

REPORTE DE CASO

## Enfermedad de Pompe de inicio tardío en la consulta de Medicina Física y Rehabilitación en Bogotá, Colombia.

### *Pompe disease of late-onset in the service of Physical Medicine and Rehabilitation in Bogota, Colombia*

Julieth Maritza Angulo Buitrago, Juan Manuel Guevara Zárate

#### RESUMEN

La enfermedad de Pompe es una patología neuromuscular autosómica recesiva rara, progresiva y frecuentemente fatal. Se caracteriza por la acumulación de glucógeno en muchos tejidos, la cual es más notoria en el músculo esquelético, el corazón y el músculo liso. Dicha acumulación es generada por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida. La presentación clínica de esta entidad varía desde una *forma infantil o de inicio temprano* caracterizada por cardiomiopatía hipertrófica, hepatomegalia, debilidad muscular, hipotonía y muerte originada por falla cardiorrespiratoria en el primer año de vida, hasta la *forma de inicio tardío* caracterizada por una miopatía lentamente progresiva involucrando predominantemente músculos esqueléticos, que puede presentarse tan tarde como entre la segunda y sexta décadas de la vida.

Se presenta el caso clínico de una mujer de 41 años quien consultó al servicio de medicina física y rehabilitación con historia de pérdida progresiva de fuerza muscular de predominio en miembros inferiores y de carácter proximal de trece años de evolución. En la presente investigación se realizó la descripción del caso, se describió el comportamiento clínico, el paraclínico y la evolución postratamiento inicial; así mismo se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible a nivel mundial a cerca de esta entidad.

**Palabras claves:** enfermedad de Pompe, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II, terapia de reemplazo enzimático, alfa glucosidasa ácida, deficiencia de maltasa ácida.

#### ABSTRACT

Pompe disease is a rare autosomal recessive neuromuscular disease, progressive and often fatal diseases belonging to the so-called orphan.

It is characterized by the accumulation of glycogen in many tissues being more pronounced in skeletal muscle, heart and smooth muscle, caused by the deficiency of the lysosomal enzyme acid alpha glucosidase.

Recibido:  
22 de marzo de 2013

Aceptado:  
15 de abril de 2013

Autores:  
Julieth Maritza Angulo Buitrago  
Fisiatra, Universidad El Bosque.  
Bogotá, Colombia.

Juan Manuel Guevara Zárate  
Fisiatra, Universidad El Bosque.  
Coordinador del Programa  
Medicina Física y Rehabilitación,  
Universidad El Bosque. Bogotá,  
Colombia.

Correspondencia:  
Julieth Maritza Angulo:  
juliethangulo@hotmail.com

Conflictos de interés:  
Ninguno

The clinical presentation of this condition varies from a childhood form or prominently characterized by early onset hypertrophic cardiomyopathy, hepatomegaly, muscle weakness, hypotonia and death from cardiorespiratory failure in the first year of life until the late-onset form characterized by a slowly progressive myopathy predominantly involving skeletal muscles, which can occur as late as between the second and sixth decades of life.

We report the case of a 41 year old woman who consulted the service of physical medicine and rehabilitation with a history of progressive loss of muscle strength, predominantly in lower limbs and proximal character of thirteen years of evolution.

In the present study was carried out the description of the case, described the clinical, paraclinical and evolution post initial treatment, so it is a literature review of scientific literature available worldwide this entity.

**Key words:** Pompe disease, enzyme replacement therapy, management of Pompe disease, glycogen storage disease type II, acid alpha glucosidase, acid maltase deficiency.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Pompe es una alteración neuromuscular progresiva, perteneciente a las llamadas enfermedades huérfanas, también conocida como deficiencia de maltasa ácida o enfermedad de depósito de glucógeno tipo II. Es un desorden autosómico recesivo causado por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida (GAA). Fue la primera de las enfermedades de depósito lisosomal reconocidas y es la única de depósito de glucógeno que también afecta los lisosomas<sup>1</sup>.

En esta enfermedad, la acumulación de glucógeno ocurre en muchos tejidos pero es más notoria en el músculo esquelético, el corazón y el músculo liso. Todos los pacientes presentan la misma secuencia general, con acumulación continua de sustrato de glucógeno en los tejidos blanco, llevando a debilidad progresiva, falla de órganos vitales y la consecuente muerte. Teniendo en cuenta lo anterior, existe un espectro de severidad de la enfermedad que varía según la edad de inicio, los órganos involucrados, incluyendo el grado y compromiso muscular y la velocidad de progresión. Basados en la presencia de debilidad muscular e hipotonía, ha sido clasificada como enfermedad neuromuscular o miopatía metabólica.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que la frecuencia global de la enfermedad es de 1/40.000; asimismo para la forma infantil se calcula en 1/138.000 y para la tardía de 1/57.000. En la población colombiana, según el censo del 2005 (42.900.502 habitantes), se estimó una incidencia global para las formas de inicio temprano y tardío de 1.072 pacientes, de los que se había diagnosticado solamente 13 para el año 2008. Los datos de prevalencia en las poblaciones holandesa y china sugieren que aproximadamente el 20% de todos los pacientes presentan la forma de inicio temprano y el 80% la de inicio tardío<sup>2</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las grandes variabilidades fenotípicas han llevado a la creación de tipos basados en la edad de inicio, grado de compromiso de órganos y de miopatía. Esos subtipos han sido referidos inconsistentemente en la literatura por varios términos como infantil, infantil tardía, de la niñez, juvenil y forma de inicio en el adulto.

### *Forma infantil o de inicio temprano*

Enfermedad rápidamente progresiva caracterizada por prominente cardiomiopatía

hipertrófica, hepatomegalia, debilidad muscular, hipotonía y muerte originada por falla cardiorrespiratoria en el primer año de vida. Esta representa la forma más severa del espectro de la enfermedad y es frecuentemente referida como la forma clásica de la enfermedad de Pompe. La enfermedad de Pompe en los recién nacidos generalmente se presenta entre las 8 y 12 semanas de edad.

### **Forma infantil no clásica**

Comprende a los pacientes con la variante infantil, con más lenta progresión y menos severa cardiomiopatía. Se presenta en el primer año de vida. Ha sido variablemente clasificada en la literatura como la forma infantil o de la niñez.

Los niños afectados suelen manifestarse como «niños hipotónicos», con dificultad para ser alimentados y retraso global del desarrollo. La enfermedad progresa rápidamente, requiriendo asistencia ventilatoria alrededor de los 6 meses de edad y con una edad promedio de muerte a los 8,7 meses, por lo general secundaria a insuficiencia respiratoria o cardíaca.

### **Forma de inicio tardío**

Incluye: *Variante de la niñez, juvenil o muscular*: Es un grupo heterogéneo, usualmente de presentación más tardía y típicamente no incluye cardiomiopatía.

### **Forma de inicio en el adulto**

Caracterizada por una miopatía lentamente progresiva, involucrando predominantemente músculos esqueléticos.

Los pacientes adultos suelen presentar debilidad muscular inicial a los 20 o 30 años de edad, pero se puede observar tan tarde como a los 71 años de edad.

Los signos clínicos y síntomas, tales como escápula alada, escoliosis y limitación en las actividades deportivas, pueden estar presentes

desde la infancia. La mayoría de estos pacientes no buscan atención médica hasta que una debilidad muscular significativa se hace presente en sus vidas<sup>3</sup>.

## **PATOGÉNESIS**

La enfermedad de Pompe es causada por mutaciones en el gen de la alfa glucosidasa ácida en el cromosoma 17q25.3-q25.3. La severidad del fenotipo clínico está al menos en parte relacionada con la actividad enzimática residual; en general las mutaciones, inserciones o deleciones, conducen a la interrupción del marco de lectura, resultando en ausencia del funcionamiento enzimático. Las mutaciones en el sitio de empalme pueden resultar en ausencia de la actividad de la enzima. La mutación más común en adultos es la c.-32-13T>G (IVS1-13T>G). Esta mutación afecta el empalme de la GAAPreRNAm, permitiendo alrededor del 10% del empalme correcto; ocurre, por lo tanto, algún funcionamiento enzimático residual<sup>4</sup>.

Los miocitos con deficiencia o ausencia de alfa glucosidasa ácida son incapaces de descomponer el glucógeno, lo cual conduce a la acumulación de este en las células. Se piensa que esta acumulación de glucógeno desencadena un proceso de autofagia, comprometiendo especialmente las fibras musculares tipo II.

Aunque la mayoría de los lisosomas en células afectadas por la enfermedad de Pompe mantienen un pH normal, hay un aumento en el número de vesículas con un pH incrementado, afectando la función de otras enzimas lisosomales; esto conlleva a la ruptura de la membrana lisosomal, lo que da lugar a debilidad por interrupción del aparato contráctil<sup>5</sup>.

## **DIAGNÓSTICO**

### **Hallazgos clínicos en la presentación tardía**

La distribución de la debilidad muscular refleja un patrón de predilección por los

músculos de la cintura pélvica mayor que por los músculos de la cintura escapular.

De los músculos de la pelvis, los glúteos y los aductores se encuentran más afectados que el psoas. Los músculos femorales generalmente se ven menos afectados; excepto por los isquiotibiales, la fuerza distal suele verse afectada en un menor grado. La debilidad de los músculos de la cintura pélvica a menudo resulta en una marcha de pato compensatoria e hiperlordosis lumbar.

Las extremidades superiores con frecuencia se ven menos afectadas que las extremidades inferiores, pero igualmente reflejan una mayor participación de los músculos proximales.

Los músculos fijadores de la escápula (trapecio inferior, romboides y subescapular) se ven igualmente comprometidos. Hay menor participación de los músculos distales de los brazos y leve compromiso de los flexores del cuello con preservación de los extensores del cuello. Los músculos extensores del tronco y los abdominales frecuentemente se pueden ver afectados.

A medida que la enfermedad progresa, los pacientes desarrollan limitaciones relacionadas con la debilidad de la cintura pélvica y escapular; estas incluyen dificultad para levantar los brazos sobre la cabeza, levantarse de una silla, subir o bajar escaleras y levantarse de una posición en cunclillas.

El dolor y la fatiga son quejas comunes de los pacientes adultos con enfermedad de Pompe. En un estudio reciente sobre la historia natural de pacientes jóvenes y adultos afectados por la enfermedad de Pompe, el 76% de los pacientes se quejaron de fatiga y el 46% reportaron dolor frecuente con mayor frecuencia en las piernas<sup>6</sup>.

La insuficiencia respiratoria es una característica asociada a la enfermedad de Pompe. Alrededor de la mitad de los pacientes adultos reportan síntomas de insuficiencia respirato-

ria o disnea de esfuerzo al inicio de la enfermedad, aunque hay un amplio rango de edad desde que se inician los síntomas de debilidad muscular y los síntomas respiratorios. Hay poca correlación entre el grado de debilidad del músculo esquelético y la severidad de la insuficiencia respiratoria.

El porcentaje de pacientes adultos que requieren el uso de ventilación artificial invasiva oscila entre el 11% y el 25% con un mayor porcentaje (29%) con ventilación no invasiva.

La edad promedio de uso de ventilador es variable, pero en general oscila entre los 30 y los 50 años de edad. El tiempo promedio desde la aparición de los síntomas y el inicio de la ventilación asistida es de 15,1 años (rango 1-35 años), pero en algunos pacientes, la ventilación asistida es necesaria incluso cuando la debilidad muscular esquelética es leve.

La cardiomiopatía es menos frecuente en pacientes en edad adulta.

La tasa de progresión de pacientes jóvenes y adultos que padecen esta enfermedad es variable. El porcentaje de pacientes que requieren el uso de silla de ruedas o soporte ventilatorio incrementa con la duración de la enfermedad, destacando la naturaleza progresiva de la enfermedad. En una población de pacientes con una edad media de 48,6 años, 48% empleó silla de ruedas y 37% ventilación artificial. La probabilidad de usar una silla de ruedas aumenta en un 13% por cada año adicional después del diagnóstico, mientras que la probabilidad de soporte ventilatorio se incrementa un 8%<sup>7</sup>.

En una serie de casos, alrededor del 15% de los pacientes que se presentaron después de los 18 años de edad había muerto, con una edad media de muerte de 44,9 años (rango 35-66 años). La causa más común de muerte fue la insuficiencia respiratoria<sup>8</sup>. Los signos variados y sutiles al inicio de la enfermedad de Pompe tanto en jóvenes como en adultos suelen dar lugar a un retraso en el diagnóstico. El tiempo promedio de retraso desde el inicio de los

síntomas y la consulta médica diagnóstica se ha reportado entre 10 y 7 años, respectivamente.

### **Química sanguínea**

La creatinquinasa sérica suele estar elevada en pacientes con enfermedad de Pompe. En pacientes jóvenes y adultos, este valor puede variar desde normal a quince veces el valor normal; se ha calculado que hasta el 10% de estos pacientes cursan con una creatinquinasa sérica normal. Los niveles de deshidrogenasa láctica, aspartatoaminotransferasa y alaninoaminotransferasa están usualmente elevados, pero niveles normales no excluyen la enfermedad en niños y adultos.

### **Electromiografía**

La electromiografía revela con frecuencia aumento en el patrón de inserción, así como aumento en la actividad espontánea en forma de descargas miotónicas o pseudomiótónicas, descargas repetitivas complejas, fibrilaciones y agudos positivos particularmente en infantes. Las descargas miotónicas fueron vistas en solo 2/38 de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío en una serie de casos y en 0/21 en otra serie de casos también de inicio tardío<sup>9</sup>. En los pacientes con enfermedad de Pompe las velocidades de conducción nerviosa motoras y sensitivas son normales, lo que hay que tener muy presente a la hora de pensar en diagnósticos diferenciales.

### **Evaluación respiratoria y cardiaca**

Los rayos X de tórax muestran en pacientes menores de un año cardiomegalia masiva.

En pacientes adultos los rayos X de tórax, ecocardiograma y EKG son normales, pero han sido descritas algunas arritmias, incluyendo síndrome de Wolff Parkinson White. El compromiso respiratorio se relaciona con la disminución de la fuerza de los músculos respiratorios, especialmente el diafragma, traduciéndose en un síndrome restrictivo frecuentemente subvalorado.

La alteración funcional de estos pacientes es un trastorno restrictivo, con reducción principalmente de la capacidad vital inspiratoria (CVI) y una relación VEF1/CVI > 75%. Una pérdida del 50% de la fuerza de los músculos respiratorios se acompaña de una caída de 15 a 20% de la CV; cuando esta pérdida es mayor al 50%, la CV se cae rápidamente. La debilidad de los músculos espiratorios puede impedir la espiración completa, aumentando el VR, lo que explica también la ineficacia de la tos y de la fonación<sup>10</sup>.

### **Biopsia muscular**

Aunque una biopsia de músculo puede brindar el diagnóstico de enfermedad de Pompe, falsos negativos son frecuentemente reportados ya que no todos los músculos se afectan uniformemente. En la enfermedad de Pompe de inicio tardío, las biopsias musculares pueden mostrar cambios no específicos, como internalización del núcleo, variación en el tamaño de la fibra muscular o aumento en el tejido conectivo. Por otro lado, más del 20% de los pacientes con enfermedad de Pompe juvenil y del adulto cursan con un contenido de glucógeno muscular normal y por tanto las biopsias musculares son normales<sup>11</sup>.

### **Análisis enzimático**

Una fase inicial que ofrezca resultados tanto clínicos como de laboratorio, que aproximen al diagnóstico de la enfermedad de Pompe, debe continuarse con la valoración específica de la enzima alfa glucosidasa ácida (GAA) que tiene dos alternativas de análisis relacionadas con el tipo de muestra utilizada:

*Estudios de GAA en gotas de sangre seca recolectadas en papel filtro (GSSPF):* Para este procedimiento se requieren cuatro gotas de sangre depositadas en tarjetas recolectoras<sup>12</sup>.

Los resultados son interpretados teniendo en cuenta los efectos que genera el inhibidor sobre las isoformas presentes en la muestra, relacionados con la actividad total

de GAA. Para Colombia, el Centro de Investigaciones en Bioquímica (CIBI) de la Universidad de los Andes (Uribe y cols., 2006) establece un primer rango de normalidad así: porcentaje de inhibición menor que 85, y relación entre GAA neutra y GAA inhibida menor que 15.

Los pacientes diagnosticados hasta la fecha en Colombia y Latinoamérica por el CIBI han arrojado un porcentaje de inhibición menor que 86% y relación entre GAA neutra y GAA inhibida mayor que 18<sup>13</sup>.

*Estudios de GAA en aislamientos celulares (leucocitos o linfocitos purificados):* Los estudios enzimáticos de GAA en aislamientos celulares, dada la dificultad en el manejo de las muestras y las precauciones en su envío, están recomendados solo como valoración confirmatoria para aquellos casos donde los estudios en GSSPF son anormales o limítrofes, esto último en consideración a aquellos pacientes con enfermedad de Pompe, pero con actividad residual alta de GAA<sup>14</sup>.

Los resultados son interpretados teniendo en cuenta los efectos que genera el inhibidor sobre las isoformas presentes en la muestra, relacionados con la actividad total de GAA. Para Colombia el CIBI (Uribe y cols., 2007) establece los siguientes valores de referencia en población control normal: porcentaje de inhibición menor que 85 y la relación entre GAA neutra y GAA inhibida menor de 10. Los pacientes de Colombia y Latinoamérica diagnosticados hasta la fecha por el CIBI muestran un rango del porcentaje de inhibición de 86,9 a 93,9 y una relación entre GAA neutra y GAA inhibida de 17,2 a 68,4.

## TRATAMIENTO

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con alfa glucosidasa ácida recombinante fue aprobada en Estados Unidos y la Unión Europea en el año 2006 para el tratamiento de la enfermedad de Pompe<sup>15</sup>.

Los estudios clínicos han demostrado que el manejo con la terapia de reemplazo enzimático (TRE) prolonga significativamente la sobrevida, lo cual ha cambiado la historia natural de la enfermedad<sup>16</sup>.

El tratamiento con la TRE (alfa glucosidasa ácida) ha evidenciado que el inicio precoz, para la forma tardía, muestra una mejor respuesta de los músculos esqueléticos por una disminución uniforme de los depósitos de glucógeno, a diferencia de la respuesta del músculo cuando la terapia se inicia tardíamente en la que la disminución es irregular<sup>17</sup>.

### **Dosis, volumen y tasa de infusión**

El tratamiento con alfa glucosidasa ácida se debe realizar cada 15 días y la dosis recomendada es de 20 mg/kg. Un estudio que involucró 18 niños con enfermedad de Pompe mostró que la terapia de reemplazo enzimático mejoró la respuesta y función de estos pacientes, cuando fueron comparados con una cohorte histórica. Los pacientes seleccionados fueron menores de 6 meses de edad, con deficiencia severa de la enzima GAA y cardiomiopatía. Ellos fueron tratados con 20-40 mg/Kg en infusión de GAA cada 15 días. Quince de los 18 pacientes alcanzaron la edad de 18 meses versus 1 de los 61 pacientes de control histórico<sup>18</sup>.

El tratamiento redujo el riesgo de muerte en un 99%, y el riesgo de ventilación invasiva fue reducido en un 92%. Los niños tratados con GAA presentaron mejoría en su cardiomiopatía, demostrada por la reducción de la masa ventricular izquierda. Trece de los 18 pacientes presentaron mejoría en la fuerza y función. Sin embargo no todos los niños respondieron de igual manera; seis de los 18 pacientes requirieron alguna forma de asistencia ventilatoria. Cinco de los 18 presentaron poca ganancia motora y funcional, sugiriendo que la respuesta a la TRE puede ser menor, mientras más avanzada se encuentre la enfermedad. Esto enfatiza la necesidad de un pronto diagnóstico e inicio temprano del tratamiento. Estudios en ratones han sugerido que en estados avanzados

de la enfermedad la TRE tiene menor capacidad de alcanzar el blanco en los lisosomas dado por un incremento en el proceso autofágico, reduciendo la capacidad de la enzima para eliminar efectivamente el glucógeno<sup>19</sup>.

Las investigaciones de la terapia de reemplazo enzimático en jóvenes y adultos con enfermedad de Pompe son limitadas. Sin embargo en el año 2010 se desarrolló un estudio aleatorizado doble ciego, controlado, multicéntrico, que evaluó la eficacia de la enzima GAA en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío; noventa pacientes mayores de 8 años de edad fueron asignados aleatoriamente para recibir 20 mg/kg de alfa glucosidasa ácida o placebo en infusión cada 15 días durante 78 semanas.

Los puntos primarios de evaluación fueron distancia caminada durante una prueba de marcha de 6 minutos y el porcentaje de capacidad vital forzada predicho (CVF).

En este estudio poblacional los pacientes tratados con GAA presentaron una mejoría en la distancia caminada y la función pulmonar, frente al grupo control. Sin embargo, aunque la respuesta fue positiva, esta fue modesta<sup>20</sup>.

La información preliminar sugiere que las formas de inicio tardío también se benefician de la terapia de reemplazo enzimático con GAA, aunque se requieren más estudios para evaluar su respuesta a largo plazo. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico debe ser corto para asegurar que estos pacientes sean tratados lo más pronto posible y así evitar un mayor deterioro funcional y el compromiso de su calidad de vida<sup>21-23</sup>.

## REHABILITACIÓN

Debido al importante compromiso en la funcionalidad e independencia que produce la enfermedad de Pompe, es primordial establecer un programa de rehabilitación precoz con el concepto de que esta intervención debe ser preventiva y no instaurarse cuando el compro-

miso funcional ya esté establecido. También es claro que un adecuado proceso de rehabilitación no es realmente útil si no se lleva a cabo de manera integral, y para tal efecto se debe contar con un equipo interdisciplinario que incluya, entre otras, las áreas de terapia física, terapia ocupacional, fonoaudiología y terapia respiratoria; equipo que debe ser supervisado y coordinado por un especialista en medicina física y rehabilitación<sup>24</sup>.

Se debe practicar una evaluación clínica completa de la función músculo-esquelética, teniendo en cuenta que la enfermedad de Pompe se caracteriza por una hipotonía marcada asociada a una debilidad progresiva, que lleva a un trastorno que compromete los patrones funcionales, la postura y los rangos de movilidad articular, afectando tanto la motricidad gruesa como la fina. Además el compromiso de los músculos de la respiración contribuye a disminuir la resistencia y tolerancia al ejercicio, lo que sumado a la debilidad orofacial lleva a trastorno en la articulación de lenguaje, la fonación y los procesos de deglución. También es importante tener en cuenta que la restricción en la movilidad predispone a la aparición de otras complicaciones como osteoporosis y escaras de decúbito, que pueden constituir importantes problemas de salud para los pacientes. Cualquier intervención desde el punto de vista de rehabilitación debe llevarse a cabo de manera progresiva y según tolerancia del paciente<sup>25</sup>.

Es necesario realizar una valoración del compromiso funcional y el efecto sobre las actividades básicas cotidianas (ABC) y la actividades de la vida diaria (AVD), teniendo en cuenta el nivel de independencia y hacer énfasis en las condiciones músculo-esqueléticas, evaluando la postura, el equilibrio, los rangos de movilidad articular (goniometría), el tono y la fuerza muscular.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 41 años, separada, técnica dental, quien acude a consulta externa de Fisiatría de la Clínica El Bosque en la ciudad de Bogotá,

en julio del año de 2011, por presentar cuadro de aproximadamente trece años de evolución, que inicia posterior a cesárea y el cual se acentuó en los últimos cuatro años. Dicho cuadro consiste en debilidad muscular de predominio en miembros inferiores, que para esa fecha generaba dificultad para subir escaleras, ascender planos inclinados, montar en bicicleta y subir en buses de transporte público. Estas actividades eran previamente usuales en la vida diaria de la paciente.

Durante dicha cita la paciente solicita certificado de discapacidad para tramitar pensión de invalidez a la cual accedió tras la muerte de su padre, quien había fallecido un año atrás y a quien en vida se le había hecho el diagnóstico de distrofia muscular.

Dentro de los antecedentes positivos de la paciente se encontró: patológicos: distrofia muscular diagnosticada en el 2009; quirúrgicos: cesárea en el año 1998.

Gineco-obstétricos: G1P1A0V1. Familiares: padre y hermano menor con diagnósticos de distrofia muscular.

Al examen físico general sin hallazgos clínicos positivos. Al examen neurológico: paciente alerta, orientada en las tres esferas, funciones mentales superiores conservadas. Pares craneanos: sin déficit.

Motor: trofia muscular conservada, no se palpó induraciones musculares, fuerza muscular miembros superiores: proximal: 3+/5,

distal: 5/5. Miembros inferiores: proximal: 3+/5, distal: 4/5. Reflejos músculo-tendinosos: ++/++++ simétricos. Sensibilidad: normal. Patrones motores preservados. Postura: dorso alineado. Marcha: deambulaba independientemente. Signo de Gowers: positivo.

La paciente acudió con reporte de neuroconducciones y electromiografía de cuatro extremidades del año 2009 que reportaba: enfermedad de la fibra muscular, reporte de CPK de mayo del 2011: 392U/ml.

Ante las características clínicas de la paciente de debilidad lentamente progresiva, generalizada, con mayor compromiso de miembros inferiores, de predominio proximal, y los hallazgos paraclínicos, se decide solicitar prueba de tamizaje para enfermedad de Pompe y otros estudios paraclínicos que se anexan en la tabla 1.

Con el reporte positivo de la prueba en gota de sangre en papel de filtro para enfermedad de Pompe, se decide solicitar confirmación con estudio enzimático en leucocitos, cuyo hallazgo se reporta en la tabla 2.

Los valores enzimáticos encontrados confirmaron enfermedad de Pompe. Una vez hecho el diagnóstico, se inicia tratamiento con alfa glucosidasa ácida a dosis de 20 mg/Kg/dosis para aplicación en infusión intravenosa cada quince días en forma permanente. Además se realizan estudios paraclínicos para evaluar función cardiaca, pulmonar y esquelética, los cuales se reportan en la tabla 3.

Tabla 1. Paraclínicos iniciales

Laboratorio	Valor	Valor de referencia
Ácido láctico mmol/L	0,47	0,5-2,2 mmol/L
Deshidrogenasa láctica UI/L	233	105 - 333 UI/L
Creatininfosfoquinasa U/L	345	< 140 U/L
Gota de sangre en papel de filtro*		
Relación alfa glucosidasa neutra/inhibida	20,51	< 15
Porcentaje de inhibición alfa glucosidasa	86,94	< 85%

\* Valores de referencia para Colombia según el Centro de Investigaciones en Bioquímica (CIBI) de la Universidad de los Andes (Uribe y cols. 2006)

Tabla 2. Estudio enzimático en Leucocitos\*

Enzima	Resultado (nmol/mgprot/h)	
Alfa-glucosidasa-inhibidor	2,54	
Alfa-glucosidasa-neutra	71,94	
Alfa-glucosidasa-total	52,04	
	Resultado	Valor de referencia
Relación neutra/inhibida	27,93	< 10%
Porcentaje de inhibición	95,10	< 85%

\* Valores de referencia para Colombia según el Centro de Investigaciones en Bioquímica (CIBI) de la Universidad de los Andes (Uribe y cols. 2006)

Tabla 3. Estudios de seguimiento en enfermedad de Pompe

Estudio	Resultado
Tomografía axial computarizada de tórax simple	Dentro de parámetros normales para la edad de la paciente
Radiografía columna dorsal	Normal
Radiografía columna lumbar	Leve curva escoliótica lumbar de convexidad izquierda
Ecocardiograma doppler color	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Función sistólica biventricular conservada. FEVI: 60%</li> <li>2. Hipertensión pulmonar moderada con insuficiencia tricuspídea grado II/IV.</li> <li>3. Insuficiencia mitral trivial.</li> </ol>
Curva flujo volumen pre y pos. b2	Ligera alteración de tipo restrictivo: no hay mejoría significativa con el broncodilatador

Teniendo en cuenta que el hermano menor de la paciente también tenía el diagnóstico previo de distrofia muscular, sin confirmación genética, se decide solicitar prueba en gota de sangre en papel de filtro para enfermedad de Pompe; dicha prueba se realiza al hermano, a la hija de la paciente y a la única tía paterna viva.

Los resultados fueron negativos para la hija y la tía de la paciente, confirmando este resultado con estudio enzimático en leucocitos, descartando así la enfermedad; mientras que la prueba en gota de sangre en papel de filtro para el hermano fue positiva.

Se realiza la prescripción del medicamento el 3 de noviembre del 2011; la paciente recibe la primera dosis de alfa glucosidasa ácida el 28 de diciembre del mismo año.

En la valoración de seguimiento, realizada a los tres meses, posterior a la administración de la quinta dosis de terapia de reemplazo enzimático se encontró: fuerza muscular miembros superiores: proximal: 4/5, distal: 5/5; miembros inferiores: proximal: 4+/5, distal: 5/5; reflejos músculo-tendinosos: ++/++++ en cuatro extremidades; signo de Gowers: negativo, aunque persiste debilidad parcial en la extensión de tronco e incorporación de sedente a bípedo.

El tratamiento con alfa glucosidasa ácida en pacientes que cursan con la presentación tardía ha evidenciado que el inicio precoz muestra una mejor respuesta de los músculos esqueléticos por una disminución uniforme de los depósitos de glucógeno, a diferencia de la respuesta del músculo cuando la terapia se inicia tardíamente, en la que la dismi-

nución es irregular. El manejo oportuno de esta patología en la presentación tardía busca prevenir el curso deletéreo del cuadro, cuyas características principales son la insuficiencia respiratoria progresiva y la limitación funcional para la marcha.

En la actualidad la paciente recibe manejo interdisciplinario por cardiología, genética y neurología. Continúa terapia de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa cada 15 días de manera permanente, sigue plan de rehabilitación pulmonar dirigido a promover acondicionamiento cardiopulmonar, mejorar volúmenes y capacidades pulmonares, optimizar patrón respiratorio y mejorar la fuerza muscular funcional ventilatoria. Así mismo continúa programa de rehabilitación física encaminado a estimular las habilidades motoras finas y gruesas, mejorar propiocepción, promover y mantener un adecuado control postural, prevención de contracturas, promoción y mantenimiento máximo de habilidad funcional y participación, así como lograr la mayor funcionalidad e independencia en actividades básicas cotidianas y actividades de la vida diaria.

## DISCUSIÓN

La información mundial disponible sobre la enfermedad de Pompe o enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II destaca que es una afección neuromuscular progresiva, multisistémica y debilitante, con frecuencia potencialmente mortal en su presentación temprana y una causa importante de deterioro físico y funcional en pacientes comprometidos con la presentación tardía, correlacionándose con las progresivas limitaciones funcionales dentro de las actividades de la vida diaria presentadas por la paciente en el momento del diagnóstico.

Por otro lado, en cuanto a la evolución de la enfermedad en la literatura se expone que los pacientes con inicio tardío se caracterizan por debilidad del diafragma y de los músculos respiratorios que conlleva a insuficiencia respiratoria y a la necesidad de usar dispositi-

vos de ventilación asistida. Los hallazgos encontrados dentro del estudio complementario de la paciente concuerdan con lo descrito en la literatura por el avance implacable de la entidad, donde para el momento del diagnóstico además del compromiso muscular esquelético se encontró compromiso respiratorio dado por un patrón respiratorio restrictivo (característico de la enfermedad). Es de recalcar que la paciente al momento del diagnóstico negó la presencia de síntomas respiratorios a pesar del compromiso ya instaurado.

Con el tiempo, los pacientes pueden perder la capacidad para desplazarse. A medida que avanza la enfermedad, muchos pacientes necesitan usar dispositivos para asistencia en la marcha o silla de ruedas. La evolución de estos síntomas irremediablemente causa una disminución importante en la calidad de vida. En este caso en particular, tal y como se describe en la literatura mundial, se encontró un patrón de pérdida progresiva de fuerza muscular de predominio en miembros inferiores y de carácter proximal, que limitaba a la paciente para transportarse en bicicleta y acceder a algunos medios de transporte público, así como un signo de Gowers positivo.

Reconocer la enfermedad de Pompe puede ser un desafío, ya que pueden presentarse signos y síntomas heterogéneos que se presentan también en otros trastornos. El diagnóstico precoz es fundamental para optimizar los resultados del manejo de la enfermedad. Sin embargo la dificultad para reconocer la enfermedad de Pompe puede ocasionar retraso en el diagnóstico, tal y como se presentó en la paciente objeto del reporte.

Se puede observar de manera retrospectiva que en la anamnesis de la historia se documentó el antecedente de distrofia muscular, diagnóstico que se basó en los hallazgos electromiográficos de enfermedad de la fibra muscular y en el antecedente paterno y del hermano de enfermedad de fibra muscular; sin embargo nunca se realizó confirmación genética de dicha entidad, sino que este se basó en los antecedentes

familiares, quedando calificada y manejada con otro diagnóstico durante varios años.

Sin embargo, como lo describe la literatura, es fundamental recalcar que siendo la enfermedad de Pompe una entidad con un amplio espectro de presentación clínica, comparte muchos de los signos y síntomas con otros trastornos musculares, que pueden desembocar en el diagnóstico de otras entidades como las distrofias musculares, haciendo de esta patología un cuadro difícilmente identificado, frecuentemente ignorado y comúnmente subdiagnosticado.

Debido a que el diagnóstico precoz es muy importante, es esencial que los profesionales en salud reconozcan cómo se manifiesta esta enfermedad en diferentes edades.

La vía para el diagnóstico requiere primero el reconocimiento de los signos físicos, luego la realización de estudio de enfermedad de Pompe en gota de sangre en papel de filtro y la confirmación diagnóstica con estudio enzimático en leucocitos.

Con la confirmación diagnóstica se inició tratamiento con terapia de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa, único tratamiento disponible a nivel mundial desde el año 2006, a dosis de 20 mg/Kg/dosis, cada quince días, encontrando en la evaluación posterior a la quinta dosis un leve aumento en la fuerza muscular proximal de miembros inferiores y negativización del signo de Gowers previamente positivo en la valoración inicial. Es importante resaltar que hasta el momento la paciente persiste con limitación funcional para subir a buses de transporte público y ascender algunos planos inclinados.

Así mismo, si bien el único tratamiento farmacológico a nivel mundial es la terapia de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa, las investigaciones de la terapia de reemplazo enzimático en jóvenes y adultos con enfermedad de Pompe son limitadas; los estudios hasta el momento disponibles han evidencia-

do que aunque la respuesta es positiva, esta ha sido modesta. Por otro lado, existe escasa literatura científica con buen nivel de evidencia que permita evaluar la respuesta a largo plazo de la terapia de reemplazo enzimático.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lara W. Katzin, M. A. Pompe Disease: A Review of the Current Diagnosis and Treatment Recommendations in the Era of Enzyme Replacement Therapy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2008: 421-431.
2. Castellanos J. A. Enfermedad de Pompe: Guía de diagnóstico y manejo. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. 2008: 1-28.
3. Juan C. Llerena, J. M. The Brazilian Consensus on the Management of Pompe Disease. *The Journal of Pediatrics*. 2009: 47-54.
4. Barry J. Byrne a, P. S. Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011: 1-11.
5. Chien YH, Lee NC, Huang PH, Lee WT, Thurberg BL, Hwu WL. Early pathologic changes and responses to treatment in patients with later-onset Pompe disease. *Pediatr Neurol*. 2012;46:168-171.
6. Desnuelle C. Salviati L. Challenges in diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease. *Current Opin Neurology* 2011;24: 443-448.
7. M. L. Hagemans, L. P. Winkel, P. A. Van Doorn, W. J. Hop, M. C. Loonen, A. J. Reuser, A.T. Van der Ploeg. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005;128:671-677.
8. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *Journal Pediatrics* 2006;148:671-676.

9. Martins, MK. Utility of Rare Disease Registries in Latin America. *JIMD Reports*. January 2011: 111-115.
10. Priya S. Kishnani, M. Pompe Disease Diagnosis and Management Guideline. *Genetics in Medicine*. May 2006: 1-22.
11. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:472-478.
12. Goldin E, Zheng W, Motabar O, *et al*. High throughput screening for small molecule therapy for Gaucher disease using patient tissue as the source of mutant glucocerebrosidase. *PLoS One* 2012;7:e29861.
13. Ross LF. Newborn screening for lysosomal storage diseases: an ethical and policy analysis. *J Inher Metab Dis* 2011.
14. Manwaring V, Prunty H, Bainbridge K, *et al*. Urine analysis of glucose tetrasaccharide by HPLC; a useful marker for the investigation of patients with Pompe and other glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 311-316.
15. Ans T. van der Ploeg. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *The new England Journal of Medicine*. 2010: 1396-1406.
16. Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, *et al*. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inher Metab. Dis* 2012.
17. Wang J, Lozier J, Johnson G, *et al*. 29. Neutralizing antibodies to therapeutic enzymes: considerations for testing, prevention and treatment. *Nat Biotechnol* 2008;26:901-908.
18. Angelini C, S. C. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *Journal Neurology* 2011.
19. Dubrovsky A, Corderi J, Lin M, Kishnani P, Jones H. Expanding the phenotype of late-onset Pompe disease: Tongue weakness: A new clinical observation. *Muscle Nerve* 2011;44:897-901.
20. Tippin BL, Troitskaya L, Kan SH, Todd AK, Le SQ, Dickson PI. Biochemical characterization of fluorescent-labeled recombinant human alpha-L-iduronidase in vitro. *Biotechnol Appl Biochem* 2011;58:391-396.
21. Angelini C, S. C. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *Journal Neurology* 2011.
22. Deniz Güngör, J. M. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011: 6-34.
23. Chen, D. D. Glycogen storage disease types I and II: Treatment updates. 2007;30:159-164.
24. Van Capelle CI, van der Beek NA, de Vries JM, *et al*. The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. *J Inher Metab Dis* 2012;35:317-323.
25. Van den Hout HM, Hop W, van Dig-3. gelen OP, *et al*. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;112:332-340.