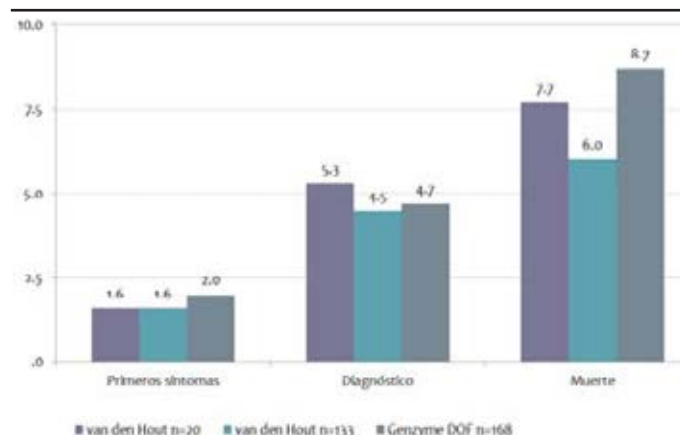


Figura 1. Relación entre las etapas clínicas y la edad promedio de presentación en tres series diferentes.

historia natural de la enfermedad fue determinante y la paciente falleció por broncoaspiración, que aunque frecuente en lactantes, resultó fatal en la paciente ante la debilidad de los músculos respiratorios y la incapacidad consiguiente para llevar a cabo el reflejo tusígeno con la fuerza necesaria.

Lecturas recomendadas

1. Hirschhorn R., Reuser A.J.J., Glycogen storage disease type II: Acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition Ney York; McGraw Hill 2001:3389-3420.
2. Raben N., Plotz P., Byrne B.J. Acid α -glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med*. 2002;2:145-166.
3. Myung K. Park. *Park: Pediatric Cardiology for Practitioners*, 5th ed. Fifth Edition.
4. Katzin L.W., Amato A.A. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2008 Jun;9(4): 421-31
5. van Capelleaf C.I., Winkela L.P.F., Hagemansa M.L.C., Shapirab S.K., Arts W.F.M., van Doornd P.A., *et al*. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2008 Jun; 18(6): 447-452
6. Nascimbeni A.C., Fanin M., Tasca E., Angelini C. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. *Neurology*. 2008 Feb 19; 70(8): 617-26.
7. van den Hout H.M.P., Wim H., Van Diggelen O.P. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; 112:332-340.
8. Fayssol A. Cardiomyopathy in Pompe's disease. *Eur J Intern Med*. 2008 Jan; 19(1): 57-9