

Enfermedad de Pompe de aparición tardía: primer reporte de caso en Perú


Late-onset Pompe disease: first case report in Peru

Doença de Pompe de início tardio: primeiro relato de caso no Perú

Cesar Copaja-Corzo^{1,2a}

 <https://orcid.org/0000-0002-3497-0158>

Adriana Carrasco-Espinoza^{1a}

 <https://orcid.org/0000-0002-4231-015X>

Miguel Hueda Zavaleta^{1,3,b}

 <https://orcid.org/0000-0002-8049-7787>

Resumen

Introducción: La enfermedad de Pompe de inicio tardío es una enzimopatía sumamente rara que se caracteriza por daño neuromuscular incapacitante y progresivo. Aun no existe consenso acerca del tratamiento, pero ensayos clínicos han mostrado que el reemplazo enzimático con alfa glucosidasa ácida recombinante podría enlentecer el curso natural de la enfermedad y mejorar el pronóstico. **Caso clínico:** Varón de 67 años con diagnóstico de enfermedad de Pompe desde hace 4 años, en tratamiento con rehabilitación física. Ingresó al servicio por celulitis de miembro inferior derecho que descompensa su cuadro de fondo llevándolo a una insuficiencia respiratoria severa. Es ingresado a ventilación mecánica, su evolución es tórpida debido a múltiples sobreinfecciones bacterianas asociadas a ventilador. Luego de 7 meses en ventilación mecánica a pesar de múltiples intentos de destete, se propone el tratamiento de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa ácida recombinante. Dos semanas después inicia mejoría de parámetros ventilatorios y es dado de alta luego de 11 meses de estancia hospitalaria. **Conclusión:** El tratamiento de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa ácida recombinante, mostró un efecto positivo en la evolución de nuestro paciente.

Palabras clave: enfermedad del almacenamiento de glucógeno tipo II; terapéutica; insuficiencia respiratoria, Perú (Fuente: DeCS)

Abstract

Introduction: Late-onset Pompe disease is an extremely rare enzyme characterized by incapacitating and progressive neuromuscular damage. There is still no consensus on treatment, but clinical trials have shown that enzymatic replacement with recombinant alpha-glucosidase acid could slow the natural course of the disease and improve prognosis. **Clinical case:** A 67-year-old man diagnosed with Pompe disease for 4 years, in treatment with physical rehabilitation. He entered the service for right lower limb cellulite that decompensates his background leading to severe respiratory failure. It is admitted to mechanical ventilation, its evolution is torrid due to multiple bacterial infections associated with fan. After 7 months in mechanical ventilation despite multiple weaning attempts, the enzymatic replacement treatment with recombinant acid alpha glucosidase is proposed. Two weeks later, he began improving ventilatory parameters and was discharged after 11 months of hospital stay. **Conclusion:** Enzymatic replacement treatment with recombinant acid alpha glucosidase showed a positive effect on the evolution of our patient.

Keywords: glycogen storage disease type II; therapeutic; respiratory failure, Peru (Source: DeCS)

¹ Universidad Privada de Tacna. Tacna, Perú

² Centro de Investigación de Estudiantes de Medicina. Tacna, Perú

³ Hospital III Daniel Alcides Carrión - EsSalud Tacna. Tacna, Perú

^a Estudiante de Medicina Humana

^b Médico cirujano. Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales

Resumo

Introdução: A doença de Pompe de início tardio é uma enzimopatia extremamente rara caracterizada por danos neuromusculares incapacitantes e progressivos. Ainda não há consenso sobre o tratamento, mas ensaios clínicos mostraram que a substituição enzimática com alfa glucosidase ácida recombinante poderia retardar o curso natural da doença e melhorar o prognóstico.

Caso clínico: Masculino de 67 anos com diagnóstico de doença de Pompe há 4 anos, em tratamento com reabilitação física. Entrou no serviço por celulite de membro inferior direito que descompensa seu quadro de fundo levando-o a uma insuficiência respiratória severa. É introduzido na ventilação mecânica, sua evolução é tórpida devido a múltiplas sobreinfecções bacterianas associadas a ventilador. Após 7 meses em ventilação mecânica apesar de múltiplas tentativas de desmame, propõe-se o tratamento de substituição enzimática com alfa glucosidase ácida recombinante. Duas semanas depois inicia melhorias de parâmetros ventilatórios e é dado alta após 11 meses de estadia hospitalar. **Conclusão:** O tratamento de substituição enzimática com alfa glucosidase ácida recombinante, mostrou um efeito positivo na evolução do nosso paciente.

Palavras-chave: doença do armazenamento de glicogênio tipo II; terapêutica; insuficiência respiratória, Peru (Fonte: DeCS)

Introducción

La enfermedad de Pompe (enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II o deficiencia de maltasa ácida)^{1,2} es un trastorno lisosómico en el que las deficiencias de alfa glucosidasa ácida (GAA) conducen a acumulación intralisosómica de glucógeno en todos los tejidos, teniendo mayor repercusión en el músculo esquelético.^{3,4} Se clasifica como enfermedad de Pompe (EP) infantil clásica cuando el inicio de los síntomas se da antes del primer año de vida y como EP de inicio tardío cuando los síntomas aparecen después de ese período, incluyendo a niños, jóvenes y adultos.^{5,6}

La EP de inicio tardío o atípica se caracteriza por una miopatía proximal de progresión lenta que, en última instancia, conduce a una profunda debilidad, desgaste muscular, dependencia de silla de ruedas e insuficiencia respiratoria.^{7,8} Al ser una enfermedad sumamente rara y con un cuadro clínico poco específico, conlleva un reto diagnóstico. Comunicamos el caso de un paciente con EP de inicio tardío tratado con alfa glucosidasa ácida recombinante. De nuestro conocimiento, este es el primer caso reportado en Perú.

Reporte de caso

Paciente varón de 67 años con hipertensión arterial, que desde hace 14 años presenta fatiga, debilidad muscular proximal e

hiporreflexia de evolución progresiva. Fue manejado inicialmente como una polineuropatía de etiología a determinar, indicando tratamiento de rehabilitación física con leve mejoría; a pesar de ello, el cuadro de debilidad progresó, sumándose disnea a medianos esfuerzos desde hace 4 años. Debido al progreso de la enfermedad, y sin mejora evidente ante la rehabilitación, se decidió investigar los antecedentes familiares, identificando que uno de sus familiares con parentesco de primer grado había sido diagnosticado con EP. Debido a este antecedente se solicitó pruebas diagnósticas para EP; el dosaje de enzimas por gotas de sangre en papel filtro mostró una relación neutra/ácida lisosomal de 68,2 (valor referencial: < 30) y el porcentaje de inhibición de alfa glucosidasa ácida, un valor de 95,3 (VR: < 88). La secuenciación de ADN reveló dos mutaciones heterocigotas del gen GAA: c.-32-13T > G en el intrón 1 y p.R660C en el exón 14, confirmando el diagnóstico.

El paciente ingresa al Servicio de Emergencia por celulitis de miembro inferior derecho, recibiendo tratamiento antibiótico; al tercer día, su evolución es tórpida con extensión de la lesión, agregándose encefalopatía e insuficiencia respiratoria severa. Por tal motivo, es ingresado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde se inicia ventilación mecánica (VM) y rotación de

antibióticos.

Durante su estancia en UCI logra resolver el cuadro de celulitis, pero presenta múltiples sobreinfecciones bacterianas asociadas a la VM por patógenos como *Acinetobacter baumannii* extremo drogo resistente (XDR) y *Pseudomona aeruginosa* XDR que complican su evolución y extienden su estancia por más de 7 meses en UCI. Al octavo mes, la evolución es estacionaria, no se logra el retiro de la VM prolongada a pesar de múltiples intentos de “destete”. Se propone tratamiento de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa ácida recombinante. Luego de dos semanas de iniciado el tratamiento, el paciente muestra mejoría de parámetros ventilatorio lográndose retirar la ventilación mecánica. El paciente es dado de alta 11 meses después de su ingreso (Figura 1).

Discusión

La EP es una patología sumamente rara, algunos estudios epidemiológicos sugieren que la incidencia global es de aproximadamente 1:100000.⁹ En el 2012, un estudio reportó que solo se tenían 88 pacientes con esta enfermedad en toda América Latina.¹⁰ Aun no existen consensos acerca del tratamiento específico para la EP, un ensayo clínico controlado y aleatorizado mostró que el tratamiento de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa ácida recombinante se asoció a mejoras en la deambulaci3n (aumento de las distancias recorridas) y estabilizaci3n de la funci3n respiratoria, pero no se sabe si la alfa glucosidasa ácida ejerce alg3n efecto positivo en los m3sculos respiratorios (diafragma o m3sculos intercostales) o si podr3a ayudar en pacientes con insuficiencia respiratoria ya establecida.¹¹ El caso reporta a un paciente de 67 a3os que fue diagnosticado con EP hace cuatro a3os que, por una complicaci3n infecciosa, desarroll3 un cuadro de insuficiencia respiratoria severa. Nuestro paciente tuvo una estancia hospitalaria prolongada debido a la insuficiencia respiratoria y logr3 recuperarse luego de la administraci3n de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa ácida recombinante.

El diagn3stico de EP se realiz3 mediante el dosaje de enzimas por gotas de sangre en papel y una prueba confirmatoria de alta sensibilidad y especificidad: El an3lisis de ADN, el cual se recomienda en EP de inicio tard3o por ser concluyente a diferencia de otras pruebas confirmatorias,¹² aunque el *gold standard* siga siendo el examen de actividad enzimática en fibroblastos.¹³

La insuficiencia respiratoria de nuestro paciente se debe a que la acumulaci3n lisos3mica de gluc3geno en el m3sculo esquel3tico gener3 da3o neuromuscular. Este da3o no solo se presenta como debilidad de los m3sculos respiratorios, tambi3n se dan cambios en la distensibilidad de la pared torácica, el control respiratorio central y la degluci3n, que a su vez son responsables de tos ineficaz, hipoventilaci3n alveolar, deformidades torácicas, apnea del sue3o, atelectasia, hiperreactividad de las v3as respiratorias y neumon3a recurrente.^{14,15}

El cuadro cl3nico de nuestro paciente inici3 como fatiga y debilidad muscular proximal que fue progresando, similar a otros reportes de caso que sugieren que tambi3n se podr3a presentar ptosis, escoliosis, contracturas, macroglosia, dificultad para masticar, calambres musculares, diarrea e hipertrofia del ventr3culo izquierdo.¹⁶⁻¹⁸

Criterios éticos

Para la redacci3n y posterior publicaci3n del presente reporte se solicit3 el consentimiento informado del paciente. Las pautas de redacci3n se ciñeron a la gu3a *Case Report* (CARE por sus siglas en ingl3s) de la *Journal of Medical Case Reports*.

Conclusi3n

El reporte de este caso es importante, ya que la patología presentada es sumamente rara y m3s a3n la evoluci3n cl3nica luego del tratamiento con reemplazo enzimático, que podr3a sugerir un beneficio en la mejora cl3nica de pacientes con EP en ventilaci3n mecánica por insuficiencia respiratoria. Este reporte abre la posibilidad para que futuros estudios comprueben el posible beneficio del tratamiento con reemplazo enzimático que presentamos en nuestro caso.

Referencias

1. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol.* 2013 Aug; 54(4):219-27. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.03.009.
2. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain.* 2005 Mar; 128(Pt 3):671-7. DOI: 10.1093/brain/awh384.
3. Hirschhorn R. Reuser A. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* McGraw-Hill, New York 2001: 3389-3420
4. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med.* 2002 Mar; 2(2):145-66. DOI: 10.2174/1566524024605789.
5. van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Nov 12; 7:88. DOI: 10.1186/1750-1172-7-88.
6. Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV, et al. Brazilian Network for Studies in Pompe Disease (ReBrPOM). The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr.* 2009 Oct; 155(4 Suppl):S47-56. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.07.006.
7. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017 Mar; 120(3):163-172. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004.
8. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord.* 2007 Oct; 17(9-10):698-706. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.06.002.
9. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet.* 1998 Aug 27; 79(1):69-72. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19980827)79:1<69::aid-ajmg16>3.0.co;2-k.
10. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep-Oct; 113(1-2):84-91. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.014.
11. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362(15):1396-406. DOI: 10.1056/NEJMoa0909859.
12. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutierrez-Rivas E, Illa I, Jimenez LM, Ley-Martos M, et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol.* 2012 Apr 16; 54(8):497-507. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.5408.2012088>
13. The MENA Pompe Working Group., Al Jasmí, F., Al Jumá, M. et al. Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol* 15, 205 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0412-3>

14. Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Diseases. *Indian J Pediatr.* 2015 Sep; 82(9):841-51. DOI: 10.1007/s12098-015-1814-3.
15. Sixel BS, Silva LD, Cavalcanti NC, Penque GM, Lisboa S, Horovitz DD, et al. Respiratory manifestations in late-onset Pompe disease: a case series conducted in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2017 Jan-Feb; 43(1):54-59. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000343.
16. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003 Aug; 112(2):332-40. DOI: 10.1542/peds.112.2.332.
17. Marsden D. Infantile onset Pompe disease: a report of physician narratives from an epidemiologic study. *Genet Med.* 2005 Feb; 7(2):147-50. DOI: 10.1097/01.gim.0000154301.76619.5c.
18. Tecellioglu M, Kamisli O. Familial Pompe Disease. *Med Arch.* 2015 Oct; 69(5):342-4. DOI: 10.5455/medarh.2015.69.342-344.

Correspondencia:
csarcopaja@gmail.com

Fecha de recepción: 22/01/2021
Fecha de aceptación: 12/03/2021

Figura 1

Evolución de la enfermedad en el paciente

