

ENFERMEDAD DE POMPE DE INICIO TEMPRANO EN HOSPITAL ANDINO ECUATORIANO: PRESENTACIÓN DE UN CASO

INFANTILE-ONSET POMPE DISEASE AT ECUADORIAN ANDEAN HOSPITAL: A CASE REPORT

JORGE A. OLIVEROS-RIVERO¹, SONIA M. ZUMÁRRAGA-FALCÓN², RAÚL E. RÍOS-MÉNDEZ³

RESUMEN

La enfermedad de Pompe es un error innato del metabolismo, que provoca un déficit de la enzima alfa-glucosidasa en los lisosomas, con la consecuente acumulación de glucógeno en los tejidos. La incidencia de esta rara enfermedad se estima en 1 cada 40.000 nacidos vivos, aunque se desconoce la incidencia real en Latinoamérica. Es probable que la escasez de comunicados al respecto en varios países de la región sea por falta de sospecha o de pruebas diagnósticas, lo que acarrea, a su vez, falta de implementación de una terapia adecuada. Comunicamos el caso de un lactante mestizo con enfermedad de Pompe clásico, que a nuestro entender es el primero descrito en nuestro país.

Palabras clave: enfermedad de Pompe, glucógeno, miocardiopatía hipertrófica.

ABSTRACT

Pompe disease is an innate error of metabolism that causes deficiency of the alpha-glucosidase enzyme in the lysosomes causing accumulation of glycogen in the tissues. The incidence of this rare disease is estimated to be 1/40,000 live births, though we do not know the real incidence in Latin America. It is probable that the shortage of communications in this regard could be due to the lack of diagnostic suspicion or diagnostic tests, and therefore there is no implementation of an adequate therapy. We report the case of a mestizo infant with infantile-onset Pompe disease, which to our knowledge is the first described in our country.

Keywords: Pompe disease, glycogen, hypertrophic cardiomyopathy.

REVISTA CONAREC 2017;33(141):245-247 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe es un error innato del metabolismo que provoca acumulación de glucógeno en los lisosomas por déficit de la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA). La incidencia real de esta enfermedad rara es desconocida pero se estima que es de 1 de cada 40.000 nacidos vivos^{1,2}. Los informes de estos casos en varios países de Latinoamérica son escasos, probablemente por falta de sospecha diagnóstica, lo cual ocasiona un subregistro²⁻⁵. Comunicamos el caso de un lactante con enfermedad de Pompe que a nuestro entender es el primero descrito en nuestro país.

CASO CLÍNICO

Niña de 5 meses de edad, mestiza, hija de padres no consanguíneos, con antecedente de un hermano fallecido a los 2 meses de edad por neumonía, referida a nuestro hospital por cardiomegalia, soplo cardíaco y neumonía. Al examen físico inicial presentaba desnutri-

ción grave (con un percentilo menor a 3) según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hipotonía muscular, reflejos osteotendinosos conservados, sin hepatomegalia ni esplenomegalia, soplo mesosistólico II/VI en el borde paraesternal izquierdo del segundo y cuarto espacio intercostal, sin frémito, y estertores crepitantes en ambas bases pulmonares. En la radiografía de tórax se puede observar la silueta cardiotímica conservada, e imágenes de consolidación en ambas bases pulmonares. Los resultados de los exámenes sanguíneos bioquímicos, biometría y de hormonas tiroideas fueron normales; a pesar de no existir leucocitosis, se asumió como neumonía bibasal por lo que se indicó tratamiento con antibióticos.

Por la hipotonía muscular se consultó al Servicio de Neurología, quienes solicitaron tomografía axial computarizada simple de cráneo que informó valles silvianos con características de atrofia e hipoplasia del cuerpo calloso; el electroencefalograma concluyó como registro de sueño inducido anormal lento difuso para la edad.

Luego fue valorada por el Servicio de Cardiología, quienes observamos en el electrocardiograma un trazado compatible con sobrecarga biventricular (**Figura 1**); el ecocardiograma confirmó la presencia de una miocardiopatía hipertrófica biventricular concéntrica no obstructiva, insuficiencia moderada de válvulas mitral y tricúspide, fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo de 33% (**Figura 2**). En el laboratorio: creatinfosfokinasa (CPK): 802,0 U/L, CPK-mb: 44,0 U/L; troponina I: menor a 20 ng/ml. Se sospechó enfermedad de Pompe por lo que se solicitó biopsia de músculo estriado y tejido graso abdominal. Se indicó tratamiento inicial con beta-bloqueantes.

Antes de realizar las biopsias, la paciente sufrió asfixia por broncoaspiración, lo que le provocó la muerte por insuficiencia respiratoria aguda. Por la alta sospecha de enfermedad de Pompe se solicitó autori-

1. Residente del Servicio de Cardiología.

2. Líder del Servicio de Patología.

3. Líder del Servicio de Cardiología.

Hospital pediátrico Baca Ortiz. Quito, Ecuador.

✉ **Correspondencia:** Ríos-Méndez Raúl, Av. Colón y 6 de Diciembre, S/N, esquina. CP: 170523, riosmendez@intramed.net.ar.

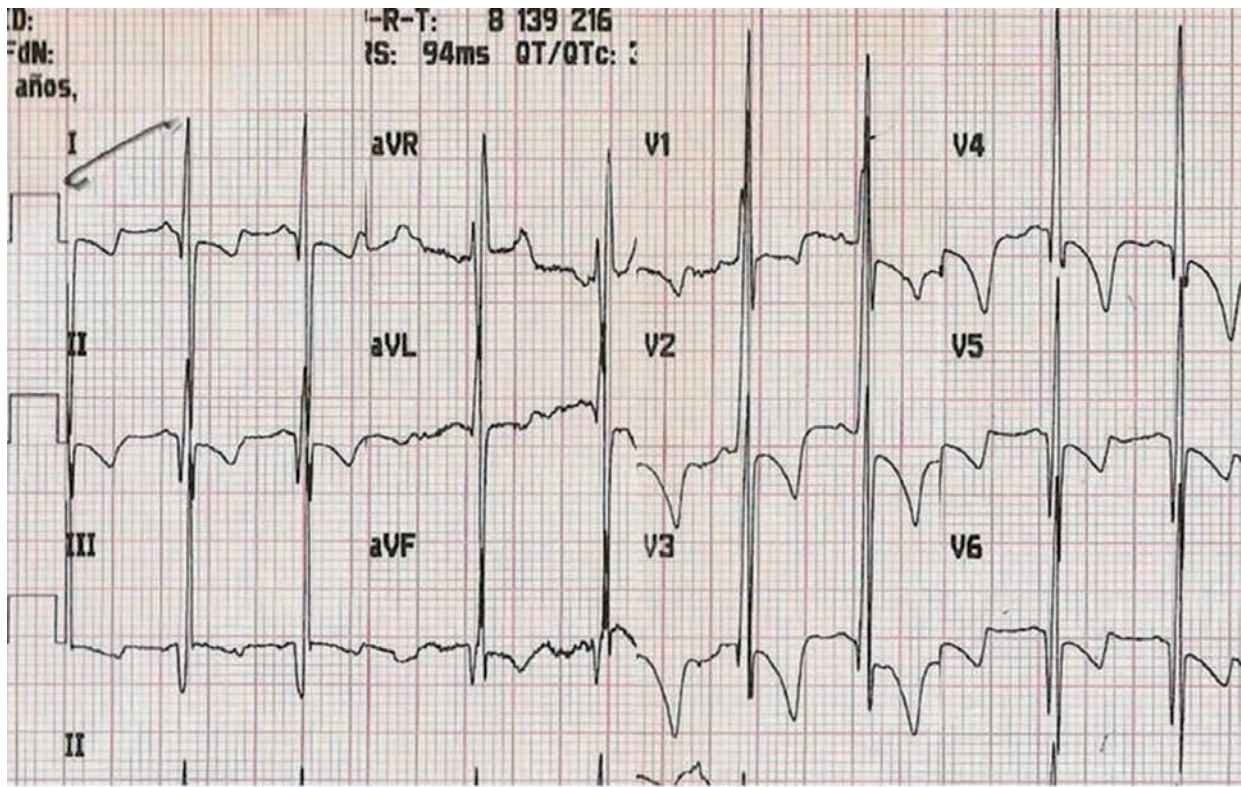


Figura 1. Electrocardiograma. Ritmo sinusal a 120 latidos por minuto; eje QRS +100°, ondas Q profundas inferiores y apicolaterales, onda R alta en V1, infradesnivel del ST con inversión de la onda T difusa.

zación a los padres para obtener muestras de tejido hepático, músculo cardíaco y esquelético. El Servicio de Patología de nuestro hospital informó presencia de enfermedad por depósito en el tejido cardíaco compatible con glucogenosis. Por la falta de experiencia en estas patologías, se enviaron muestras al hospital pediátrico de Pittsburgh (Estados Unidos), quienes corroboraron que se trataba de un orden metabólico compatible con glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe.

DISCUSIÓN

En Ecuador, al igual que otros países de la región, desconocemos la incidencia real de esta enfermedad, puesto que el diagnóstico no suele plantearse. En nuestro caso, los pediatras lo sospecharon como causa neurológica de la hipotonía asociada a la falla de desarrollo ponderal. Hemos encontrado pocos informes de países latinoamericanos sobre esta enfermedad^{6,7} y hasta donde conocemos, no hay informes de estos casos en nuestro país.

Se han descrito dos formas de presentación: la temprana, clásica o también llamada infantil que se manifiesta de forma grave debido a que los síntomas se presentan en los primeros meses de vida con dificultad para la alimentación, infecciones respiratorias recurrentes, falla en el desarrollo pondoestatural, hipotonía, afección cardíaca grave que lleva en la mayoría de las ocasiones a la muerte. Mientras que la forma tardía, se inicia después del año de vida caracterizándose por debilidad proximal de los miembros inferiores y de los músculos paraespinales, afección diafragmática y de los músculos accesorios res-

piratorios provocando apnea obstructiva del sueño progresiva y falla respiratoria crónica^{6,8}. Nuestra paciente presentó la forma temprana.

Actualmente, el diagnóstico se realiza por demostración del déficit de la enzima GAA. La actividad de esta enzima medida en fibroblastos, se considera la prueba "patrón de oro" porque los fibroblastos cultivados de la piel tienen la mayor actividad de GAA y muy poca actividad de alfa-glucosidasa neutra. El resultado tarda entre cuatro y seis semanas. Esta prueba también permite distinguir entre las formas clásica y tardía⁶. La actividad enzimática medida en linfocitos tiene una sensibilidad y una especificidad diagnósticas adecuadas si se cumplen los requisitos para la obtención de la muestra; el resultado es parcialmente confirmatorio y está disponible en pocos días⁶. La cuantificación de la actividad de la GAA en gotas de sangre seca en papel filtro es un método relativamente nuevo, poco invasivo, no requiere manejo muy sofisticado de la muestra y se puede enviar desde lugares muy remotos^{6,9}.

Para la forma clásica, se han descrito métodos como la detección de elevación del tetrasacárido específico de glucosa en orina (Glc4) que tiene una sensibilidad diagnóstica cercana a 100% y como biomarcador ha demostrado buena correlación con la respuesta clínica a la terapia de reemplazo enzimático⁶. En nuestro país no disponemos de ninguna de ellas.

El diagnóstico también se puede realizar por demostración de los depósitos intracelulares de glucógeno en biopsia muscular, aunque se considera que no es siempre necesaria en la forma clásica si el diagnóstico clínico y bioquímico es concluyente. En nuestro medio sigue siendo necesario este tipo de diagnóstico por la causa citada anteriormente.

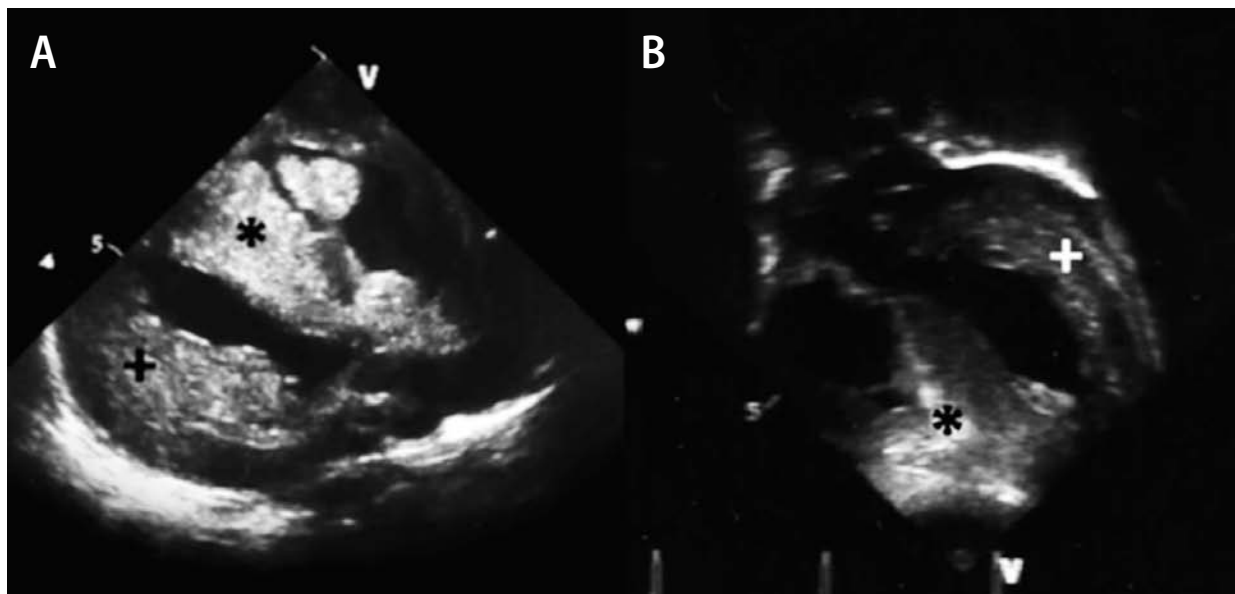


Figura 2. Ecocardiograma. A. Corte eje largo del ventrículo izquierdo. B. Corte dos cámaras izquierdas. Note la gran hipertrofia concéntrica sin obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Pared libre del ventrículo izquierdo (+) y del septum interventricular (*).

En el estudio molecular, en 10 a 15% de los pacientes puede no detectarse una mutación en el ADN genómico; en esos pacientes está indicado ampliar el análisis para identificar delección o duplicación de exones, que puede explicar 8% de los casos⁶.

Entre los diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Pompe clásica hay que tener en mente a otros tipos de glucogenosis, como la enfermedad de Danon, que es una patología muy similar al Pompe pero ligada al cromosoma X^{6,10}, la atrofia espinal, las miopatías metabólicas o congénitas. La importancia de la confirmación diagnóstica reside en el consejo genético ya que es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva.

Una vez confirmado el diagnóstico, actualmente existe tratamiento mediante terapia de reemplazo enzimático, que si es administrado de forma temprana puede prolongar y mejorar la calidad de vida del paciente; es un tratamiento oneroso, no curativo y su aplicación es por

tiempo indefinido. Sin tratamiento, la edad media en que fallecen los pacientes es de 5,9 meses, similar a nuestro paciente. Menos de 25% supera el año de vida y el 7,1% viven más de 2 años, aunque se han evidenciado casos de sobrevida con terapia de reemplazo enzimático hasta de 7 años^{6,7}.

CONCLUSIÓN

Es el primer caso confirmado y comunicado, en nuestro país, de enfermedad de Pompe clásica. Esto nos invita a reflexionar sobre el subdiagnóstico que muy probablemente tengamos. Al no figurar entre los diagnósticos de muerte, y no tener registros propios de prevalencia e incidencia de esta patología, es dificultoso solicitar a nuestras autoridades la implementación de pruebas diagnósticas y la adquisición del tratamiento específico para esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de práctica clínica GPC. Diagnóstico y Tratamiento de la glucogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe). Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/506_GPC_EnfPompe/GER_GlucogenosisII_Pompe.pdf Consultado: 26/06/2016.
2. Carretero Colomer M. Enfermedad de Pompe: nuevas perspectivas terapéuticas. *Rev Offarm.* 2007;26(11):84-6.
3. Ridaura-Sanz C, de León-Bojorge B, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M. 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.
4. Smith W, Sullivan-Saarela J, Li J, Cox G, Corzo D, Chen Y, et al. Sibling phenotype concordance in classical infantile Pompe disease. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(21):2493-501.
5. Grandez-Urbina J, Bustamante-Ubillus C, Farro-Calderon R, Linares-Alarcon I, Goyzueta-Knox S. Enfermedad de Pompe de inicio temprano. A propósito de un caso. *Rev Med Hered.* 2013;24(4):311-3.
6. Bravo-Oro A, de la Fuente-Cortez B, Molina-García A, Romero-Díaz V, Rodríguez-Leyva I, Esmer-Sánchez M, et al. Diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Pompe. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(5):536-51.
7. Amartino H, Cavagnari B. Terapia de reemplazo enzimático en la forma infantil de la enfermedad de Pompe: experiencia de un caso con 7 años de seguimiento en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110(4):323-7.
8. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, Sarnat HB, Myers K, et al. Pompe disease: diagnosis and management. Evidence-based guidelines from a Canadian expert panel. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(4):472-85.
9. Reuser A, Verheijen F, Bali D, van Diggelen O, Germain D, Hwu W, et al. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders-current status and perspectives. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):144-8.
10. D'souza RS, Levandowski C, Slavov D, Graw SL, Allen LA, Adler E, et al. Danon disease: Clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail.* 2014;7(5):843-9.