

## CASO CLÍNICO

## Enfermedad de Pompe Infantil: A propósito del primer caso reportado en Panamá

[Infantile Pompe disease: First reported case in Panama]

Dra. Aida Judith González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardióloga pediatra. HEP-CSS. Panamá.

Correspondencia: Dra. Aida Judith González, Correo electrónico: aidagon@gmail.com

Recibido: 18 de mayo, 2020

Aceptado: 05 de junio, 2020

Publicado: 26 de diciembre, 2020

Cita: González AJ (2020), Enfermedad de Pompe Infantil: A propósito del primer caso reportado en Panamá, DOI: 10.37980/im.journal.rspp.20201694

**Palabras claves:** Enfermedad de Pompe infantil, miocardiopatía hipertrófica, glucogenosis tipo II, alfa glucosidasa ácida

**Keywords:** Early-onset Pompe disease, hypertrophic cardiomyopathy, glycogenosis type II, acidic Alpha glucosidase

**Reproducción:** Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción para otros usos.

**Aspectos bioéticos:** El autor declara no tener conflictos de interés asociados a la confección de este manuscrito y que el presente trabajo no requirió aprobación de un comité de ética por no utilizar datos de individuos o intervención en pacientes.

**Disponibilidad de datos:** La información cruda anonimizada se compartirá a solicitud por el autor correspondiente.

### Resumen

La enfermedad de Pompe (EP) es una rara enfermedad hereditaria causada por la deficiencia de la enzima alfa glucosidasa ácida (AGA) encargada de degradar el glucógeno intralisososomal. Se considera una enfermedad de depósito y existe en dos formas: la infantil o de aparición temprana y la de inicio tardío con manifestaciones luego del año de edad. La forma infantil es rápidamente progresiva, causando la muerte antes del primer año de vida si no hay intervención terapéutica oportuna y adecuada. A partir del desarrollo de la terapia de reemplazo enzimática (ERT) el diagnóstico temprano cobra mayor relevancia. Se presenta el caso de una paciente de 8 meses de edad con dificultad respiratoria, hipotonía, alteración del desarrollo y la alimentación. La exploración cardiológica demostró hallazgos de miocardiopatía. Los hallazgos clínicos orientan hacia Enfermedad de Pompe. Se realiza la prueba en papel filtro que reporta positiva para enfermedad de Pompe. Sin embargo, la paciente fallece el día 25 de hospitalización antes de iniciar la terapia con reemplazo enzimático. Es el primer caso reportado en nuestro medio.

### Abstract

Pompe disease is a rare hereditary disease caused by deficiency of the enzyme alpha glucosidase acid (AGA) responsible for degrading intralisosomal glycogen. It is considered a deposit disease and exists in two forms: infantile or early onset and late onset with manifestations after one year of age. The infantile form is rapidly progressive, causing death before the first year of life if there is no timely and adequate therapeutic intervention. From the development of enzyme replacement therapy (ERT), early diagnosis becomes more relevant. The case of an 8-month-old patient with respiratory distress, hypotonia, impaired development and diet is presented. Cardiological examination showed findings of cardiomyopathy. Clinical findings point to Pompe disease. The test is done on filter paper that reports positive for Pompe disease. However, the patient dies on the 25th day of hospitalization before starting enzyme replacement therapy. It is the first case reported in our environment.

### Introducción

La enfermedad de Pompe (EP) es una rara enfermedad metabólica causada por la deficiencia de la enzima alfa glucosidasa ácida (GAA) encargada de degradar el glucógeno intracelular. Su deficiencia produce acumulación de glucógeno intralisosomal en muchos tejidos incluyendo el músculo esquelético, liso y cardíaco.<sup>1</sup> La dilatación de la organela produce compresión del resto de las estructuras celulares, dispersión del glucógeno en el citoplasma y finalmente la muerte celular.<sup>2</sup> Se clasifica como enfermedad por depósito lisosomal tipo II y es una enfermedad multisistémica y hereditaria de forma autosómica recesiva. El gen para la GAA se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 y existen más

de 450 mutaciones.<sup>3</sup> Los síntomas predominantemente son neuromusculares caracterizado por debilidad proximal de los miembros inferiores y músculos paraespinales, afección diafragmática y de músculos accesorios respiratorios. Existen dos formas de presentación clínica: la forma tardía, de inicio después del año de edad o en edad adulta, con grados variables de deficiencia enzimática y la presentación temprana o infantil, de inicio antes del año de edad, que en su forma clásica se asocia a deficiencia severa de la enzima y miocardiopatía. Existe una variedad infantil atípica que se caracteriza por mínima o ausente afectación cardiológica y síntomas predominantemente neuromusculares.<sup>4</sup>

Se considera pandémica con una incidencia de 1 en 138,000 nacidos vivos para la forma infantil en población caucásica 5,6 con mayor incidencia algunos grupos étnicos como la población asiática y afrodescendientes.

El diagnóstico se centra, ante la sospecha clínica inicial, en la determinación de la actividad de la enzima GAA en sangre. La determinación puede hacerse en gota de sangre seca en papel de filtro. La confirmación se realiza por la medición de la actividad enzimática en leucocitos, linfocitos, músculo o fibroblasto o mediante análisis genético molecular.

La TRE con enzima alfa glucosidasa ácida recombinante humana (rh GAA) ha mejorado dramáticamente la historia natural de la enfermedad. Empezó a usarse en humanos en 1999 y fue aprobado por la FDA en el 2006. Ha demostrado ser segura y efectiva.<sup>7,8,9</sup> Sin embargo, 25-32 % de los pacientes pueden tener pobre respuesta al TRE secundario a la formación de anticuerpos contra rhGAA, los llamados CRIM negativos que ameritan terapia inmunomoduladora con la TRE.<sup>4,10</sup>

De la mano de la terapia de reemplazo enzimático, la estrategia de diagnóstico precoz a través de screening neonatal ha contribuido a mejorar el pronóstico de estos pacientes.<sup>6,11,12</sup>

Presentamos el caso de una paciente con clara sintomatología de EP infantil clásica recalmando la importancia de la sospecha y el diagnóstico temprano.

### Caso clínico

Se trata de la paciente N. C. de 8 meses de edad, con historia de 1 semana de evolución de dificultad respiratoria progresiva y tos. Había permanecido hospitalizada con diagnóstico de neumonía y sospecha de derrame pleural en un hospital de segundo nivel y luego de 3 días es trasladada al Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja de Seguro Social.

### Antecedentes perinatales

Primer producto de madre de 23 años de edad G1 P1 A0 C0. Nacimiento a térmico, parto vaginal eutócico. Peso de nacimiento 3.2 Kg y talla de 52 cm. APGAR 9/9. Período neonatal normal. Alimentación con lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad e inicio de la ablactación a los 6 meses de edad. El desarrollo psicomotor fue normal hasta los 6 meses de edad cuando la madre empieza observar involución en el desarrollo (se sentaba y deja de hacerlo), pobre ingesta y falta de aumento de peso en los últimos 2 meses. No se reportan antecedentes heredo familiares de importancia. Consanguinidad entre padres negada. Esquema de vacunación completo para la edad.

### Exámen físico de ingreso

Frecuencia cardiaca 110/min, frecuencia respiratoria 64/min, Presión Arterial 96/60 mmHg.

Peso: 6.4 Kg ( P/E < percentil 3) Saturación de oxígeno 89% con oxígeno aire ambiente.

Tiraje intercostal importante. Pulmones con buena entrada y salida de aire sin ruidos agregados. Corazón: ruidos cardíacos rítmicos sin soplo. Abdomen con hígado a 3 cm palpable debajo del reborde costal derecho. Neurológico: consciente, alerta con marcada hipotonía generalizada e hiporeflexia.

Laboratorios de ingreso con elevación de enzimas: Transamínsa oxalacética en 440 U/L, Transaminasa glutámico pirúvica en 139U/L, CPK en 764 U/L, DHL en 1787 U/L.

### Estudios complementarios

RX de tórax con cardiomegalia global importante. No se observó derrame pleural ni infiltrados. Dado el hallazgo de cardiomegalia se solicita evaluación por cardiología el día de su ingreso. Es evaluada inmediatamente encontrándose el EKG en ritmo sinusal, pr corto .05 ms. Datos de hipertrofia biventricular y QTC prolongado 0.53 ms. El ecocardiograma demostró una miocardiopatía hipertrófica con diámetro diastólico del septum interventricular en 16 mm. Dilatación marcada del ventrículo izquierdo (diámetro diastólica del 47 mm) pobre contractibilidad con fracción de eyeción (FE) 38 % y Fracción de acortamiento (FA) 18%. Insuficiencia mitral moderada e insuficiencia tricuspídea leve (figura 1-3). El análisis diagnóstico fue miocardiopatía hipertrófica, observación por Enfermedad de Pompe.

La paciente se deteriora rápidamente por lo que se ingresa a la unidad de cuidados intensivos aproximadamente 5 horas después de su ingreso, ameritando inotrópicos intravenosos y ventilación mecánica por 28 horas. Presentó mejoría parcial y es trasladada a sala 12 días después. Se realiza el dosaje de enzima GAA en gota de sangre de papel filtro 5 días posterior a su ingreso. La muestra fue enviado al laboratorio Dr. N. A. Chamoles en Buenos Aires y reportado positivo 7 días después (día 12 de hospitalización) con una relación neutra/ácida lisosomal 83.8 (normal < 30) y porcentaje de inhibición de alfa glucosidasa ácida 95.5 (patológico mayor o igual a 89).

Inmediatamente se inician los trámites para inicio de terapia de reemplazo enzimática, biopsia de piel y cultivos de fibroblastos. Sin embargo, el día 25 de estancia hospitalaria la paciente presenta deterioro clínico y paro cardiorespiratorio sin respuesta a la reanimación.

### Discusión

Se presenta este caso con signos y síntomas característicos de EP Infantil. El diagnóstico debe ser realizado lo más rápido posible a fin de iniciar la terapia de sustitución enzimática y evitar la rápida progresión de la enfermedad. Si bien el diagnóstico por screening neonatal se ha usado en algunas poblaciones, facilitando el diagnóstico temprano y por ende

la posibilidad del inicio de la TRE con mejores resultados para la sobrevida y calidad de vida,<sup>6,11,12,13</sup> en ausencia de este recurso, el diagnóstico temprano es un reto para el pediatra.

No existen datos epidemiológicos sobre la frecuencia de la EP en Panamá, pero es muy probable que dado lo rápido, progresivo y fatal de la enfermedad tengamos un importante subregistro. De hecho, poblaciones que han implementado screening neonatales, reportan ahora mayores incidencias de EP tanto para la forma infantil como de adulto.<sup>11,12</sup>

Los primeros síntomas se caracterizan por problemas en la alimentación, debilidad muscular, retraso motor, dificultad respiratoria, problemas cardíacos e infecciones respiratorias frecuentes.<sup>2,10</sup>

Las manifestaciones neuromusculares se caracterizan por debilidad muscular progresiva, alteración del control postural con hipotonía con mayor afectación de la musculatura proximal además de hipo o arreflexia.

Las manifestaciones respiratorias ocurren por debilidad de los músculos respiratorios, diafragma y alteración del mecanismo de la tos condicionando dificultad respiratoria y neumonías recurrentes.

Las manifestaciones alimentarias son consecuencia de la debilidad muscular facial y de la lengua lo que se traduce en alteración de la succión y la deglución y finalmente alteración del crecimiento. Hay alteraciones gastrointestinales como hepatomegalia, esplenomegalia, disfagia, reflujo, estreñimiento y macroglosia.

Las manifestaciones cardíacas son típicas en la EP infantil clásica y se presentan desde temprana edad. Hay desarrollo de miocardiopatía hipertrófica con evolución rápida y progresiva hacia dilatación e insuficiencia cardíaca. Los cambios en el EKG se caracterizan por PR corto, QTc prolongado y aumento de voltaje en precordiales. Una RX de tórax demostrará cardiomegalia y el ecocardiograma determinará la existencia de miocardiopatía hipertrófica, que puede acompañarse de dilatación y disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica. También puede haber alteraciones en la conducción cardíaca con riesgo de arritmias y muerte súbita.

La tríada clásica consiste en hepatomegalia, hipotonía y cardiomegalia<sup>5</sup> presentes en el caso.

La química analítica documenta la orientación clínica con elevación de la Creatinina-fosfokinasa (CPK) y elevación de las transaminasas hepáticas tal cual lo presentaba nuestra paciente.

Se recomienda en todo paciente con hipotonía análisis de CPK y si el cuadro clínico lo justifica evaluar la presencia de

cardiomegalia con RX de tórax, EKG y completar evaluación cardiológica, de ser necesaria lo más pronto posible.<sup>5</sup> Una miocardiopatía hipertrófica en un lactante es usualmente causada por una enfermedad de depósito lisosomal usualmente EP.<sup>14</sup>

El estándar de oro para el diagnóstico es la cuantificación de GAA en cultivo de fibroblastos, técnica invasiva y laboriosa. El test más accesible y rápido es la determinación en gota de sangre seca en papel de filtro.<sup>5</sup>

Aunque las alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas pueden observarse en la Miocardiopatía hipertrófica idiopática, en estos casos no se asocia hipotonía ni alteración del desarrollo. Los hijos de madres diabéticas también pueden presentar miocardiopatía hipertrófica en cuyo caso hay antecedente de macrosomía e hipoglucemia neonatal sin alteración del tono muscular. Otras entidades que cursan con hipotonía infantil como la atrofia muscular tipo I o las miopatías congénitas cursan sin cardiopatía. La deficiencia del citocromo C oxidasa puede ocasionar cardiopatía y miopatía, pero con acidosis láctica persistente. La glucogenosis VIII presenta cardiomielopatía infantil sin afectación de la musculatura esquelética ni el hígado. La glucogenosis tipo IV presenta hipotonía neonatal grave, organomegalia, cardiomegalia y afectación del sistema nervioso central, en la biopsia de músculo se observan depósitos de glucógeno anómalo semejante a la amilopectina.<sup>5</sup>

Sin tratamiento la muerte sobreviene durante el primer año de vida a una edad promedio de entre 6 y 7.7 meses de vida.<sup>2</sup>

Se recomienda instaurar TRE en todo paciente con Enfermedad de Pompe de inicio en el primer año de vida, sintomático, con diagnóstico clínico y enzimático y con los resultados CRIM<sup>10</sup>. A pesar de que el diagnóstico fue realizado no fue posible iniciar TRE en nuestro paciente por lo avanzado de la enfermedad al llegar a nuestra institución. La edad de la paciente al momento del fallecimiento (9 meses) era tan sólo ligeramente superior a la mediana de edad de fallecimiento reportada en la literatura. La TRE desde su implementación ha demostrado mejoría en los síntomas y calidad de vida.<sup>6,9</sup> Es particularmente en el ámbito cardiológico donde se pueden observar cambios tan rápidos como a las 4 semanas<sup>1</sup> con mejoría dramática en todos los parámetros ecocardiográficos, radiográficos y de EKG, aunque con persistencia del riesgo de arritmias.<sup>1,6,7,8,9,13</sup> La mejoría global del tono, la fuerza muscular y otros parámetros dependen de la edad de inicio del tratamiento, el genotipo, el grado de compromiso de la enfermedad y el estado CRIM.<sup>6,10,13</sup>

Actualmente se encuentran en desarrollo otros tratamientos específicos y sin duda alguna en los próximos años veremos mejorar aún más el pronóstico de esta rara y mortal enfermedad.

## Conclusión

La enfermedad de Pompe infantil es una enfermedad de inicio temprano y progresión rápida y fatal. Es importante que el pediatra y el médico de atención primaria reconozcan los datos clínicos y de laboratorio, a fin de poder derivarlo oportunamente a una institución de nivel terciario para las evaluaciones necesarias, confirmación del diagnóstico e inicio de terapia de reemplazo enzimático.

## Referencias

1. Levine JC, Kishnani PS, Chen, YT et al. Cardiac Remodeling After Enzyme Replacement Therapy with Acid α-Glucosidase for Infants with Pompe Disease. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(6):1033-42
2. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP et al. The Natural Course of Infantile Pompe's Disease: 20 Original Cases Compared With 133 Cases From the Literature *Pediatrics* 2003; 112 (2) 332-340
3. Bay LB, Denzler I, Durand C, et al. Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):271-278.
4. Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: Advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet.* 2012; 160C:1-7
5. Bravo-Oro A, de la Fuente-Cortez B, Molina-García A, et al Diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Pompe. *Rev Med Inst Mex Seguro Social.* 2013;51(5):536-551
6. Chien Y H, Hwu W L, Lee N C. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr. Neonatol* 2013;54: 219–227.
7. Ansong A, Li J, Nozik-Grayck E, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med.* 2006;8:297–301
8. van Capelle C I, Poelman E , Frohn-Mulder I,et al. Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13 years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase *International Journal of Cardiology* 2018; 269:104–110
9. Nagura H, Hokugo J, Ueda K. Long-Term Observation of the Safety and Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients with Pompe Disease: Results From the Post-marketing Surveillance. *Neurol Ther.* 2019;8(2):397-409
10. Pascual-Pascual S, Nascimento A, Fernández-Llamazares CM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe infantil.*Rev Neurol* 2016; 63: 269-79.
11. Bodamer OA, Scott CR, Giugliani R. Newborn screening for pompe disease. *Pediatrics* 2017;140(Suppl 1):S4-S13.
12. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Newborn screening: Taiwanese experience. *Ann Transl Med.* 2019 Jul;7(13):281
13. Yang CF, Yang CC, Liao HC, et al. Very early treatment for infantile-onset Pompe disease contributes to better outcomes. *J Pediatr.* 2016;169:174–80.
14. Yuan SM. Cardiomyopathy in the pediatric patients. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(2):120-128.