

Enfermedades Neuromusculares de la Infancia y Adolescencia (X)

Hospital Universitario Ramón y Cajal
Facultad de Medicina – Universidad de
Alcalá de Henares

Madrid, 21 y 22 de marzo del 2013



Hospital Universitario
12 de Octubre



La enfermedad de Pompe desde la infancia hasta la edad adulta

Eduardo Gutiérrez-Rivas

Servicio de Neurología – Hospital
Universitario “12 de Octubre”

Facultad de Medicina

Universidad Complutense de Madrid

Miop mitocondriales

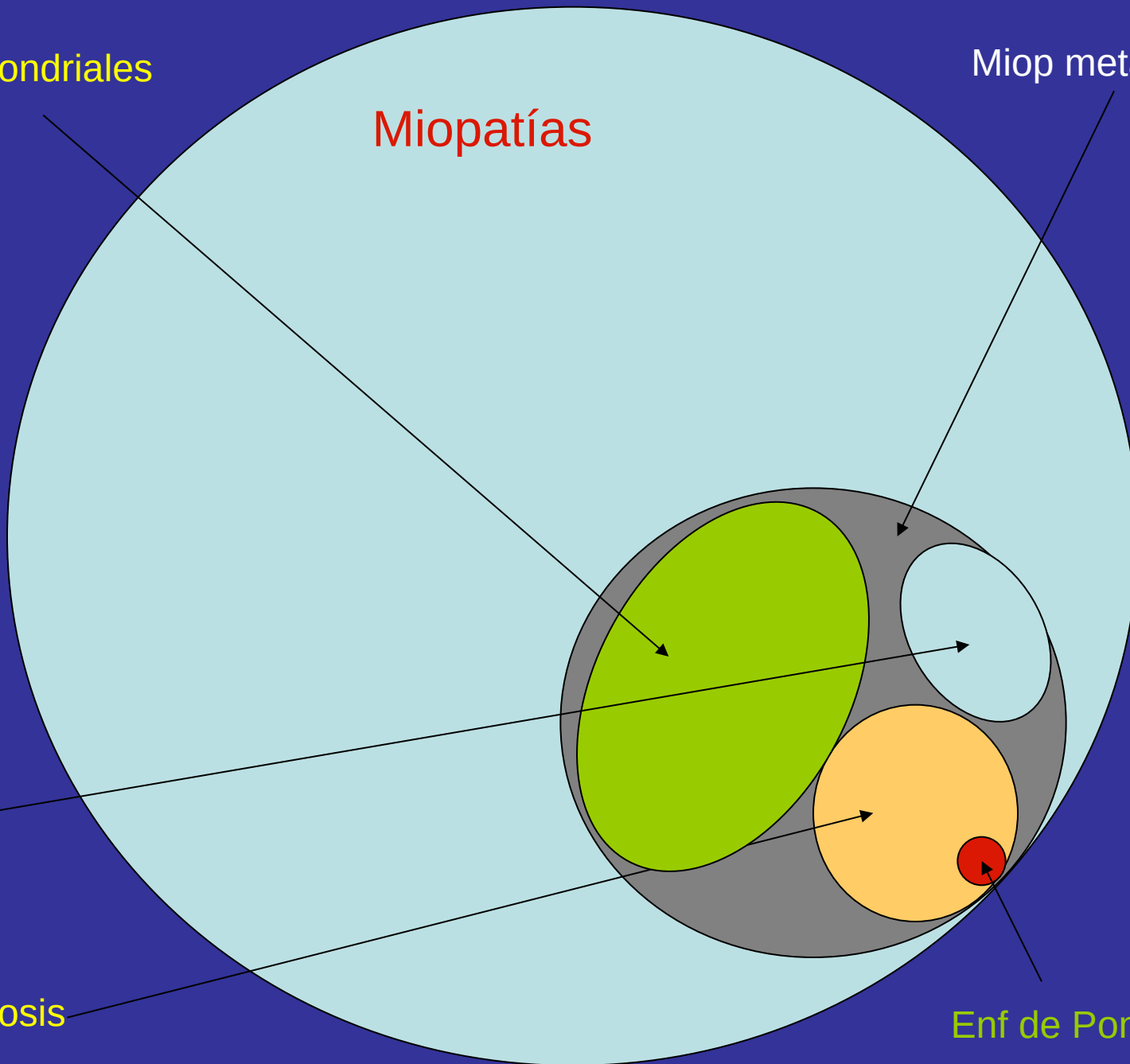
Miop metabólicas

Miopatías

Miop
lipídicas

Glucogenosis

Enf de Pompe



Concepto

- Enfermedad rara, causada por un déficit hereditario de la actividad α -glucosidasa lisosomal
- Sinónimos: Glucogenosis tipo II o Déficit de maltasa ácida o Enfermedad de Pompe

Breve historia

La primera descripción clínica de esta enfermedad se debe a Pompe (1932) y Putschar (1932), como “hipertrofia cardíaca idiopática”, por lo que se conoce con el nombre de enfermedad de Pompe.



Hers (1963) comprobó que existía en estos pacientes un déficit de maltasa ácida en hígado, corazón y músculo y la llamó glucogenosis cardiomegálica. Desde entonces se han descrito muchos casos (en adultos, desde 1968), pero es una enfermedad rara.



En 1979, Solomon et al localizaron el gen de la enfermedad en el cromosoma 17 (locus 17q23-25). Se han descrito múltiples mutaciones.

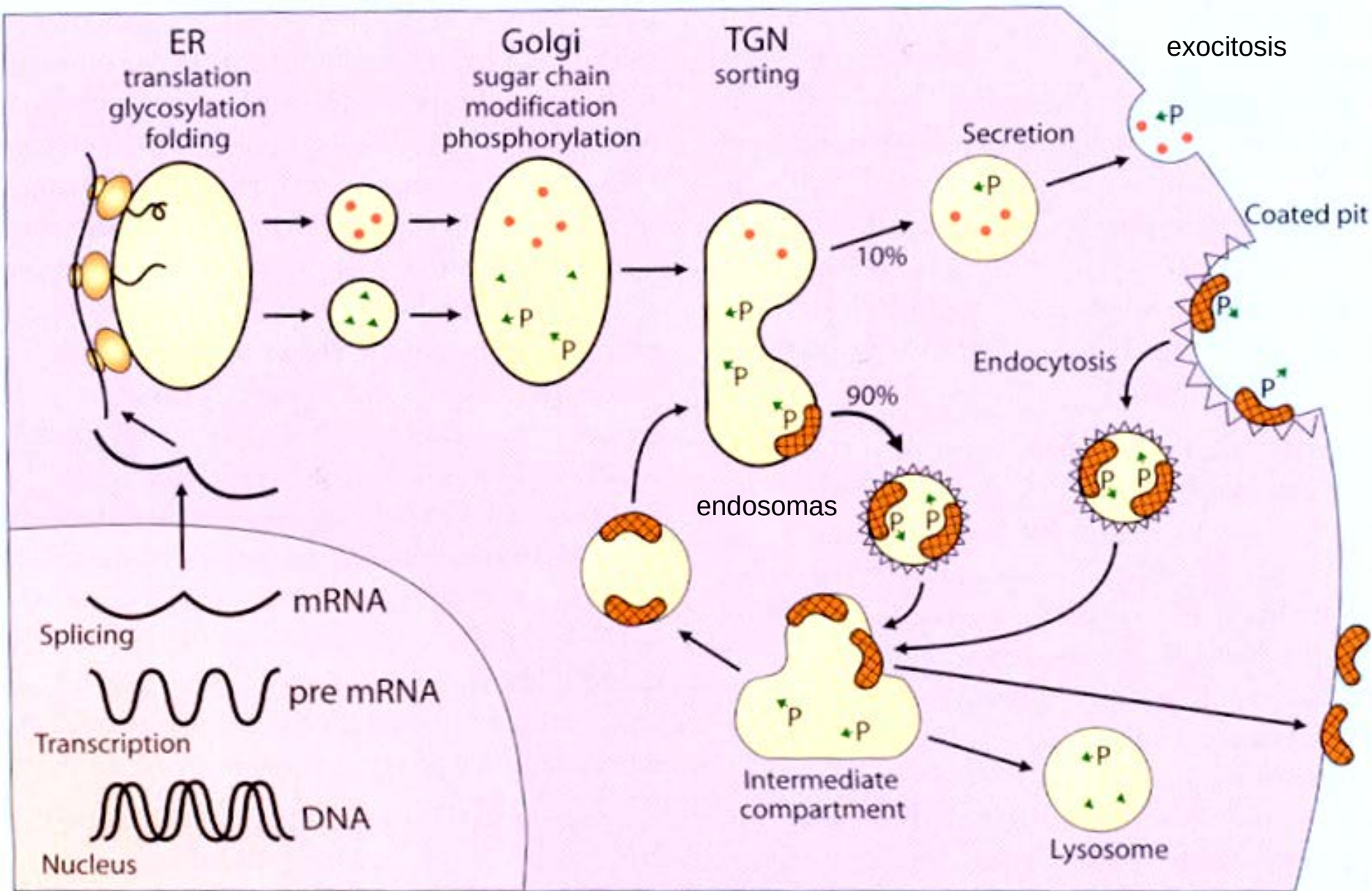
Tratamiento: aplicación experimental en niños desde 1999. reemplazamiento enzimático disponible desde el 2006; tratamiento génico en estudio.

Epidemiología

- Incidencia
 - En todo el mundo: 1/40.000-50.000 nacidos vivos (2-2,2/100.000)
 - En afro-americanos: 1/14.000 (7,7/100.000)
 - En caucasianos: 1/40.000-100.000 hab
- Prevalencia
 - En todo el mundo: 10-20/100.000 hab
 - En caucásicos adultos: 1-2/100.000 hab (450-900 en España)
 - Portadores: 1/85-100 hab

¿Qué son los lisosomas?

- Organelas citoplasmáticas, recubiertas de membrana
- Función de “aparato digestivo” de la célula para eliminar productos innecesarios
- Contienen algo más de 50 enzimas (hidrolasas) que funcionan en pH ácido
- Son capaces de romper enlaces de macromoléculas (azúcares, lípidos, proteínas, DNA y RNA)
- Las mutaciones en los genes que codifican para estos enzimas causan más de 30 enfermedades conocidas (enfermedades lisosomales)



= Mannose 6-phosphate receptor

• = Secretory protein

▲ = Lysosomal enzyme

P = Phosphate

Enfermedad de Pompe

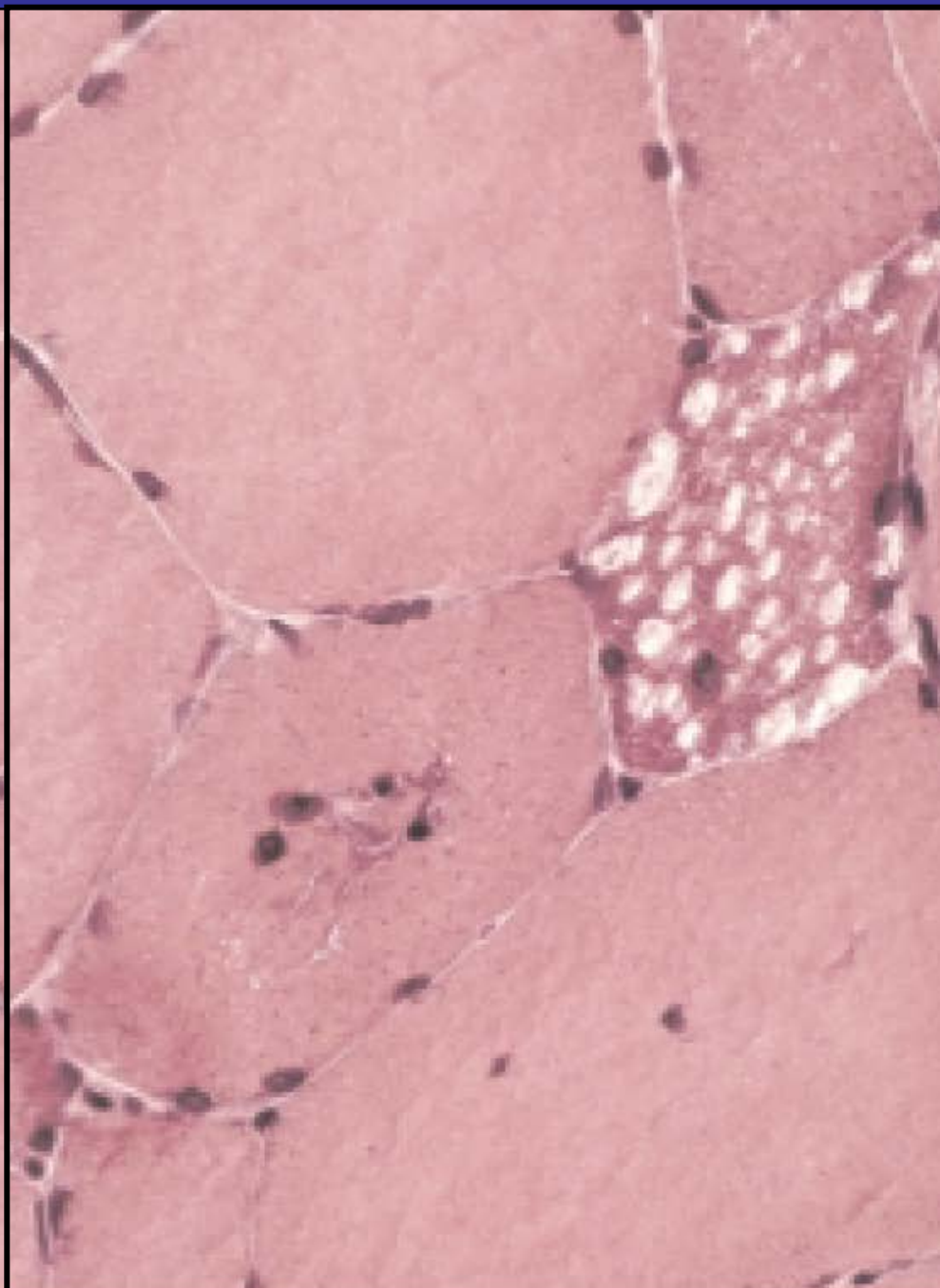
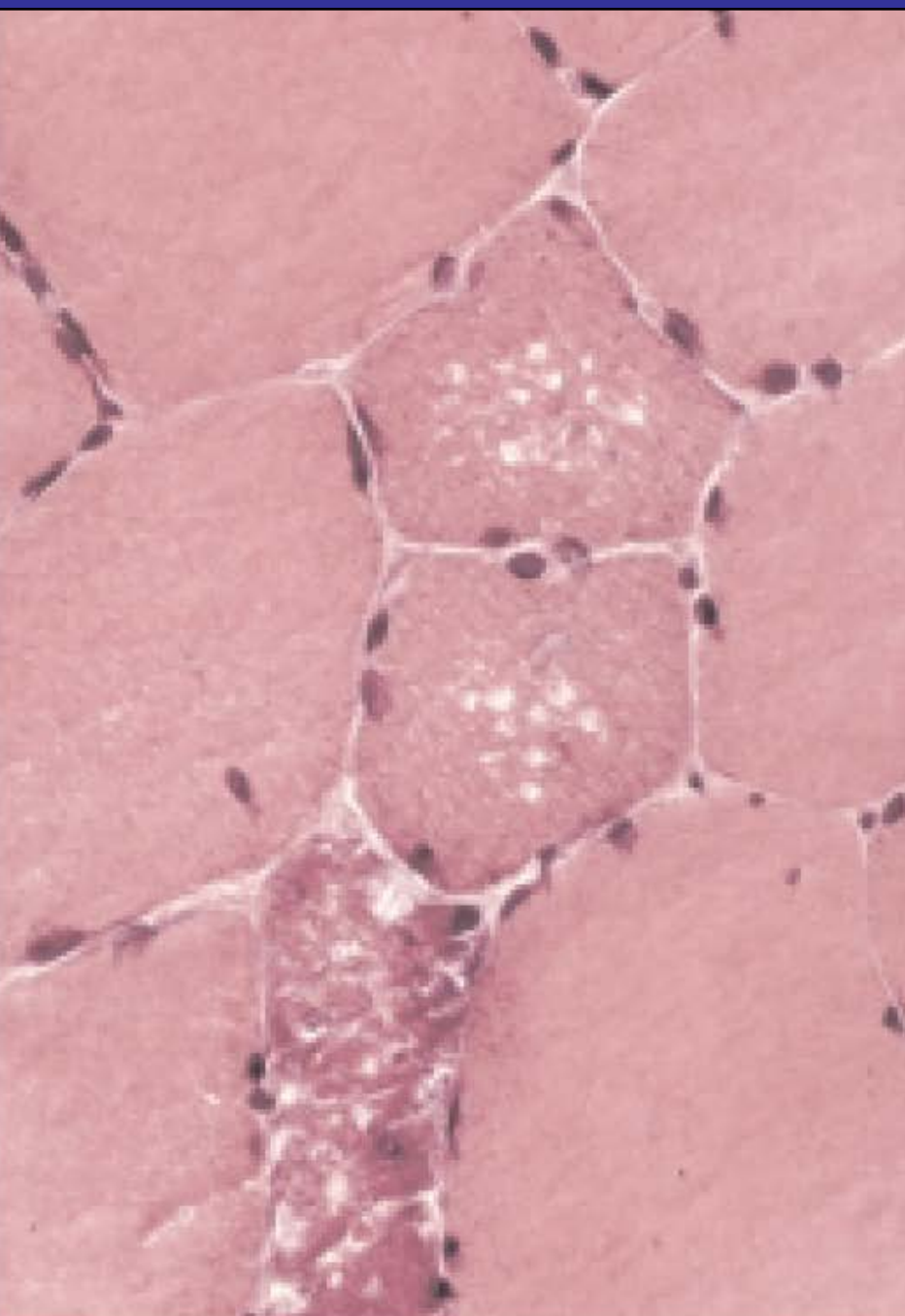
- Carencia o disminución de la actividad del enzima alfa-glucosidasa ácida lisosomal
- En el lisosoma no se rompen los enlaces 1-alfa-4 y 1-alfa-6 del glucógeno o de otros polisacáridos
- Se acumula glucógeno “anormal” (el 20% del glucógeno, en condiciones normales es “anormal”) en el lisosoma
- Los lisosoma se agrandan en exceso
- A veces, se rompen y liberan glucógeno libre al sarcoplasma

Patogenia

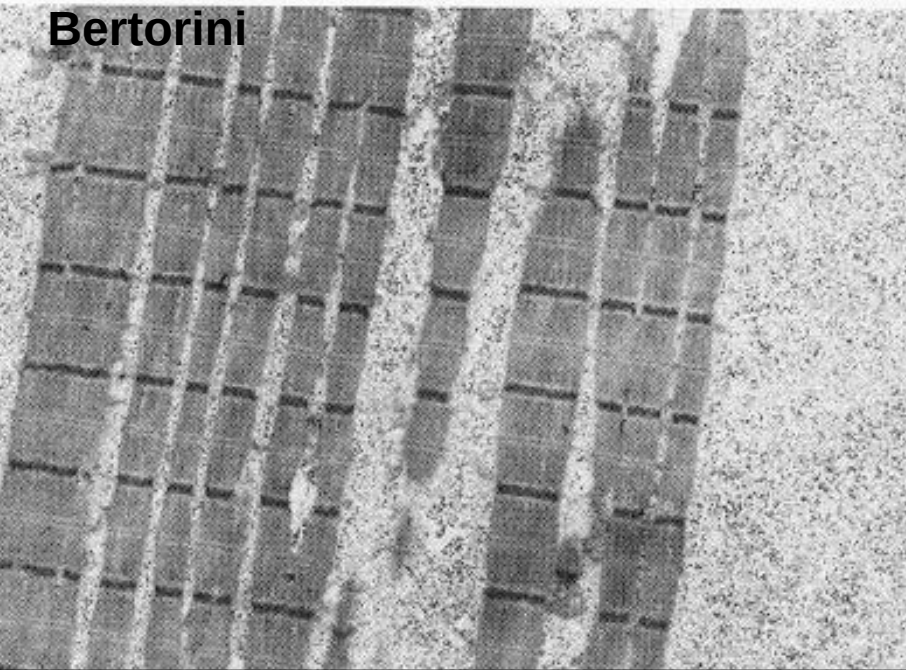
- **Falta de energía**
 - La cantidad de glucosa liberada por la acción de la maltasa ácida lisosomal es muy escasa y el déficit energético podría compensarse por los enzimas del citoplasma
- **Atrofia muscular**
 - Los recién nacidos y los casos intermedios tiene un volumen muscular notable (¿pseudohipertrofia?)
- Por el **efecto mecánico** de los lisosomas sobre el sistema contráctil

Patogenia

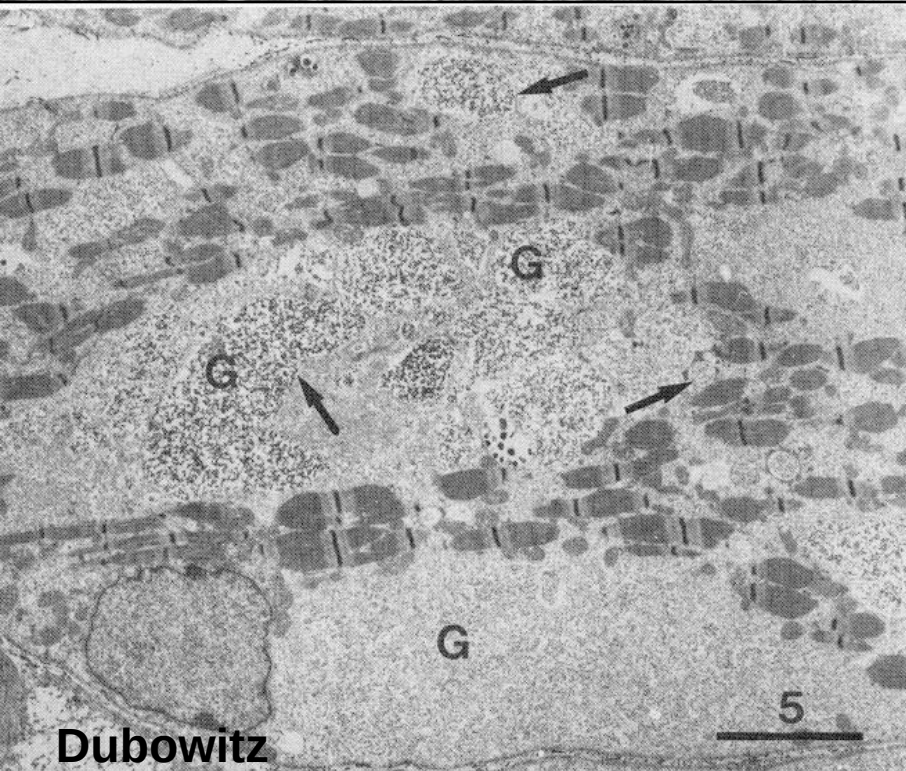
- Lesión neurológica asociada: hay lesiones en neuronas motoras de la médula espinal
- El curso es progresivo porque los lisosomas son cada vez más grandes



Bertorini



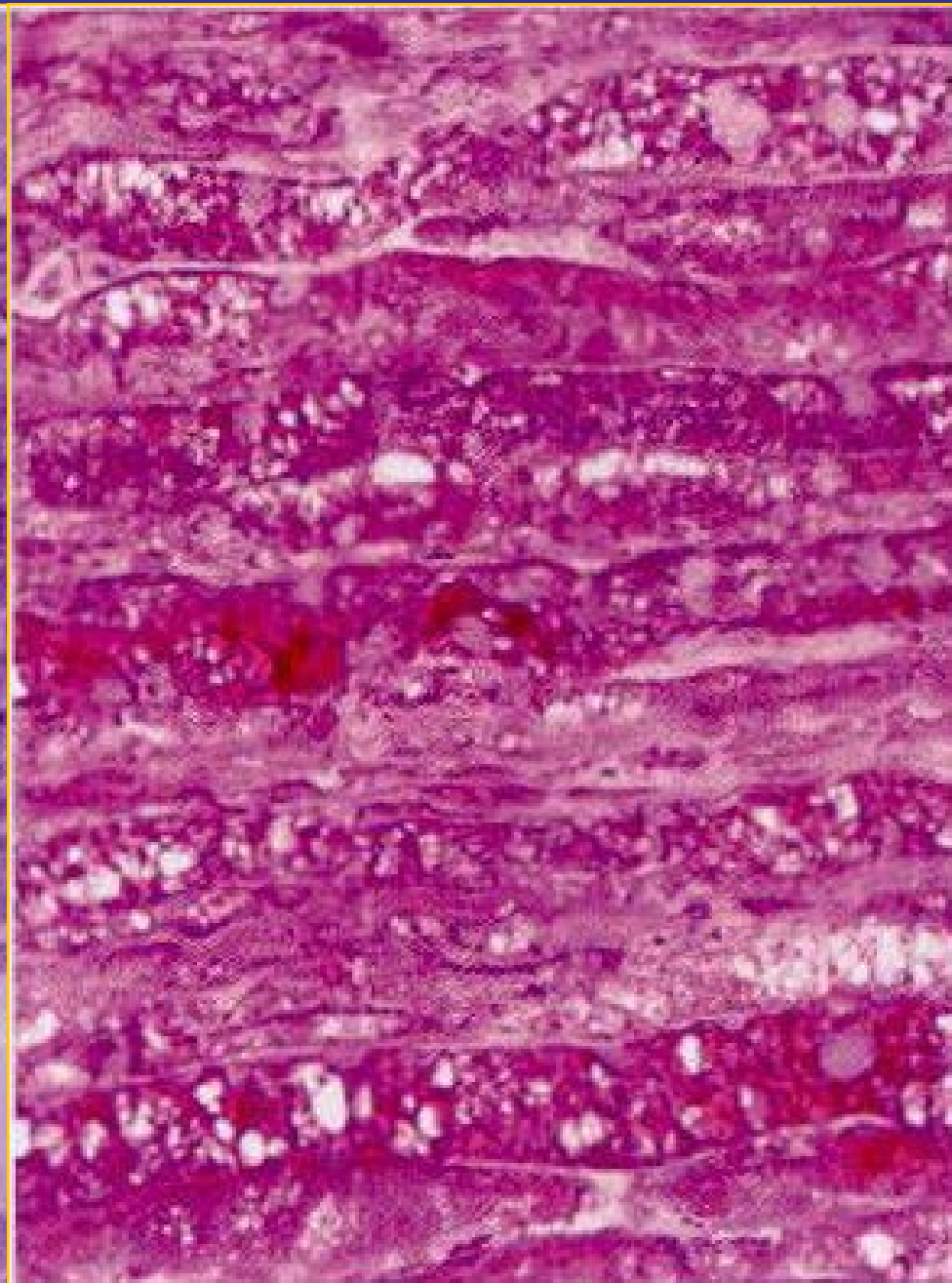
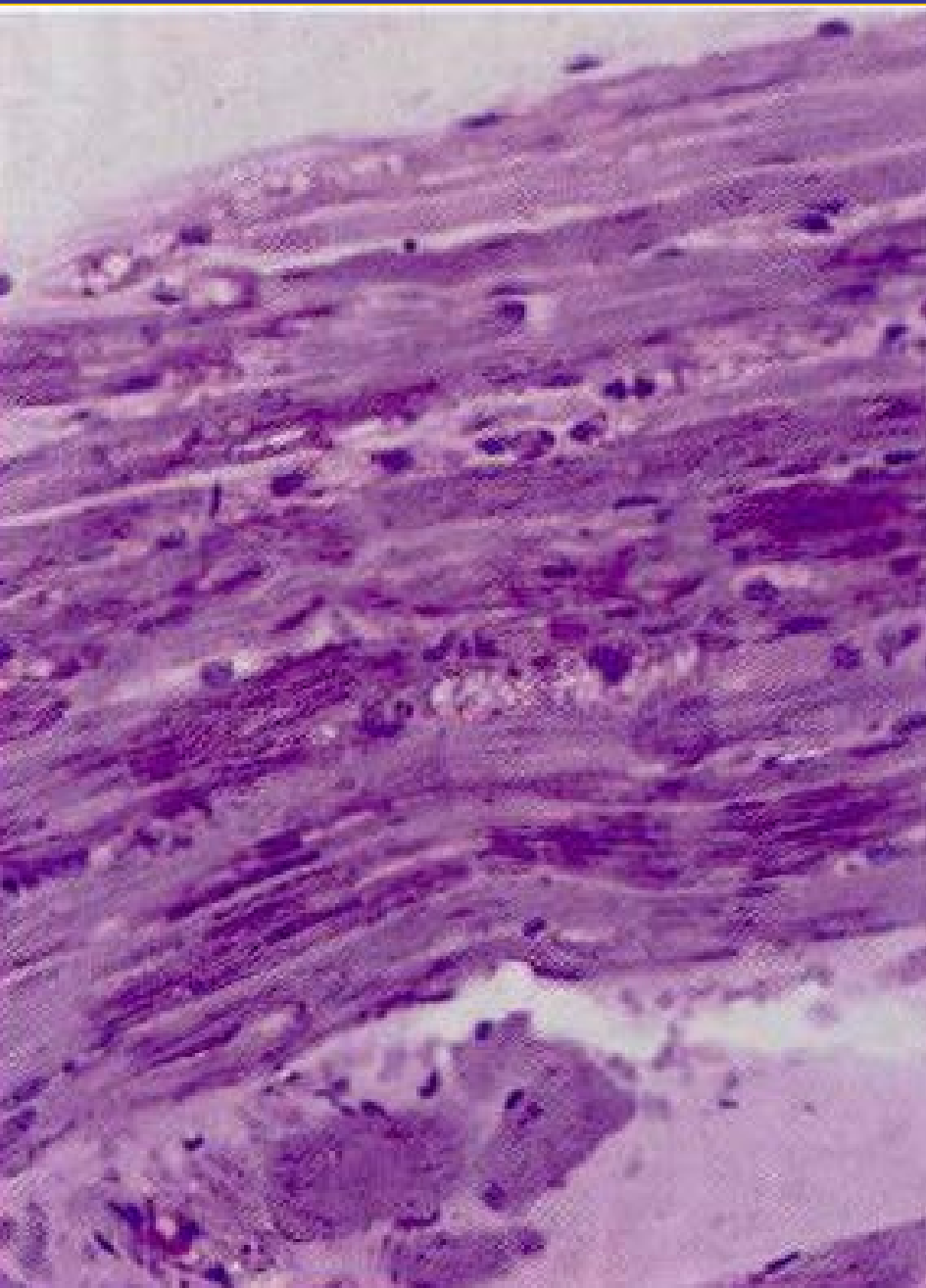
Gutiérrez-Rivas



Dubowitz

A Engel





Mutaciones DNA



Síntesis de poca y mala AGA



Déficit de función AGA lisosomal



Acúmulo de glucógeno en lisosomas de diversos tejidos
(músculo especialmente)

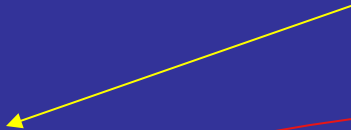


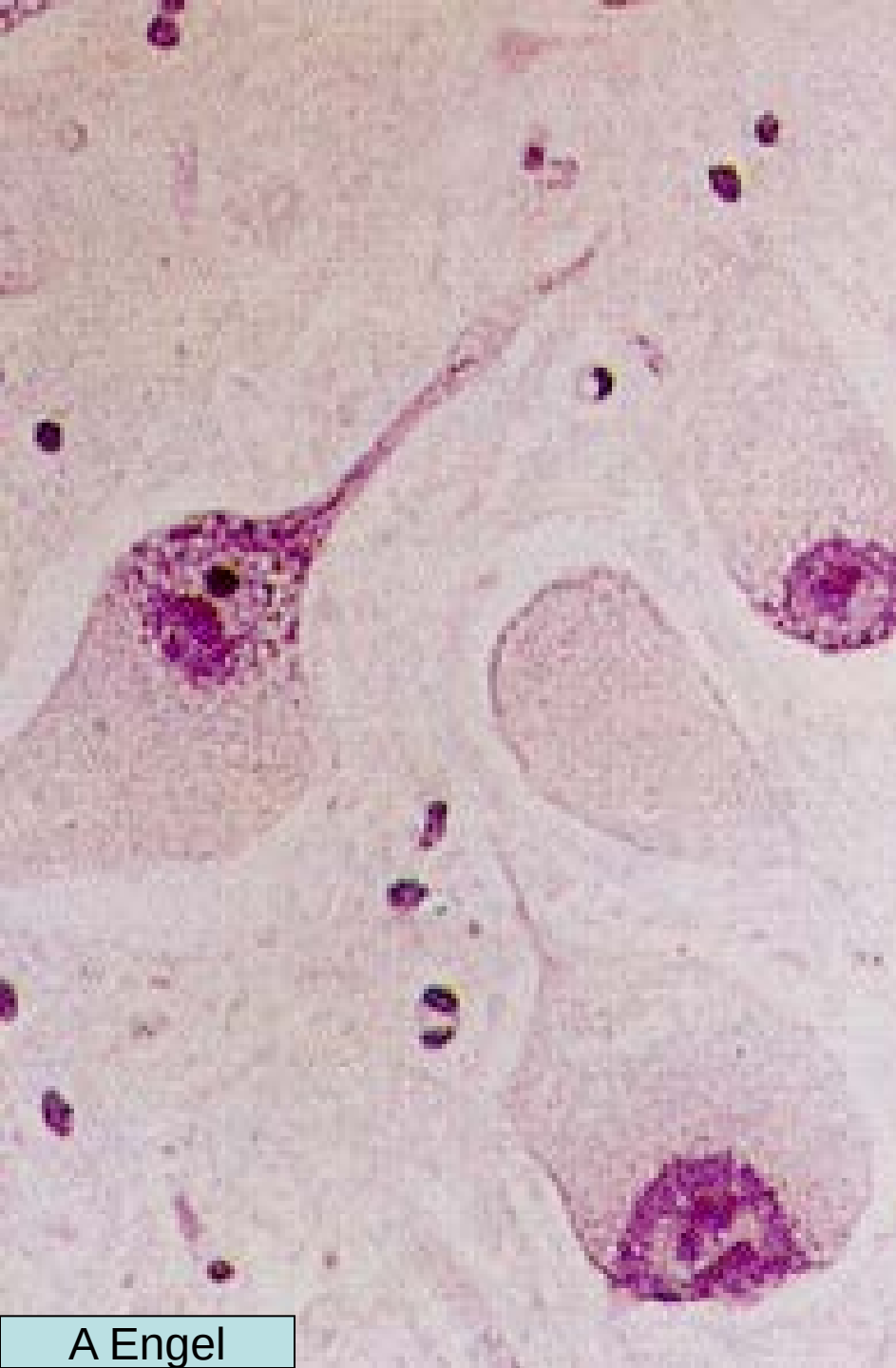
Lisosomas gigantes que se introducen en el sistema contráctil
y entorpecen el mecanismo de la contracción muscular



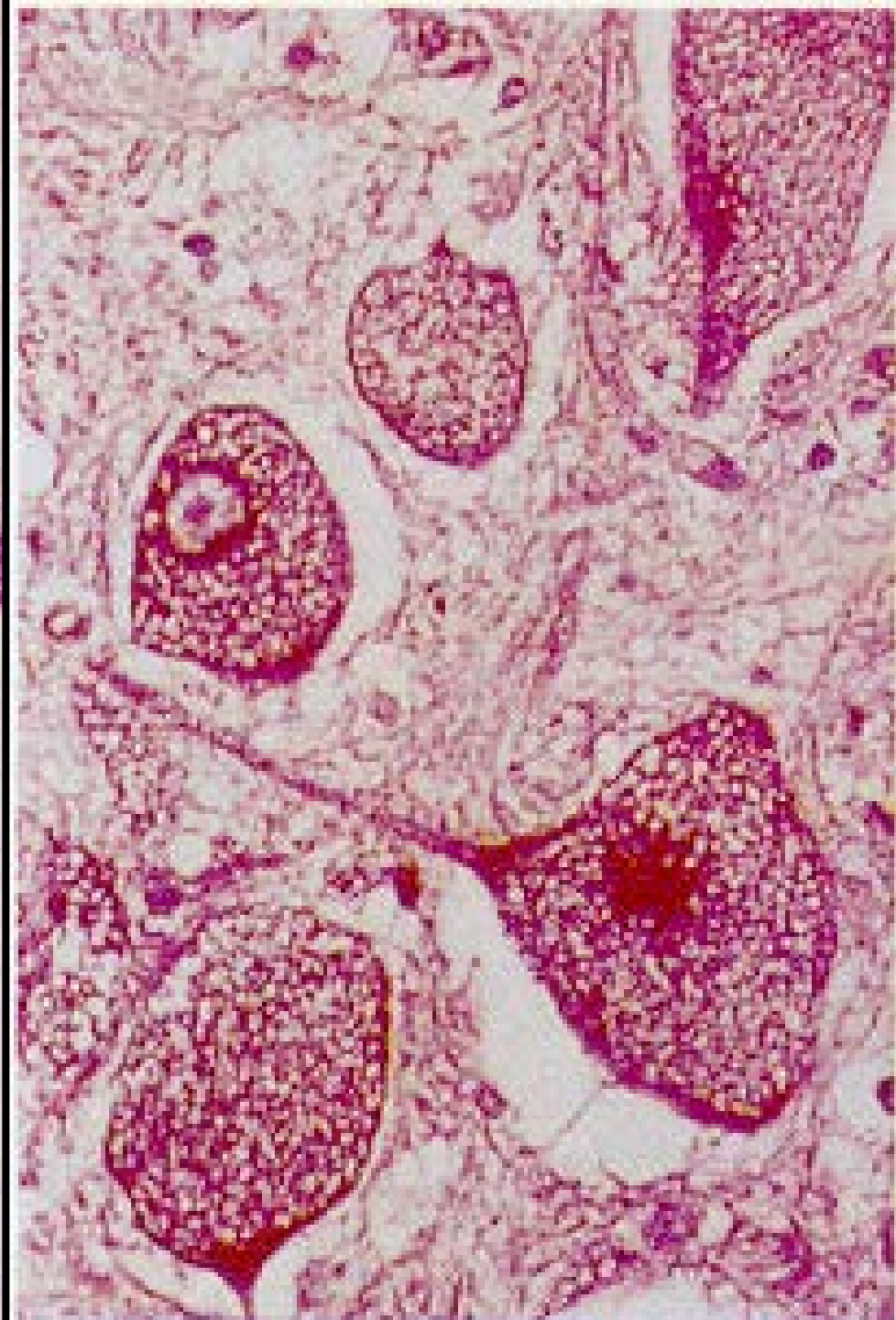
Debilidad

Déficit energético





A Engel



Formas clínicas

- **Infantil precoz:** niños de pocos meses, hipotonía y debilidad, aumento de tamaño del hígado, el corazón y la lengua. Fallecen antes de los 2 años por problemas respiratorios
- **Infantil tardía:** niños de más de 12 meses, que tardan en adquirir las funciones motoras más que los demás, con debilidad y problemas respiratorios. Fallecen antes de los 20 años
- **Adulto:** comienza después de los 20 años
- Las formas infantil tardía y del adulto se denominan formas **de comienzo tardío**

Variabilidad fenotípica

- Los síntomas varían notablemente de unos casos a otros, dependiendo de la **actividad residual** de maltasa ácida; hay un *continuum*, aunque se agrupan en 3 formas clínicas
 - <1%: forma infantil precoz
 - forma infantil tardía: valores intermedios
 - <40%: forma del adulto
- La actividad residual depende del **tipo de mutación**: hay mutaciones más graves que otras

Forma infantil precoz

- Comienzo al nacer o en los primeros meses
- Debilidad e hipotonía: niño blando, con la cabeza caída; problemas para mamar y, luego, para comer
- Dificultad respiratoria y frecuentes infecciones respiratorias
- Cardiomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, macroglosia
- Fallecimiento precoz



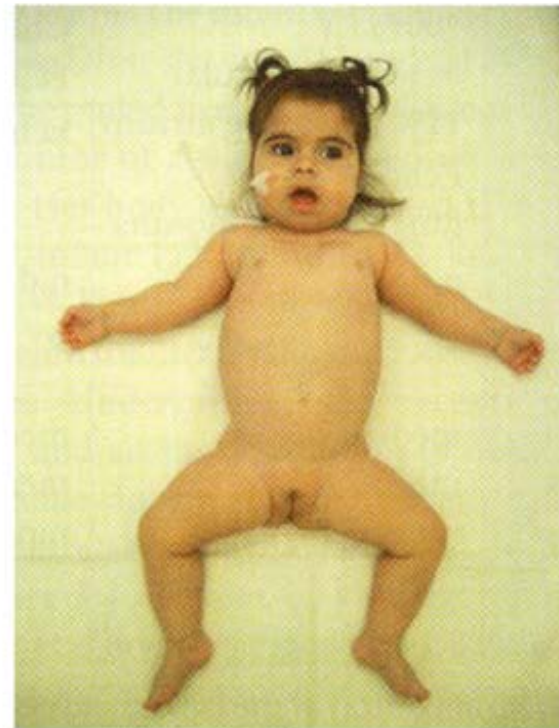
a



c



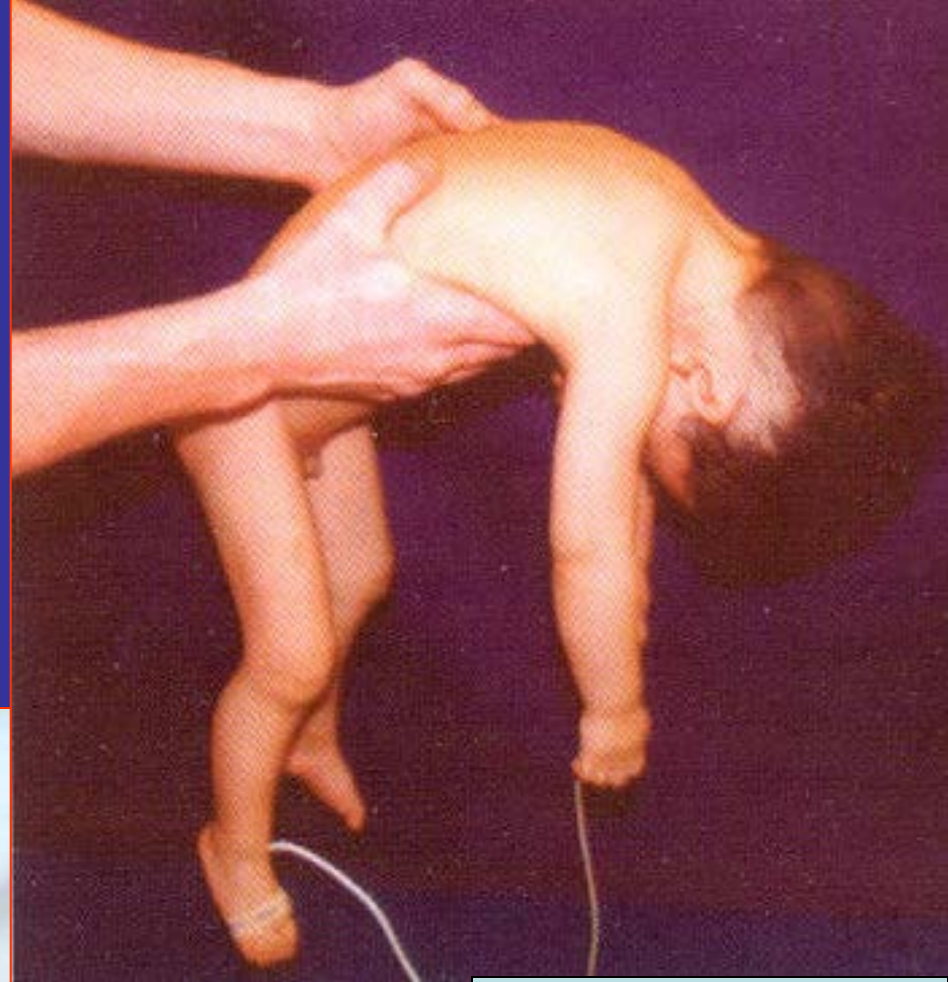
b



d



Prasad, 2009

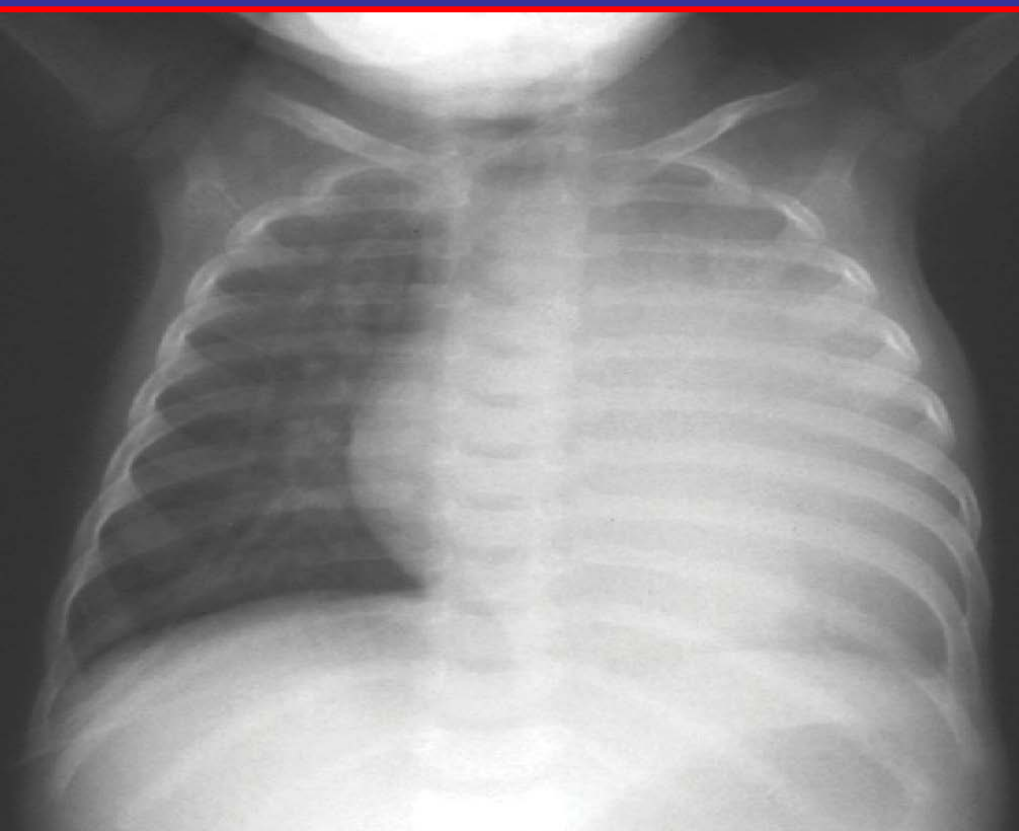


Baethmann, 2008

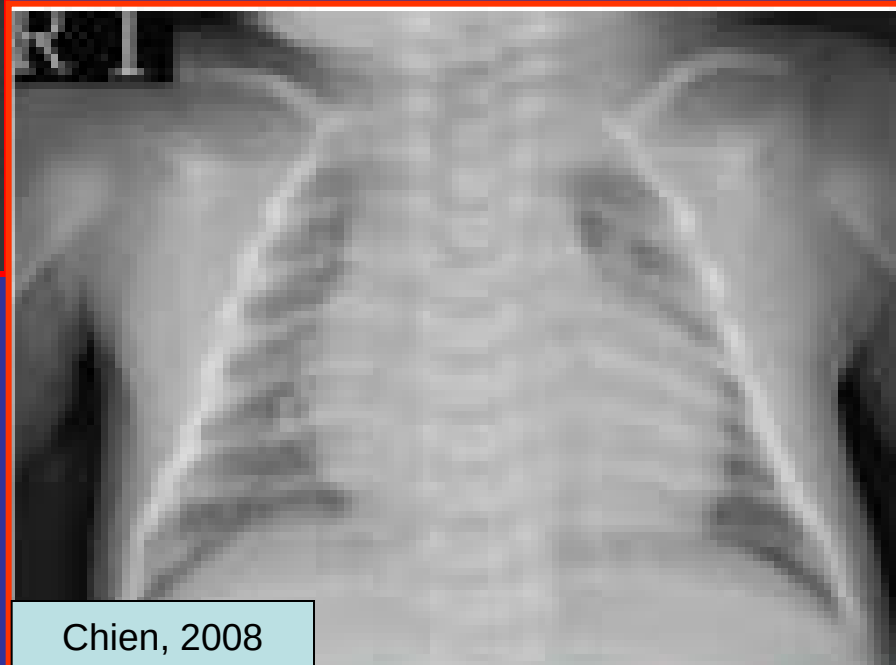


Baethmann, 2008

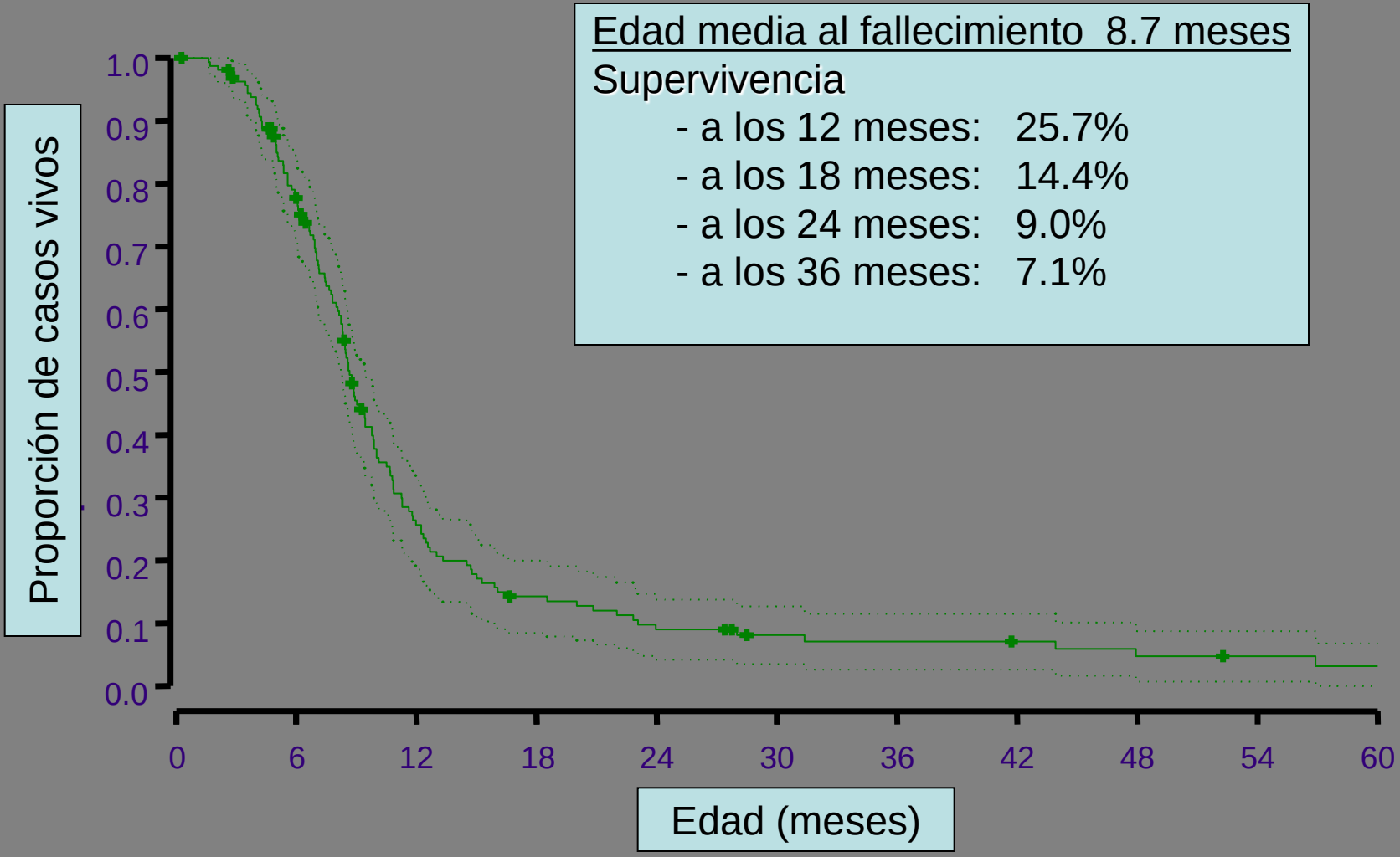




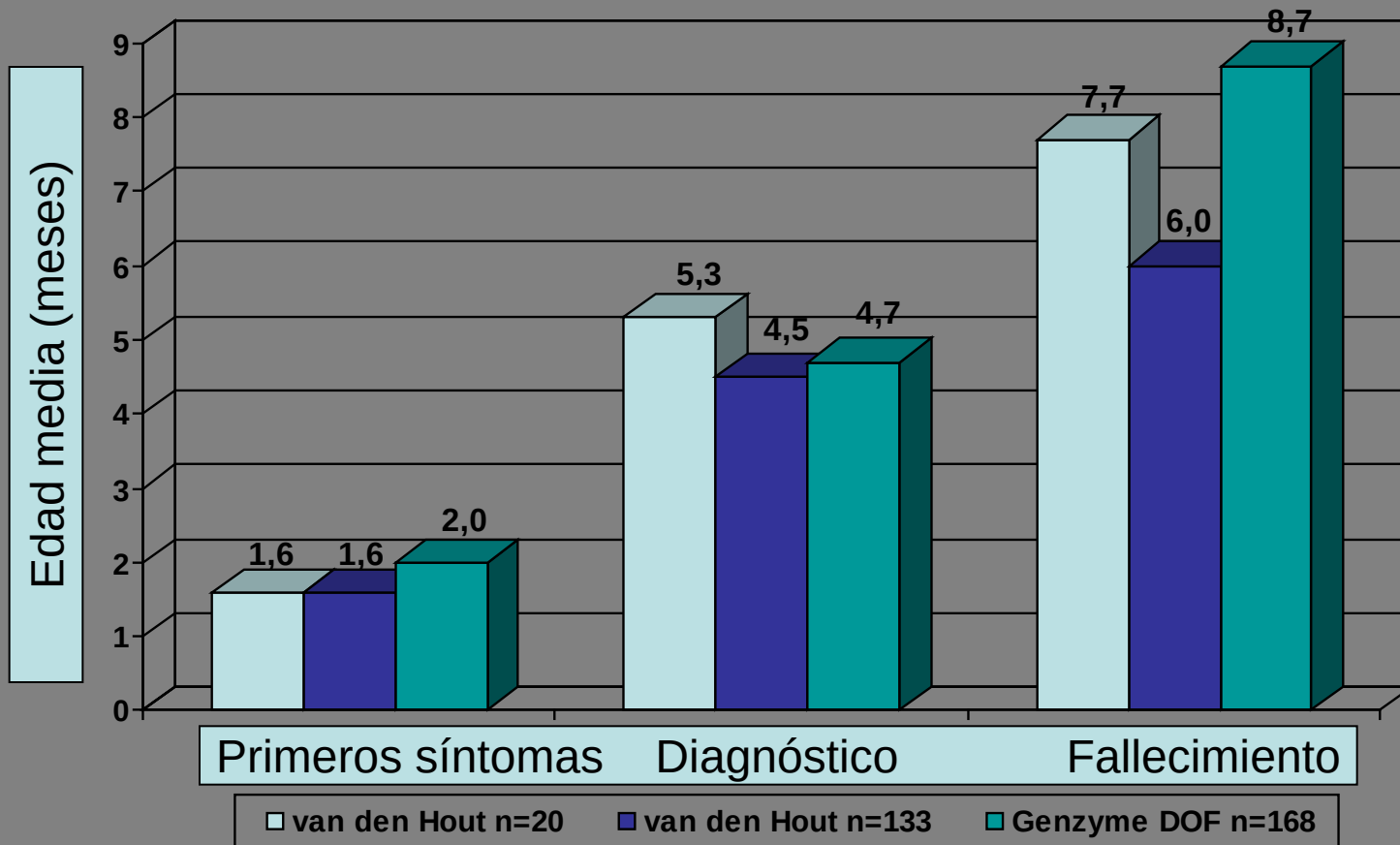
B. Byrne

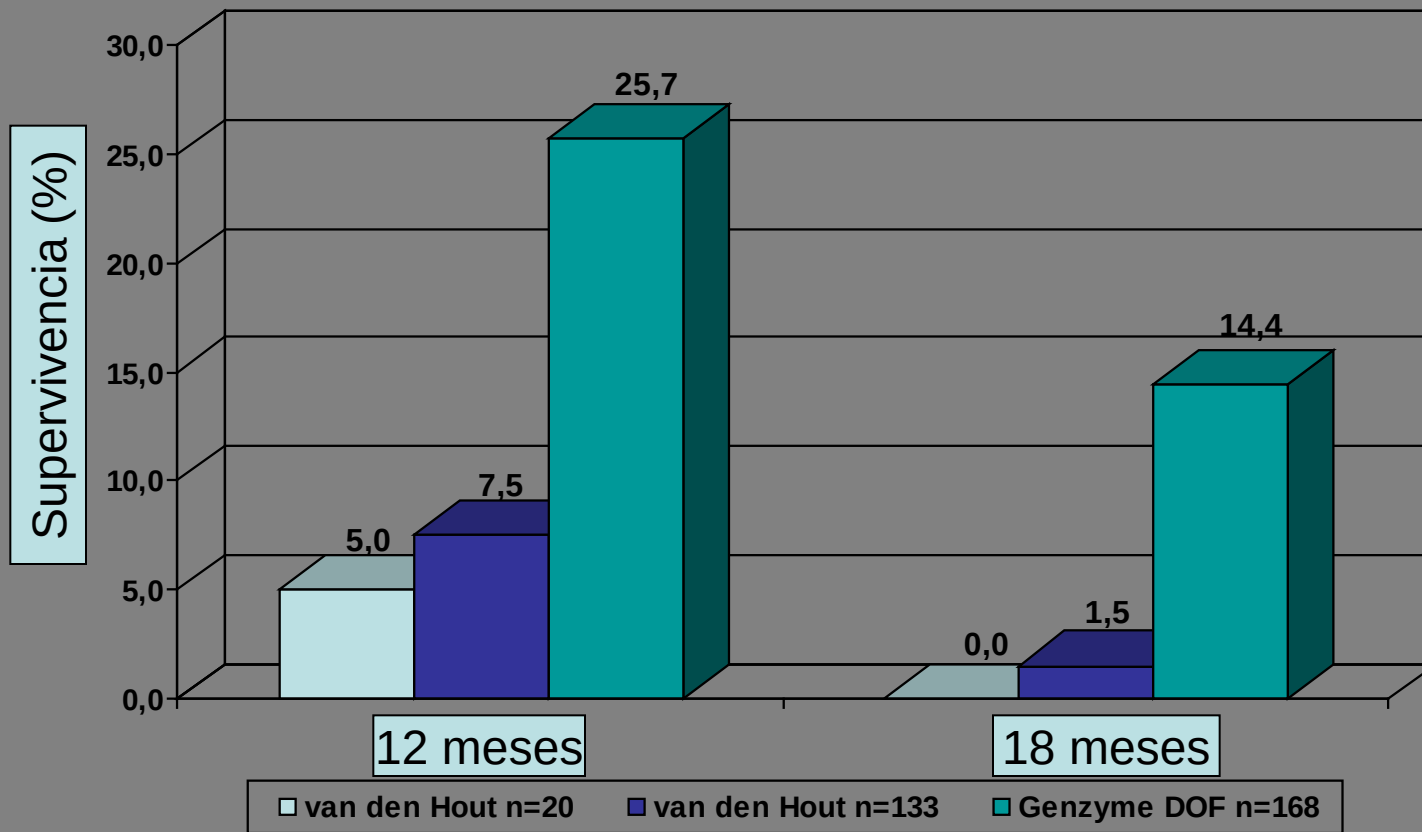


Chien, 2008



Genzyme





Además

- Lordosis, escoliosis
- Contracturas de grandes articulaciones
- Disfagia y debilidad facial
- Pérdida de peso y retraso en los parámetros de crecimiento

Diagnóstico

- Sencillo: hipotonía + hepatomegalia + cardiomegalia + macroglosia + esplenomegalia → sospecha de enf. de Pompe → confirmación bioquímica y genética

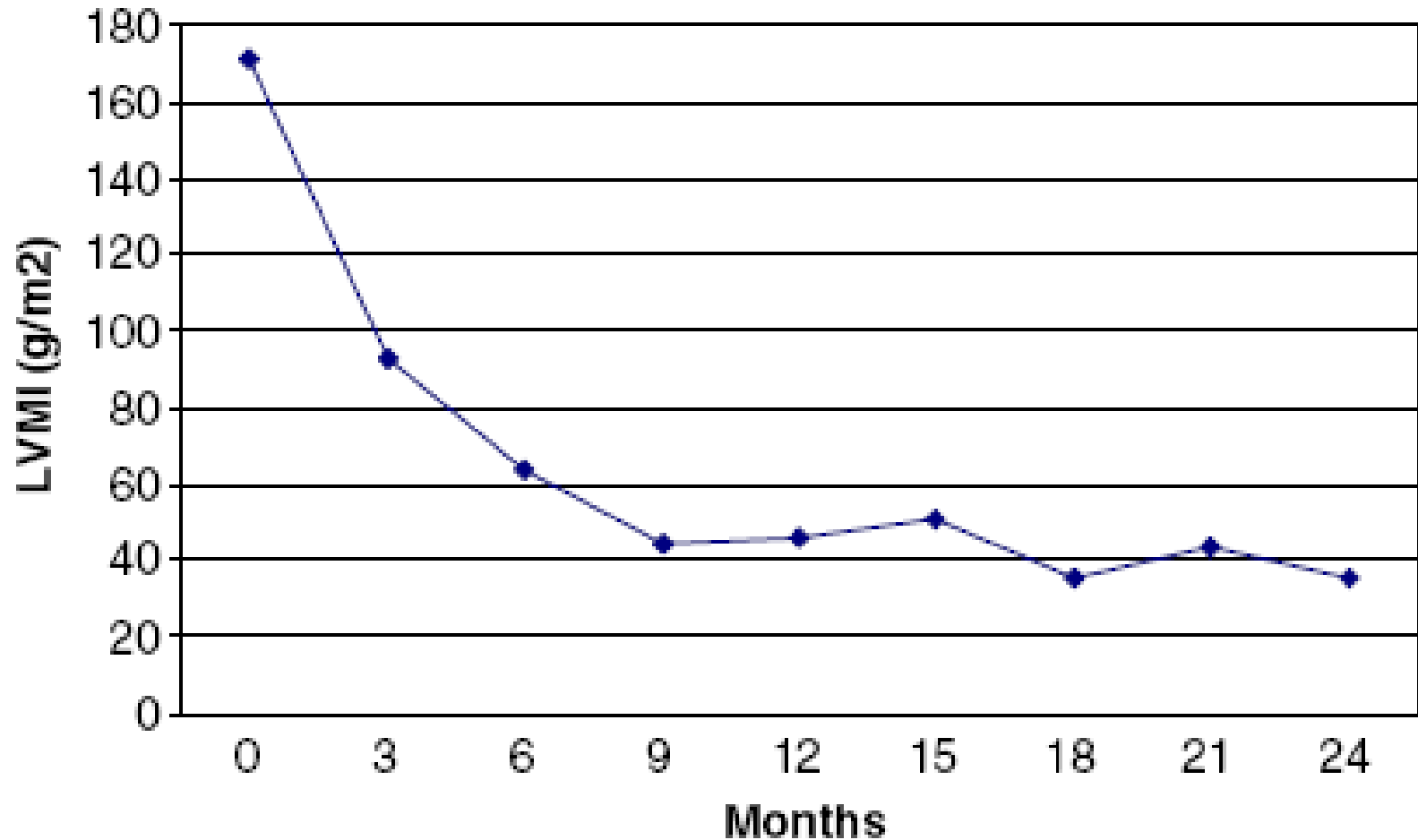
Tratamiento

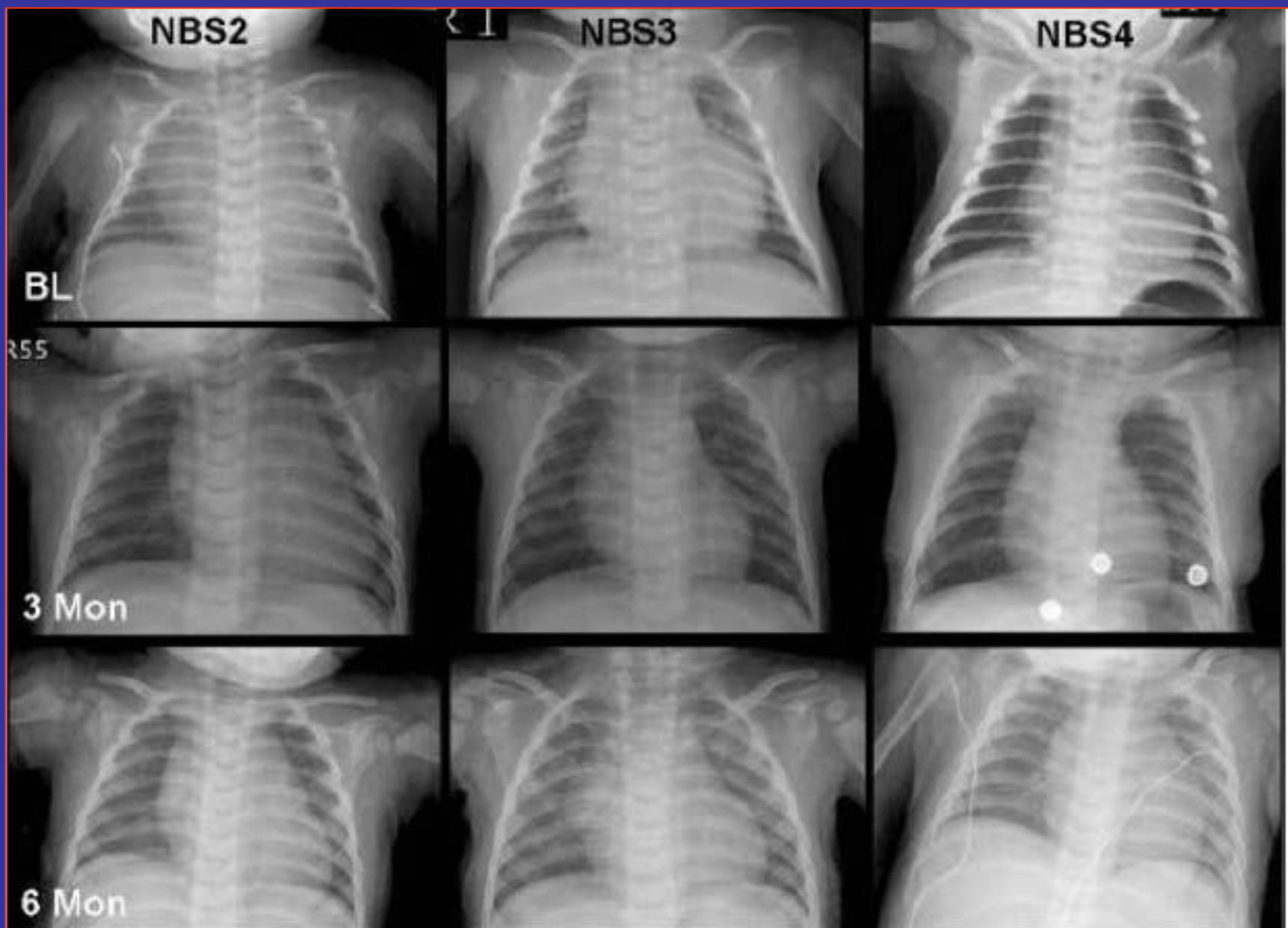
- Tratamiento sintomático:
 - asistencia respiratoria mecánica
 - prevención de infecciones
 - fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional
 - corrección de deformidades esqueléticas
 - control dietético
 - monitorización patrón de crecimiento
 - revisiones cardiológicas
 - .../...
- Infusión de enzima recombinante

Eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo

- Resultados variables
- Disminuye el tamaño ventricular
- Mejora la función respiratoria
- Aumenta la fuerza
- Disminuye las amiotrofias
- Mejora la independencia
- Aumenta la supervivencia

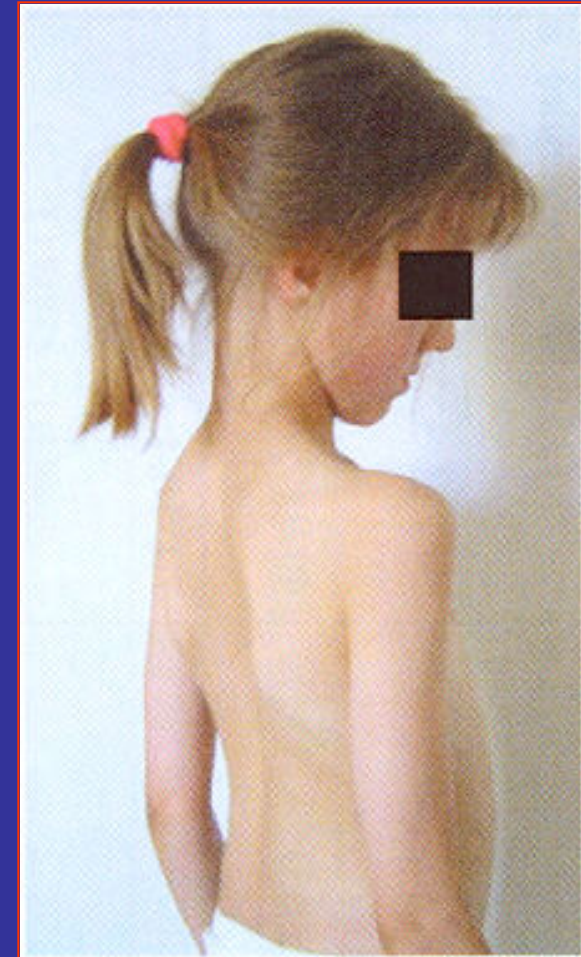
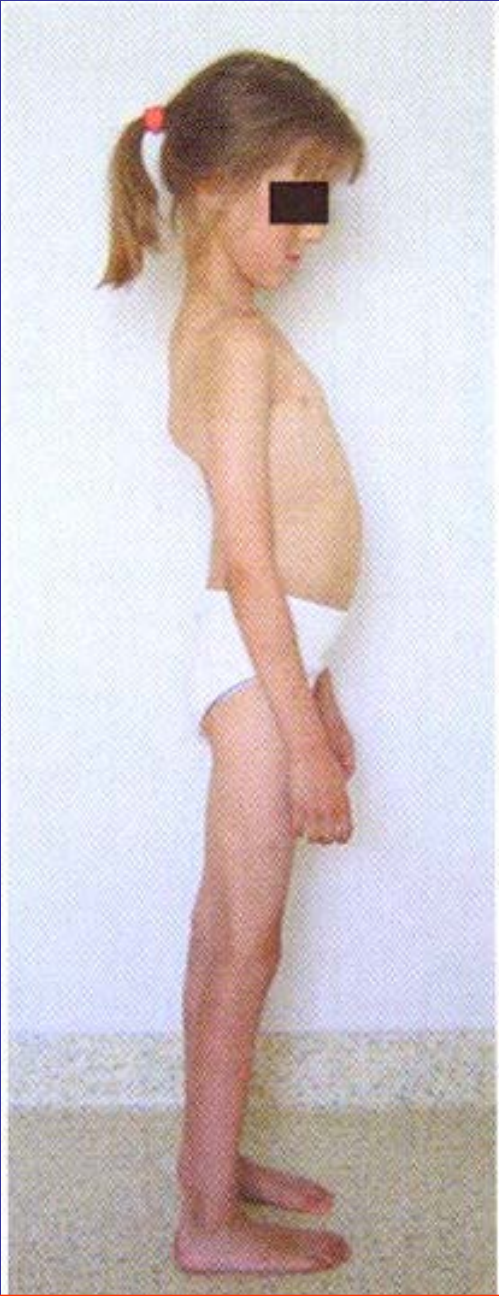
Eficacia de tratamiento





Forma infantil tardía

- Comienzo después de los 12 meses y antes de la adolescencia
- Debilidad moderada y lentamente progresiva
- Retraso en la adquisición de funciones motoras
- A veces, engrosamiento de pantorrillas
- Insuficiencia respiratoria progresiva y fatal, sin cardiopatía
- Puede haber macroglosia y hepatomegalia, que son siempre moderadas
- Amiotrofias prominentes
- CPK levemente aumentada
- EMG miopático e irritativo
- Sin tratamiento enzimático sustitutivo la esperanza de vida es de unos 20 años.



A. Connolly



Genzyme



Hirschhorn



HFM Busch

Diagnóstico

- Debilidad proximal y de musculatura paravertebral, con insuficiencia respiratoria, elevación enzimática moderada y EMG irritativo, descartadas distrofias musculares → sospecha diagnóstica
- DBS y estudios moleculares para confirmar las sospechas clínicas

Tratamiento

- Tratamiento enzimático sustitutivo
- Tratamiento sintomático: ortopédico, respiratorio, nutricional, psicológico, rehabilitador...

Eficacia del TES

- Resultados muy variables
- Eficaz en muchos casos, clínica e histológicamente
- Mejora las funciones motoras
- Detiene la progresión y mejora la insuficiencia respiratoria
- Disminuye la mortalidad
- Aumenta la supervivencia



A



B

Antes del tratamiento y dos años después

Fosfatasa ácida



Basal



Tras 3 años de tratamiento



Tras 5.5 años de tratamiento

Forma del adulto

- **Comienzo** >20 años (media: 29 años), de forma insidiosa y curso lentamente progresivo.
- **Debilidad** de cinturas (más en MMII) y respiratoria. A veces, músculos aislados (pectoral o aductores de los muslos).
- **Primer síntoma**: cansancio, pérdida de fuerza para correr o para practicar deportes, calambres musculares
- Disminución o pérdida de **reflejos**.
- **Atrofia** muscular, más evidente en músculos paraespinales
- **Debilidad respiratoria** (debilidad del diafragma): cansancio, somnolencia, hipoxia... hipertensión pulmonar. **Deterioro con el decúbito**.
- No hay afectación hepática, cardíaca ni de la lengua

Evolución

- Lentamente **progresiva**, con variaciones
 - Casos que pueden trabajar toda la vida
 - Casos que requieren silla de ruedas
- La insuficiencia **respiratoria** exige ventilación nocturna y, luego, diurna
- **Fallecimiento** por problemas respiratorios

Estudios complementarios

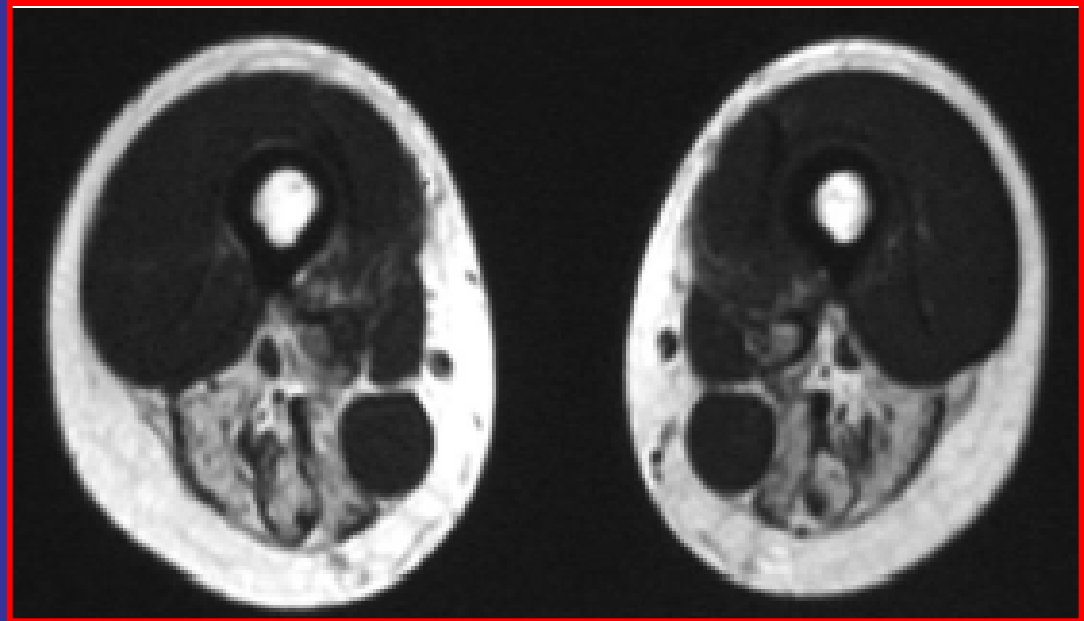
- **Enzimas** musculares aumentados, sobre todo la CPK ($< \times 10$), más que GOT, GPT y LDH. HiperCK presintomática.
- **EMG**: algunos músculos son normales, mientras otros tienen datos eléctricos de miopatía, con componente irritativo (fibrilaciones, ondas positivas, descargas de alta frecuencia), como en las miopatías inflamatorias.
- **Pruebas de imagen**, con afectación
- **Biopsia** muscular.
- Estudios **enzimáticos**
- Estudios **genéticos**

Electromiograma

- Puede ser normal
- Hallazgos anormales:
 - Patrón miopático
 - Aumento de la irritabilidad de las fibras (fibrilaciones, salvas miotónicas y descargas repetitivas complejas)
 - Buscar mm paraespinales

Pruebas de imagen

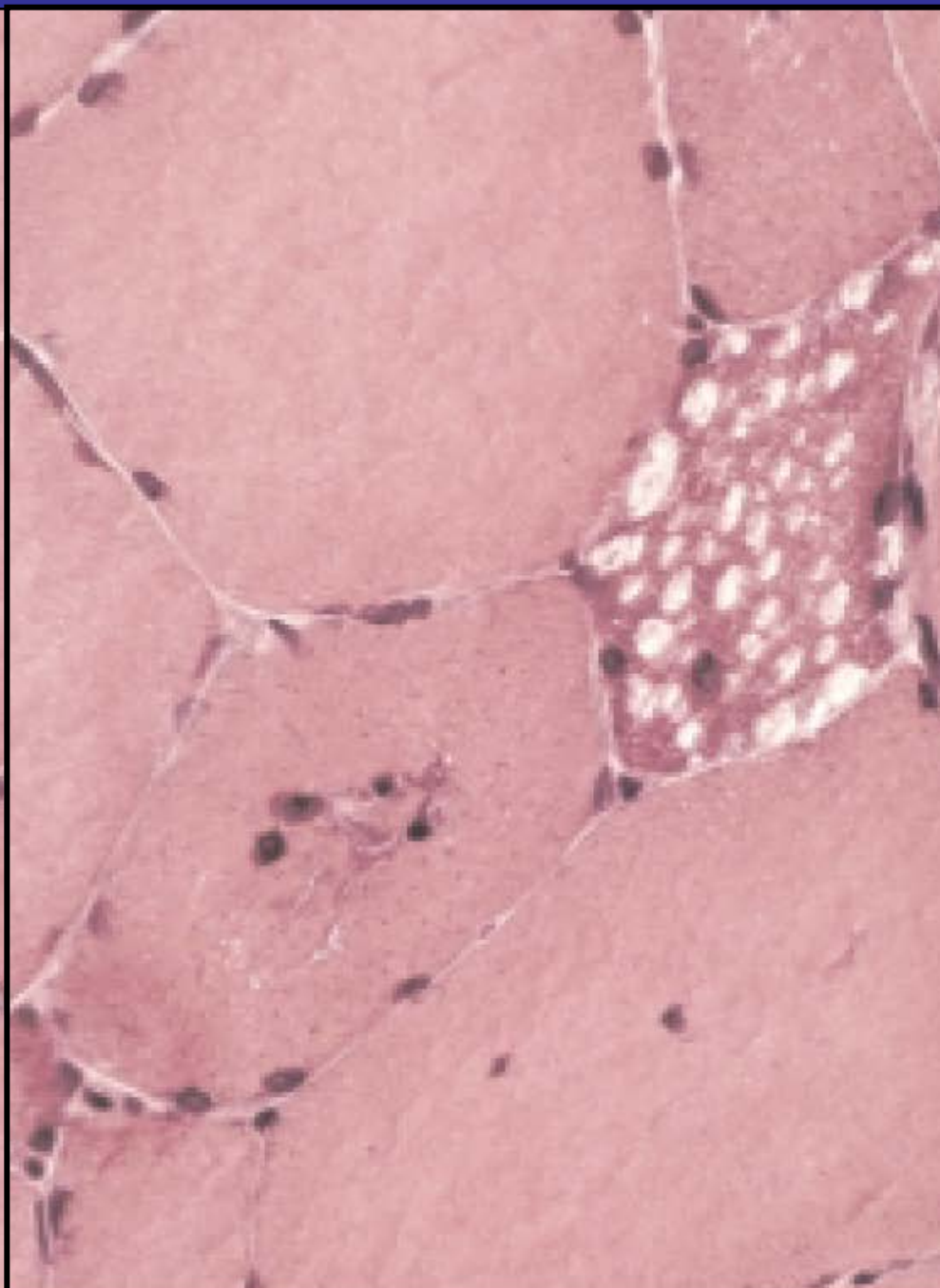
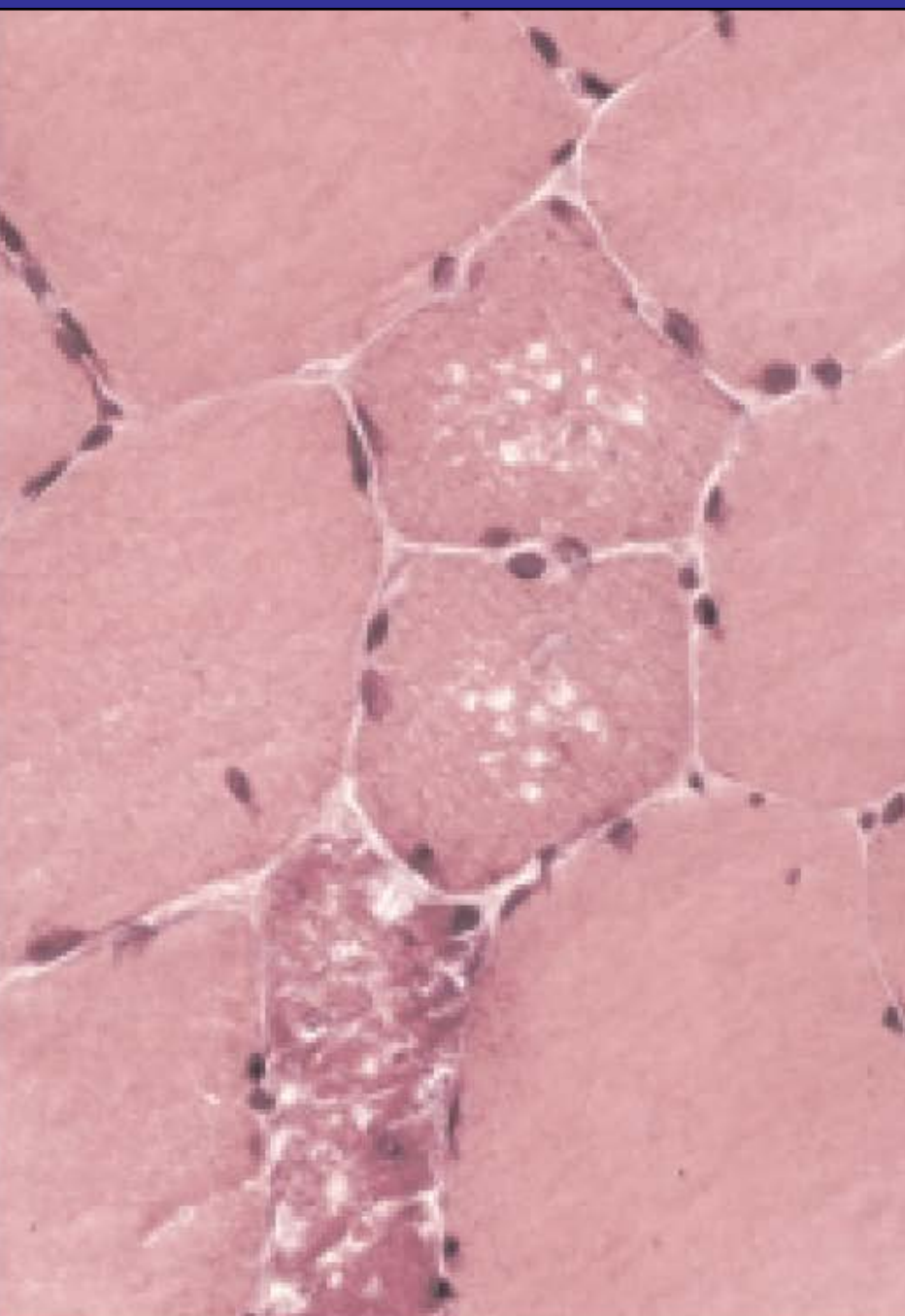
- Infiltración y degeneración grasa
- Simétrica
- Más intensa y precoz en musculatura paravertebral y proximal de MM inferiores

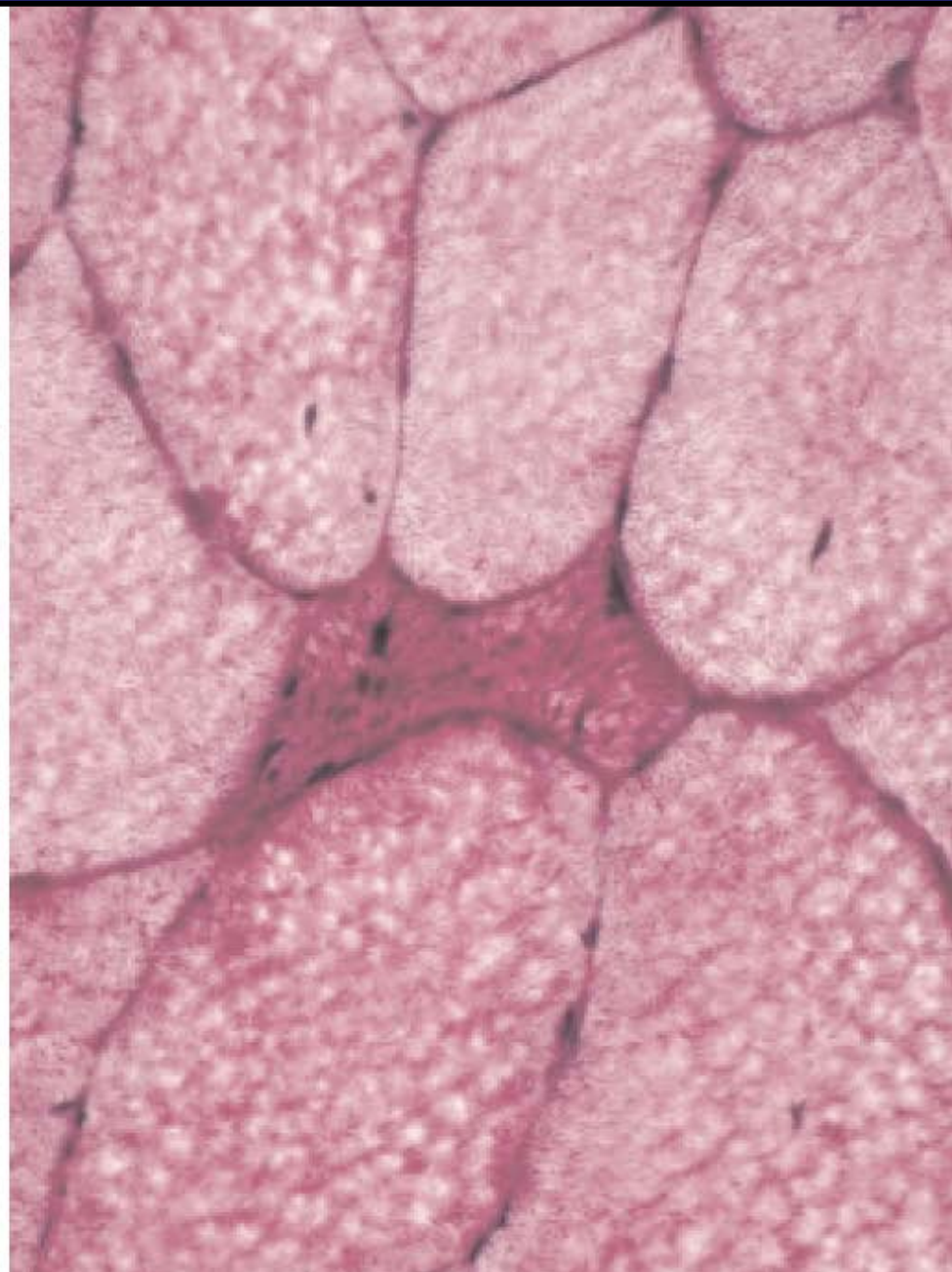
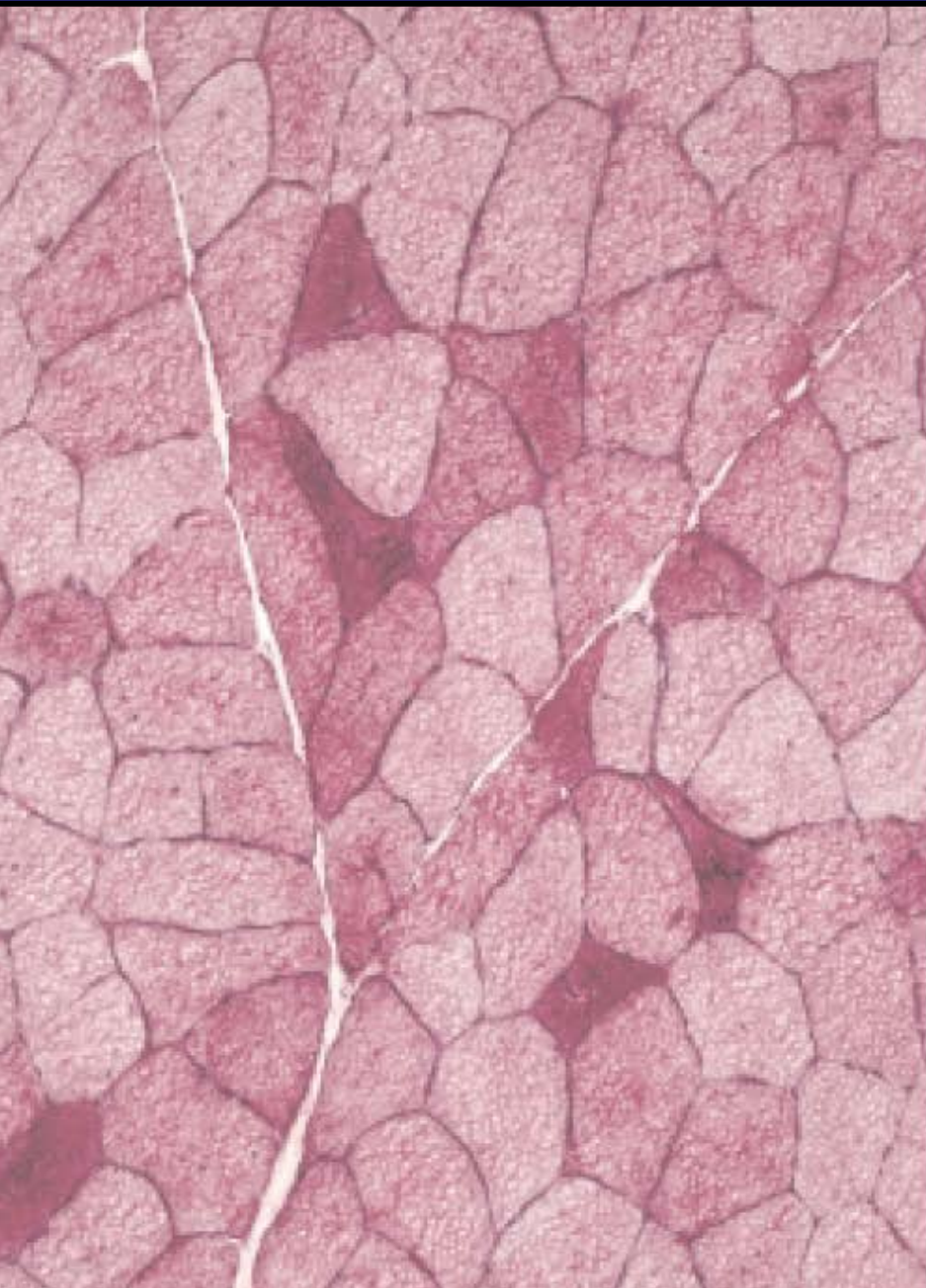


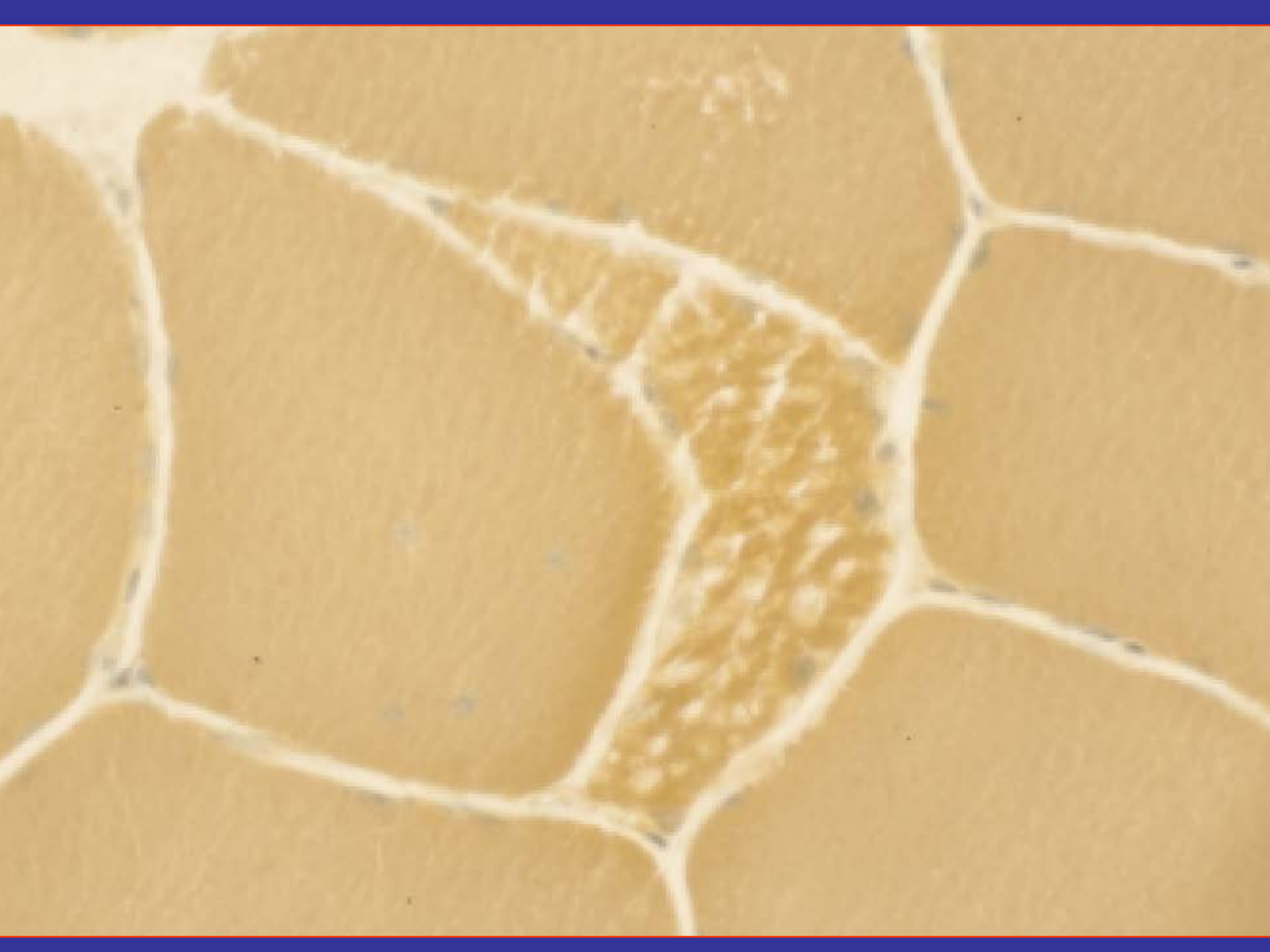
Bembi, 2008

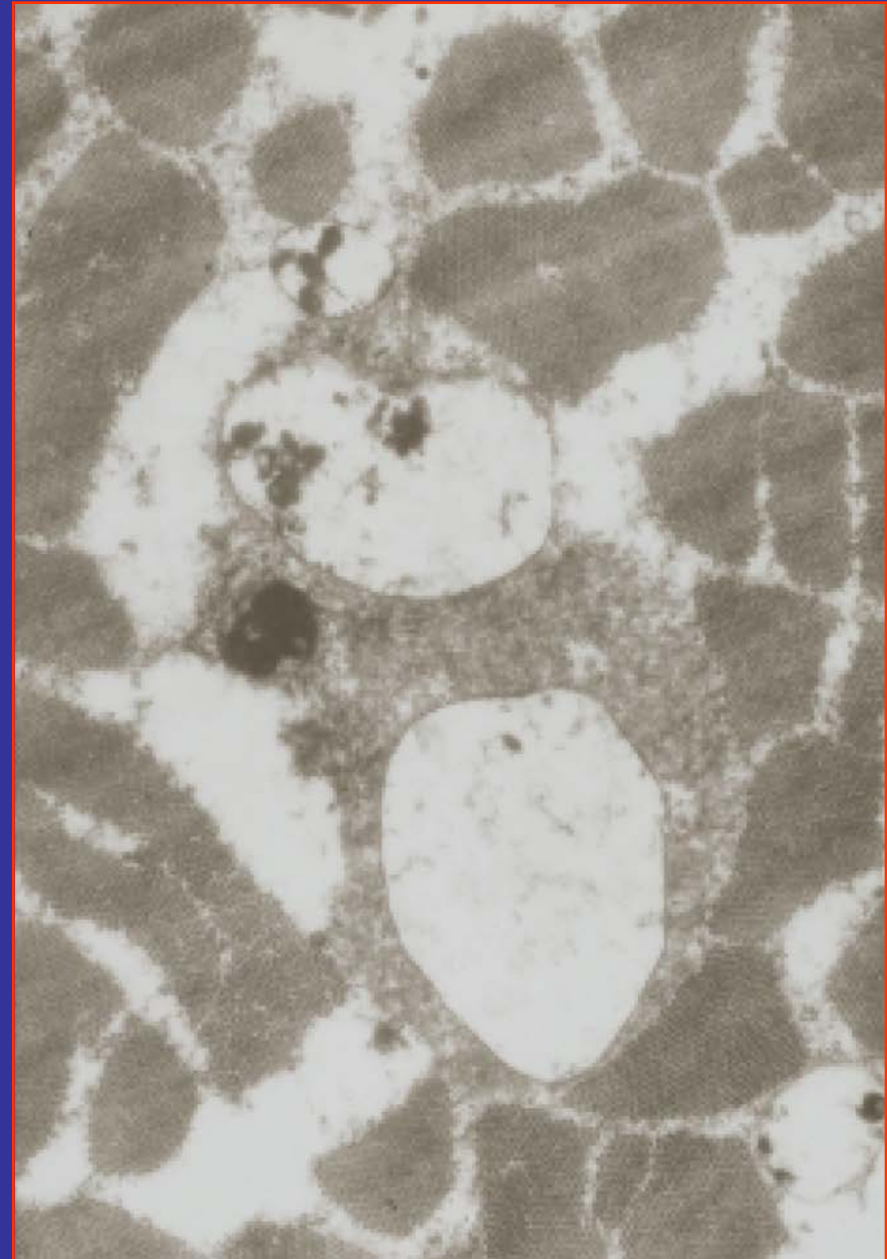
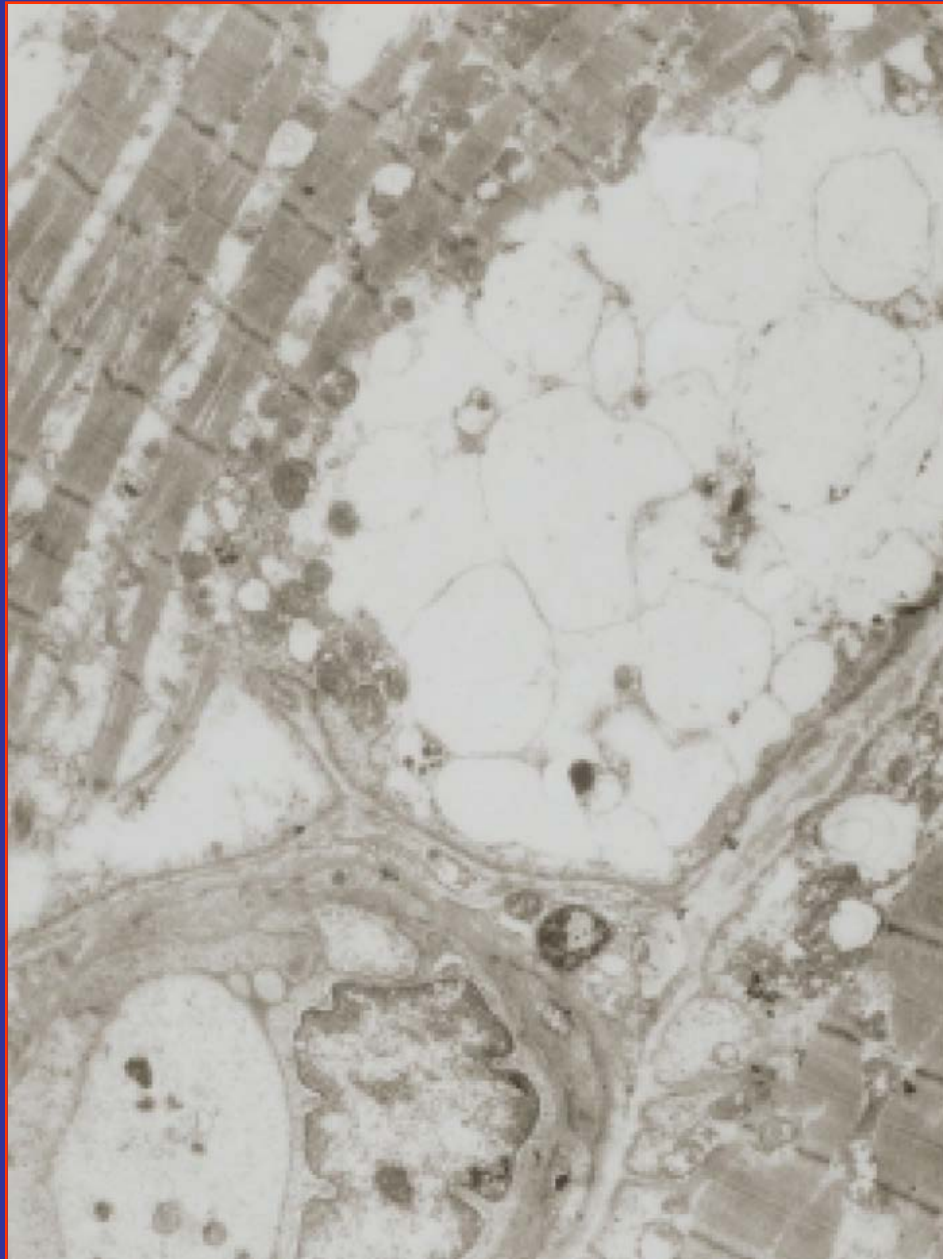
Biopsia muscular

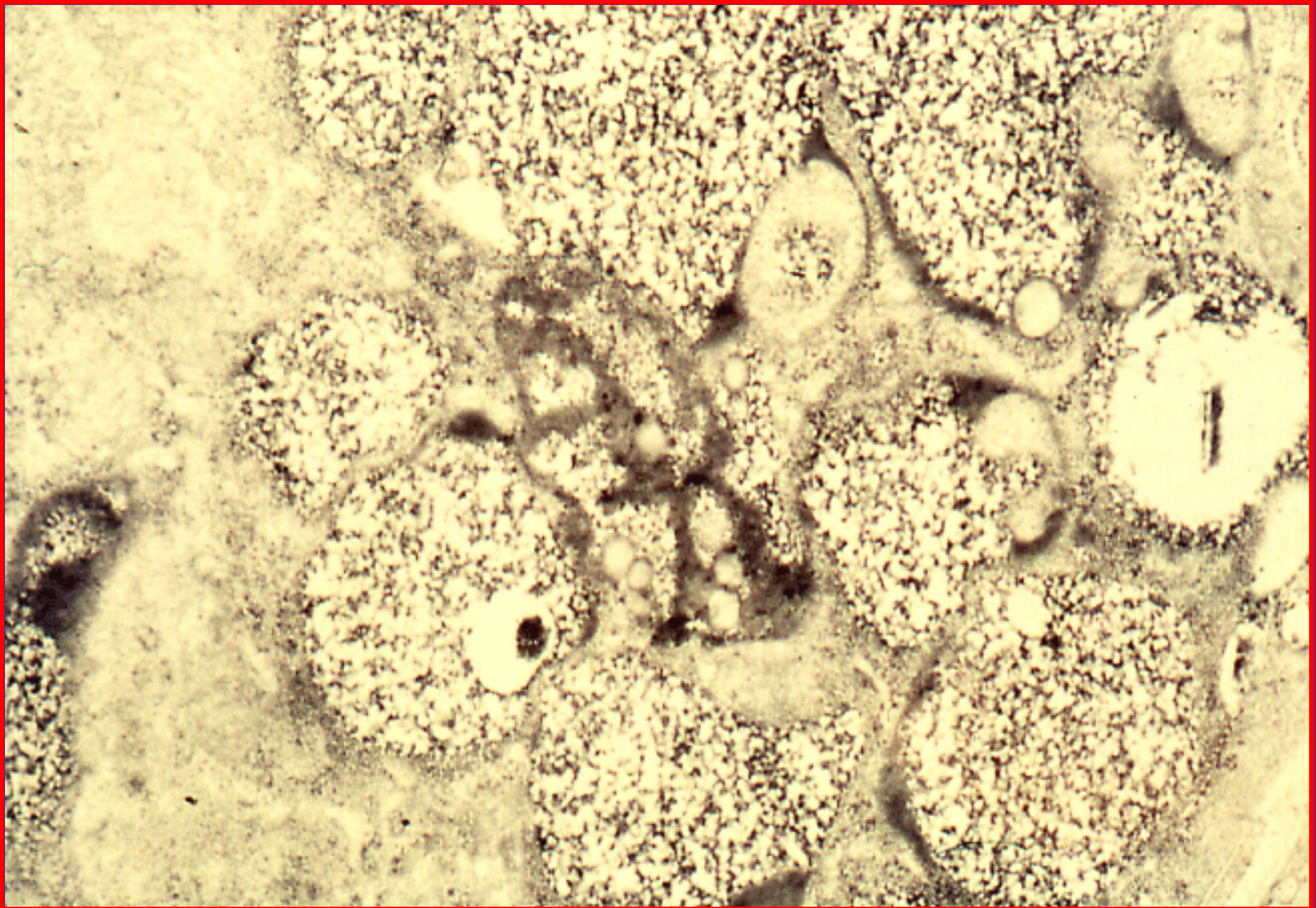
- Puede ser normal
- A veces, resultados atípicos
- Datos característicos: **miopatía vacuolar**
 - Aumento del contenido de glucógeno
 - Glucógeno en lisosomas y libre (fibras I y II)
 - Degeneración, necrosis, infiltración fibroadiposa
 - La intensidad de estos hallazgos suele ser muy variable



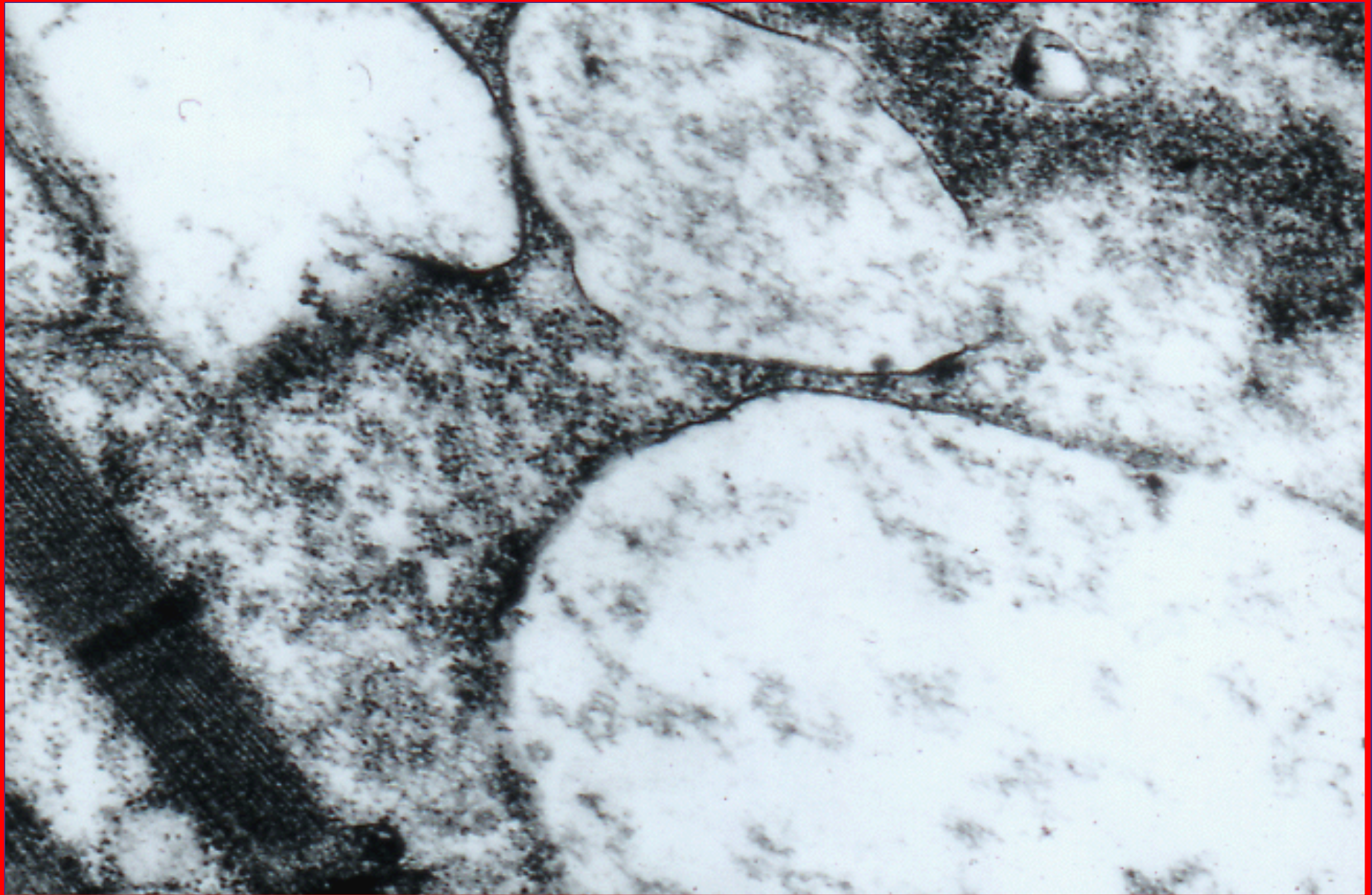








Glucógeno en vacuolas



Glucógeno libre

Estudios bioquímicos

- Aumento de **glucógeno** en músculo, en relación con las proteínas
- **Déficit enzimático** en músculo, fibroblastos y leucocitos de sangre periférica (ausencia en niños). También en vellosidades coriónicas (diagnóstico prenatal)
- La **actividad amilasa residual** guarda una buena correlación con la gravedad de la enfermedad
- **Utilidad del estudio en gota seca (DBS)**
- Eliminación de **tetrasacárido** en orina

Whatman 903[®]  W071 XXXXXXX

Initials and Family Name¹

Date of Birth² Sex³ Date of Collection⁴

Patient Identification Number⁵

Requesting Physician⁶

Hospital Name⁷

Contact Details⁸

 Telephone

 E-mail

Country⁹

Test Requested:¹⁰ ☐ Fabry Disease ☐ Pompe Disease ☐ Gaucher Disease ☐ MPS I

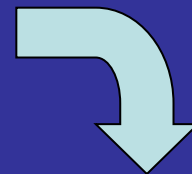
Bottom Copy: Diagnostic Laboratory^{11b}

Whatman 903[®]  W071 XXXXXXX

Do not touch sample area.¹²
Do not use if damaged.¹³

08000001

CE                      



Whatman 903[®]  W071 XXXXXXX

Do not touch sample area.¹²
Do not use if damaged.¹³

08000001

Lysosomal Storage Disease

4 Patient Name and initials

5 Date of Birth

6 Patient ID number

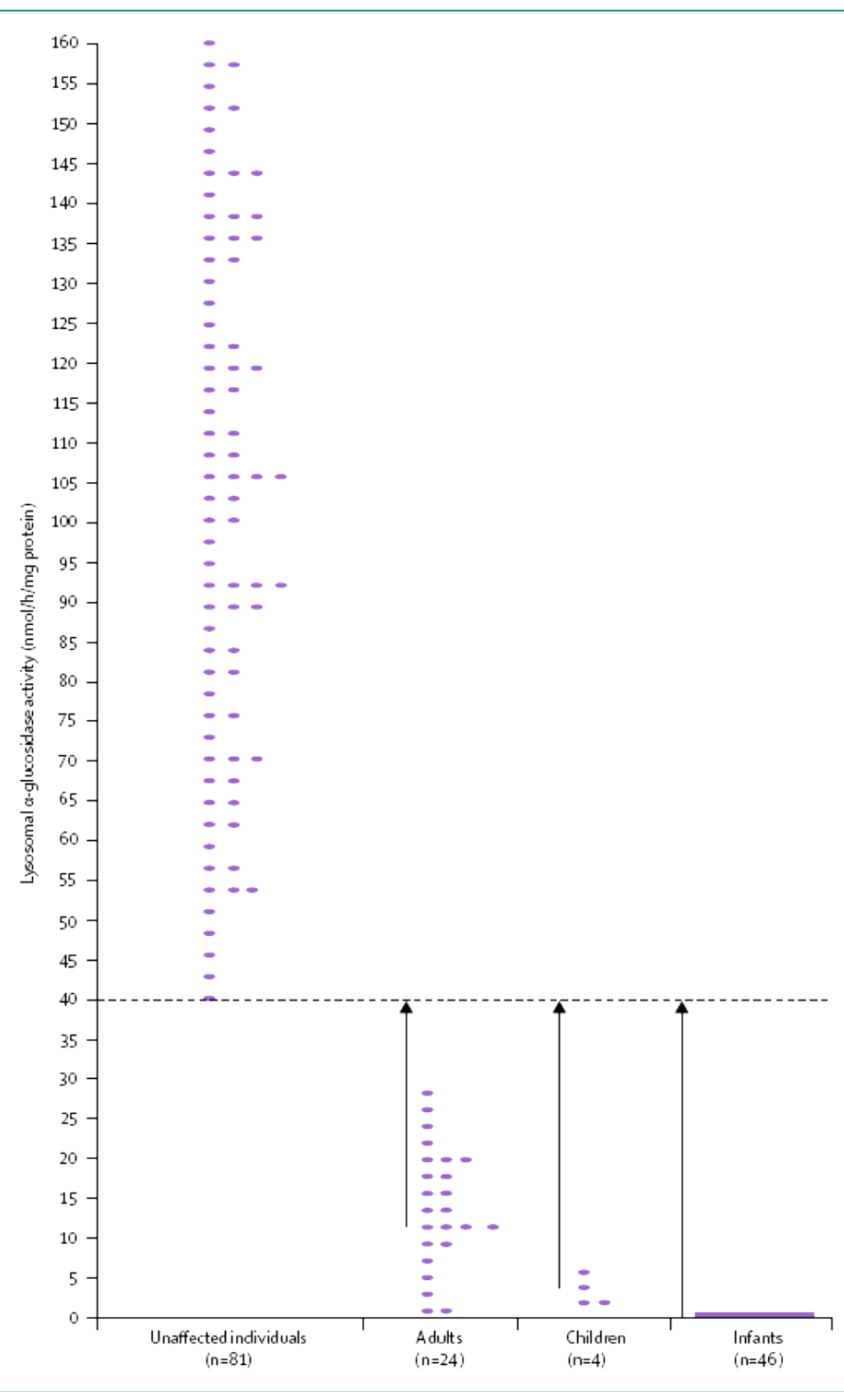
9 Requesting Doctor

10 Hospital name

11 Contact details

12 Suspected Disease

13 Other



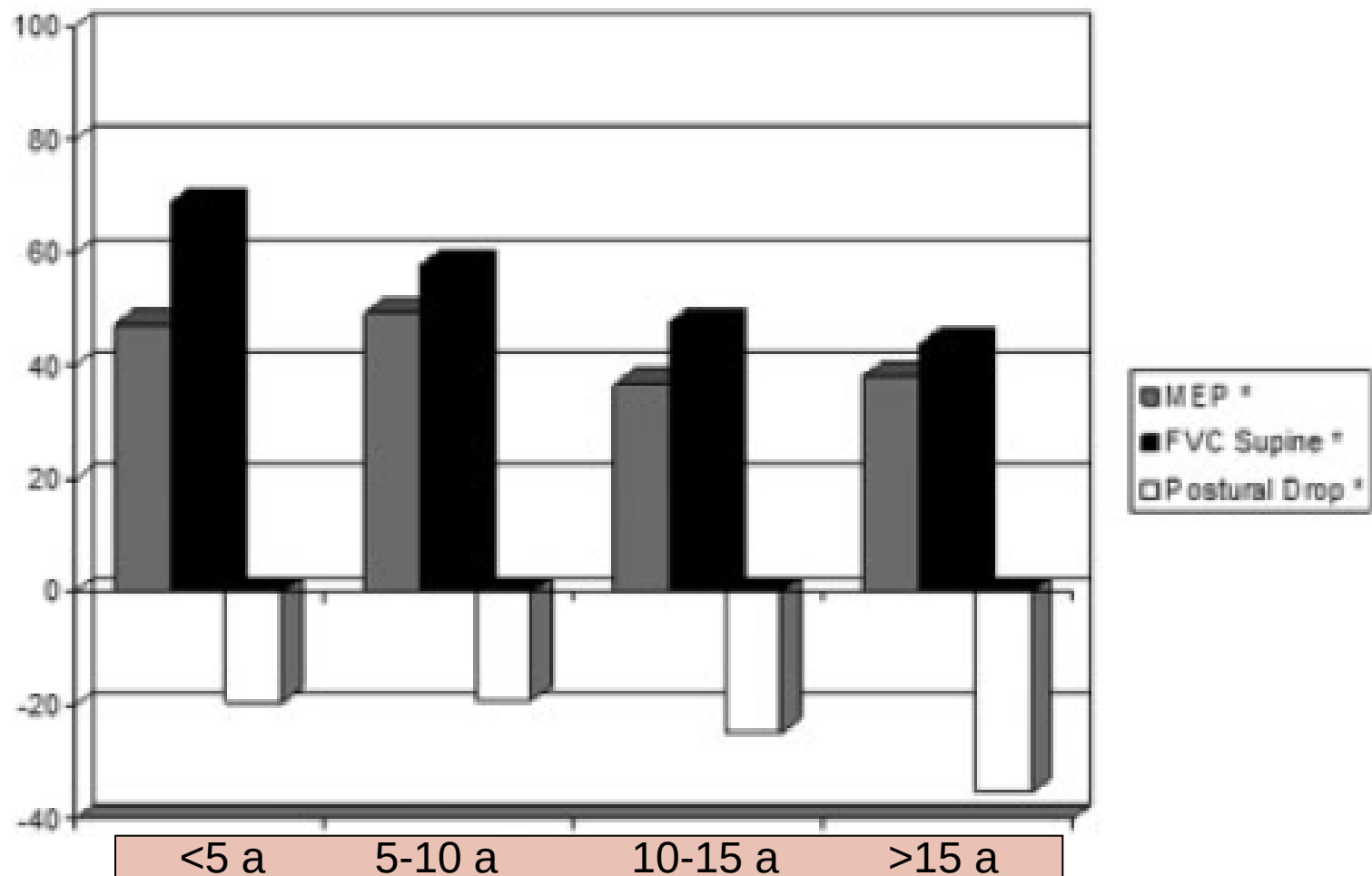
Estudios genéticos

- Herencia autosómica recesiva
- Gen localizado en el Cr 17q21-23
- Más de 350 mutaciones descritas
- Buena correlación entre la gravedad de la enfermedad y el tipo de mutación (actividad residual)
- Las mutaciones de la forma infantil grave son distintas de las de formas más benignas

Diagnóstico

- Sospecha clínica. ¡Hay que pensar en ello!
- Insuficiencia respiratoria (en pie/tumbado)
- CPK elevada (hasta x10)
- Hallazgos EMG
- Biopsia: miopatía vacuolar + M/E
- Estudios enzimáticos en sangre (gota seca)
- Bioquímica molecular del gen
- Eliminación urinaria de tetrasacárido

Deterioro respiratorio postural

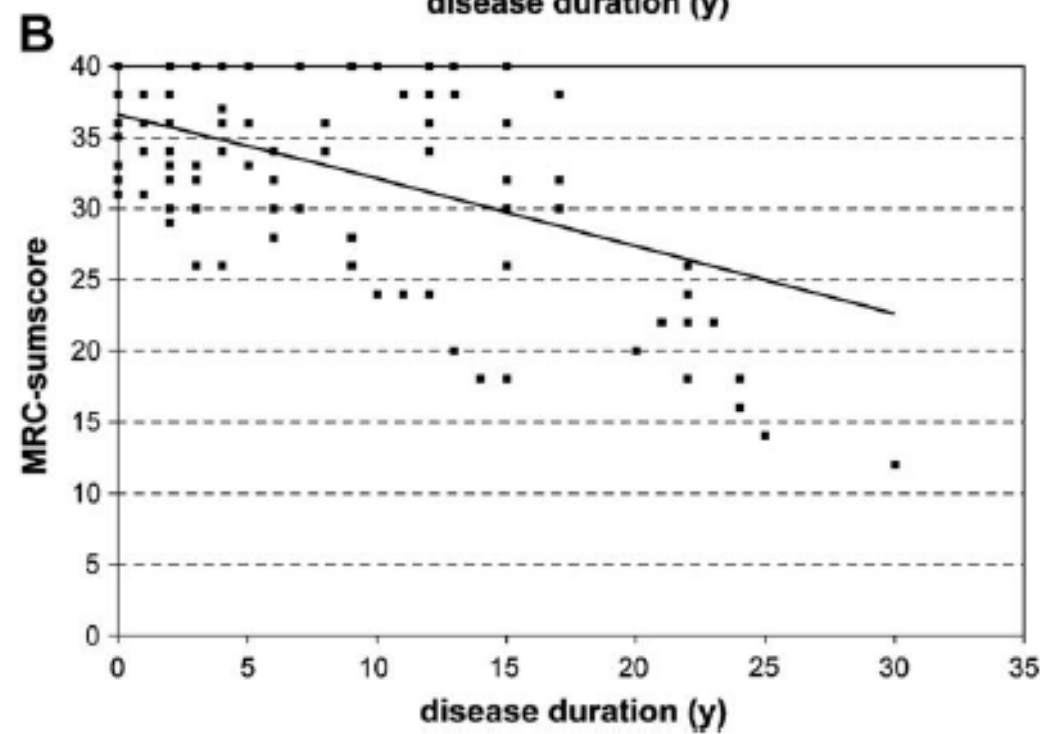
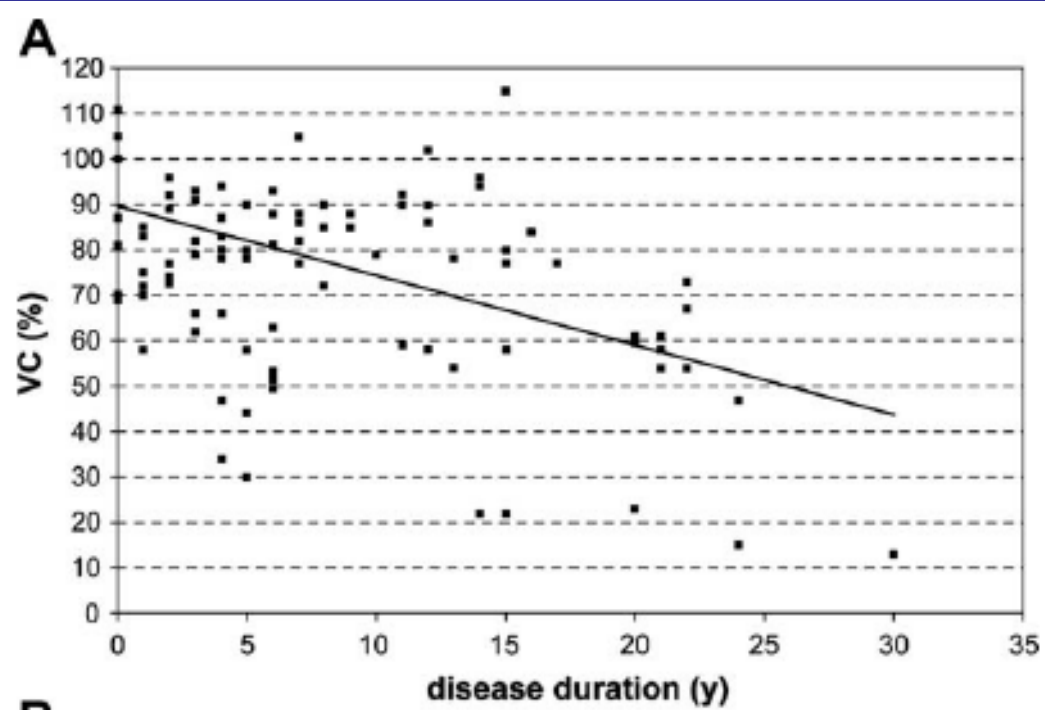


Problemas del diagnóstico

- No se piensa en esta enfermedad
- Los pacientes pasan años asintomáticos
- Los síntomas son poco específicos, salvo cuando hay insuficiencia ventilatoria y, por tanto, el diagnóstico diferencial es amplio
- La hiper-CK-emia es muy moderada y la indicación de la biopsia muscular no es evidente
- La elevación de transaminasas sugiere hepatopatía
- El EMG no suele ayudar
- La biopsia puede ser normal o confusa
- El retraso en el diagnóstico es de más de 10 años

Pronóstico

- La enfermedad es **progresiva**
- Forma **infantil precoz**: fatal antes de 24 meses
- Forma **infantil tardía**: fatal antes de 20 años
- Forma del **adulto**: muy variable; en general, pueden llevar muchos años de actividad productiva
- Desde la introducción del **tratamiento enzimático** sustitutivo: cambio dramático, **más evidente cuanto antes se empiece**



Complicaciones

- Generalmente respiratorias
 - Infecciones respiratorias de repetición
 - Disnea
 - Insuficiencia respiratoria
 - Somnolencia diurna
 - Hipertensión pulmonar
- Aneurisma de la basilar, por debilidad del músculo liso

Tratamiento

- Reemplazamiento enzimático sustitutivo con Myozyme

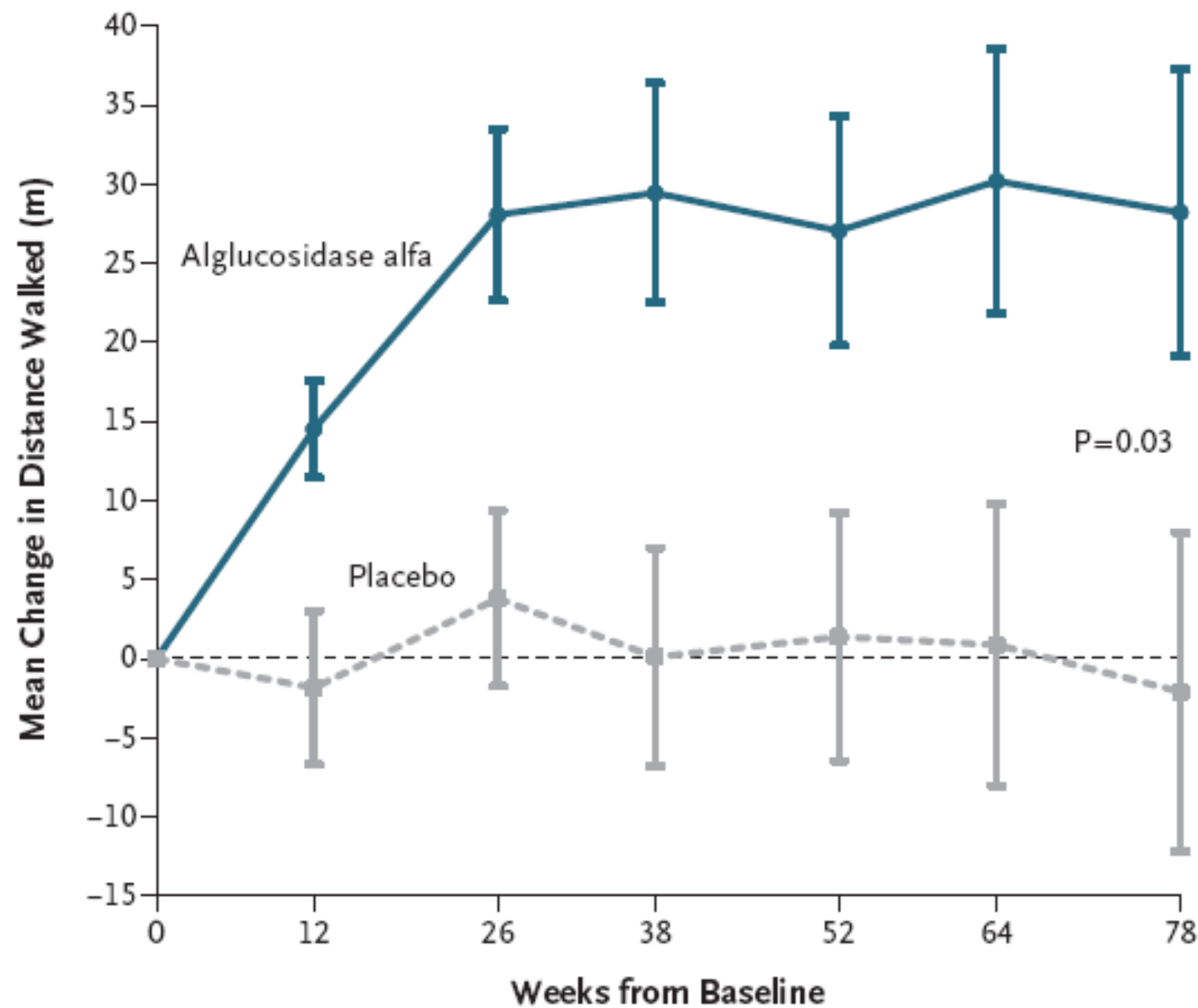
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

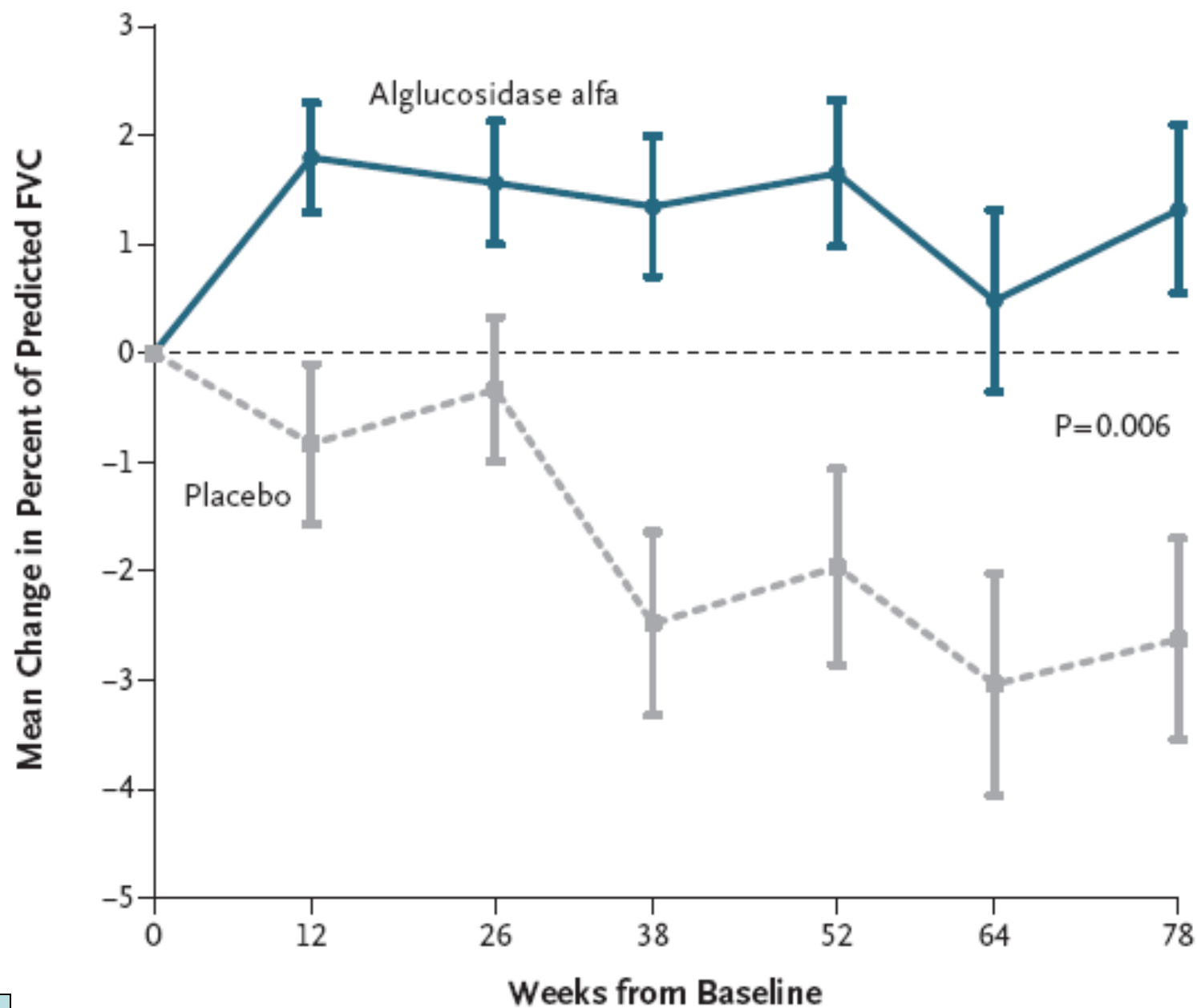
ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease

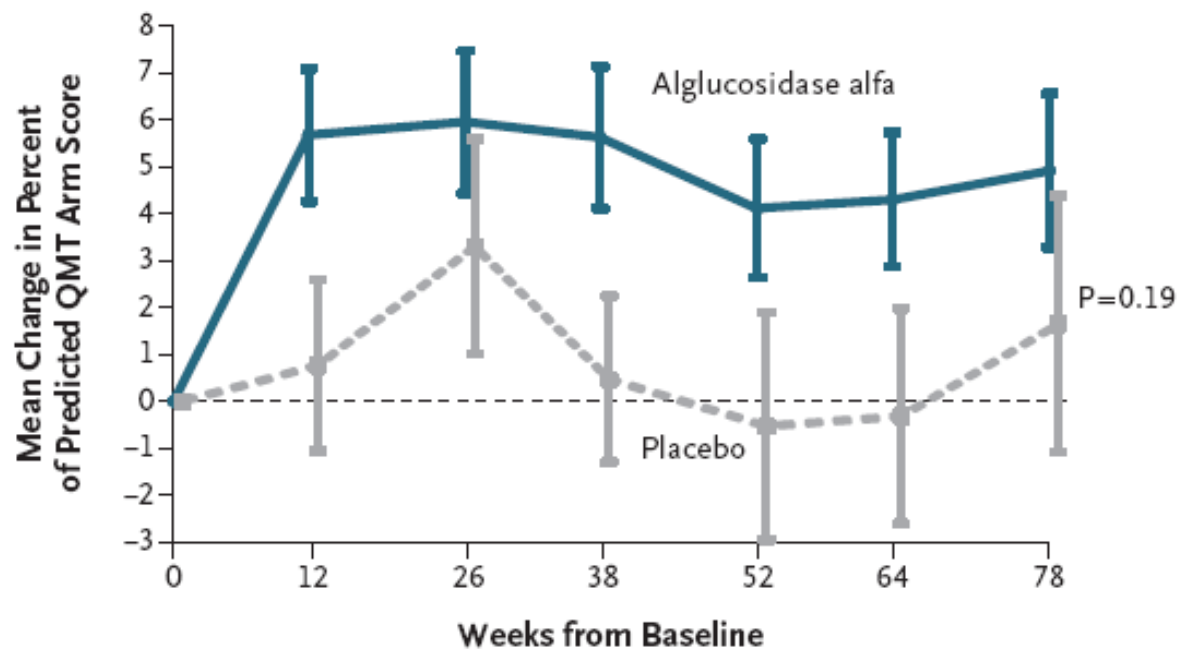
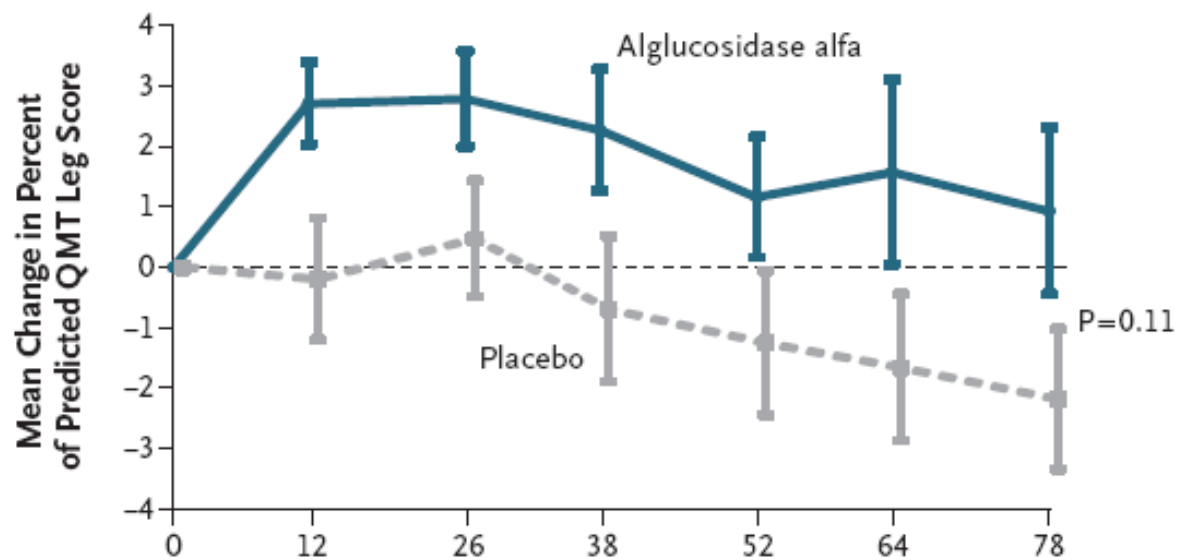
Ans T. van der Ploeg, M.D., Ph.D., Paula R. Clemens, M.D., Deyanira Corzo, M.D.,
Diana M. Escolar, M.D., Julaine Florence, P.T., D.P.T.,
Geert Jan Groeneveld, M.D., Ph.D., Serge Herson, M.D., Priya S. Kishnani, M.D.,
Pascal Laforet, M.D., Stephen L. Lake, Sc.D., Dale J. Lange, M.D.,
Robert T. Leshner, M.D., Jill E. Mayhew, P.T., Claire Morgan, M.D., M.P.H.,
Kenkichi Nozaki, M.D., Ph.D., Dorothy J. Park, M.D., Alan Pestronk, M.D.,
Barry Rosenbloom, M.D., Alison Skrinar, M.P.H., Carine I. van Capelle, M.D.,
Nadine A. van der Beek, M.D., Melissa Wasserstein, M.D.,
and Sasa A. Zivkovic, M.D., Ph.D.

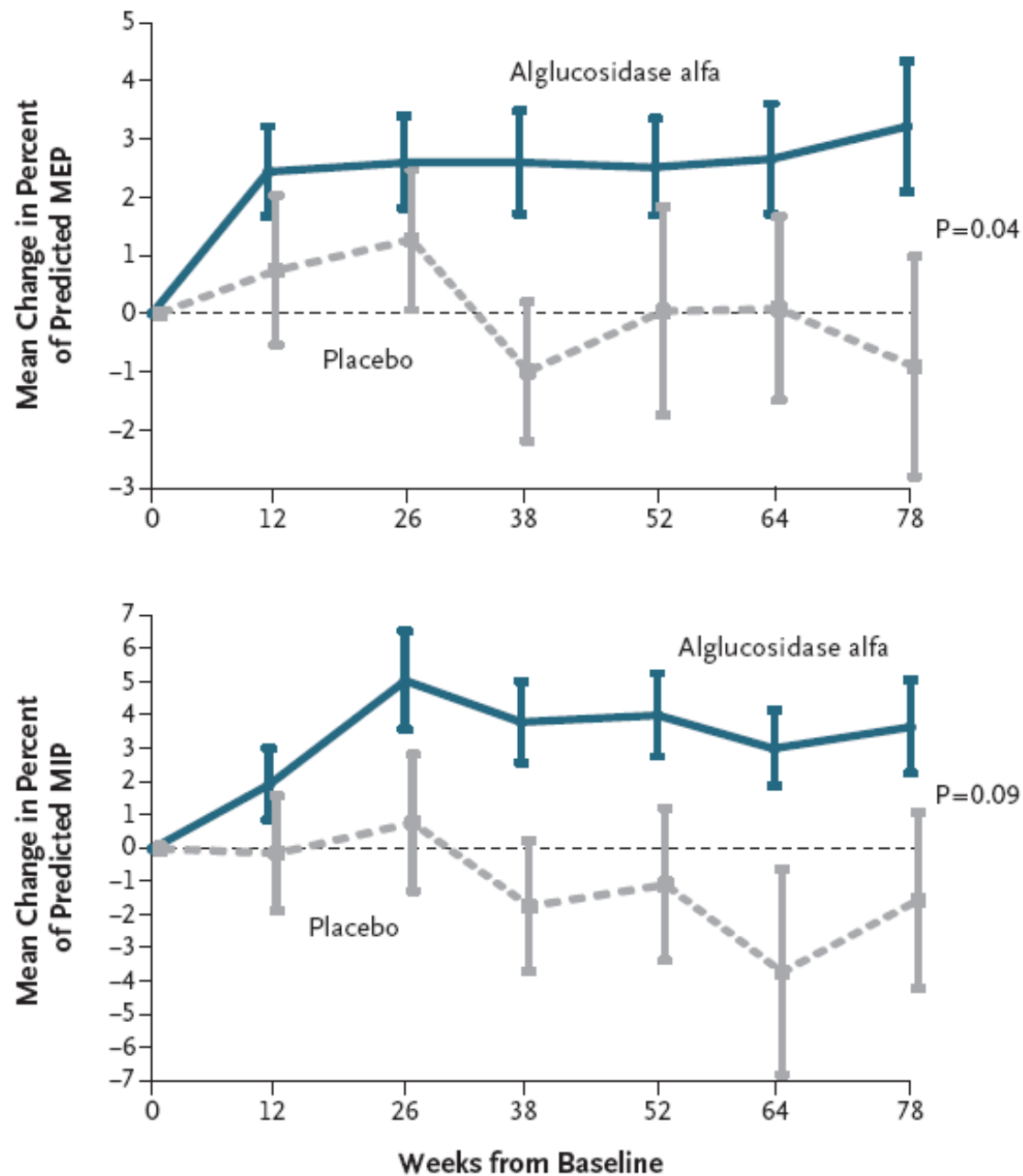
A



B

A



B

Tratamiento

- Reemplazamiento enzimático sustitutivo: en cuanto haya síntomas → buscarlos (insuficiencia respiratoria)
- Ventilación mecánica intermitente o continua
- Ejercicio aeróbico + dieta hiperproteica
- Ayuda ortopédica...
- En el futuro: beta-2-agonistas, tratamiento génico, chaperonas... Probablemente se recomendarán tratamientos combinados

Problemas del tratamiento

- Falta de experiencia del médico (“¡menudo marrón me ha caído!”)
- Precio elevado (¿cuánto cuesta no tratar?)
- Registro: “escasa experiencia en adultos”; “no hay resultados del tratamiento a largo plazo”
- Presiones de gerencia y de farmacia
- Presiones “políticas” (Junta de Andalucía, por ejemplo)
- Necesidad de reconstituir y diluir el fármaco
- Los resultados no son inmediatos
- Posibilidad de crear anticuerpos. ¿Pérdida de eficacia?
- Los lisosomas de músculo expresan pocos receptores manosa-P. ¿Añadir beta-2 agonistas?
- Evaluación de la eficacia

Tareas para un futuro próximo

- Identificación y diagnóstico de los pacientes. ¿Gota seca como screening?
- Detección de portadores asintomáticos
- Tratamiento de los casos sintomáticos
- Consejo genético adecuado
- Difusión de guías consensuadas sobre criterios diagnósticos y terapéuticos

Revista de Neurología

Reimpresión de
Rev Neurol 2012
54 (8): 497-507

ISSN 0210-0010
www.neurologia.com

Incluida en:
MEDLINE / Medlars / Index Medicus
SciSearch / Science Citation Index Expanded
Embase / Excerpta Medica
Research Alert
Neuroscience Citation Index
IME / Índice Médico Español
IBECs / Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud

Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

Miguel A. Barba-Romero, Emilia Barrot,
Juan Bautista-Lorite, Eduardo Gutiérrez-Rivas,
Isabel Illa, Luis M. Jiménez, Myriam Ley-Martos,
Adolfo López de Munain, Julio Pardo,
Samuel I. Pascual-Pascual, Jordi Pérez-López,
Jesús Solera, Juan J. Vélchez-Padilla

Con el aval científico de:

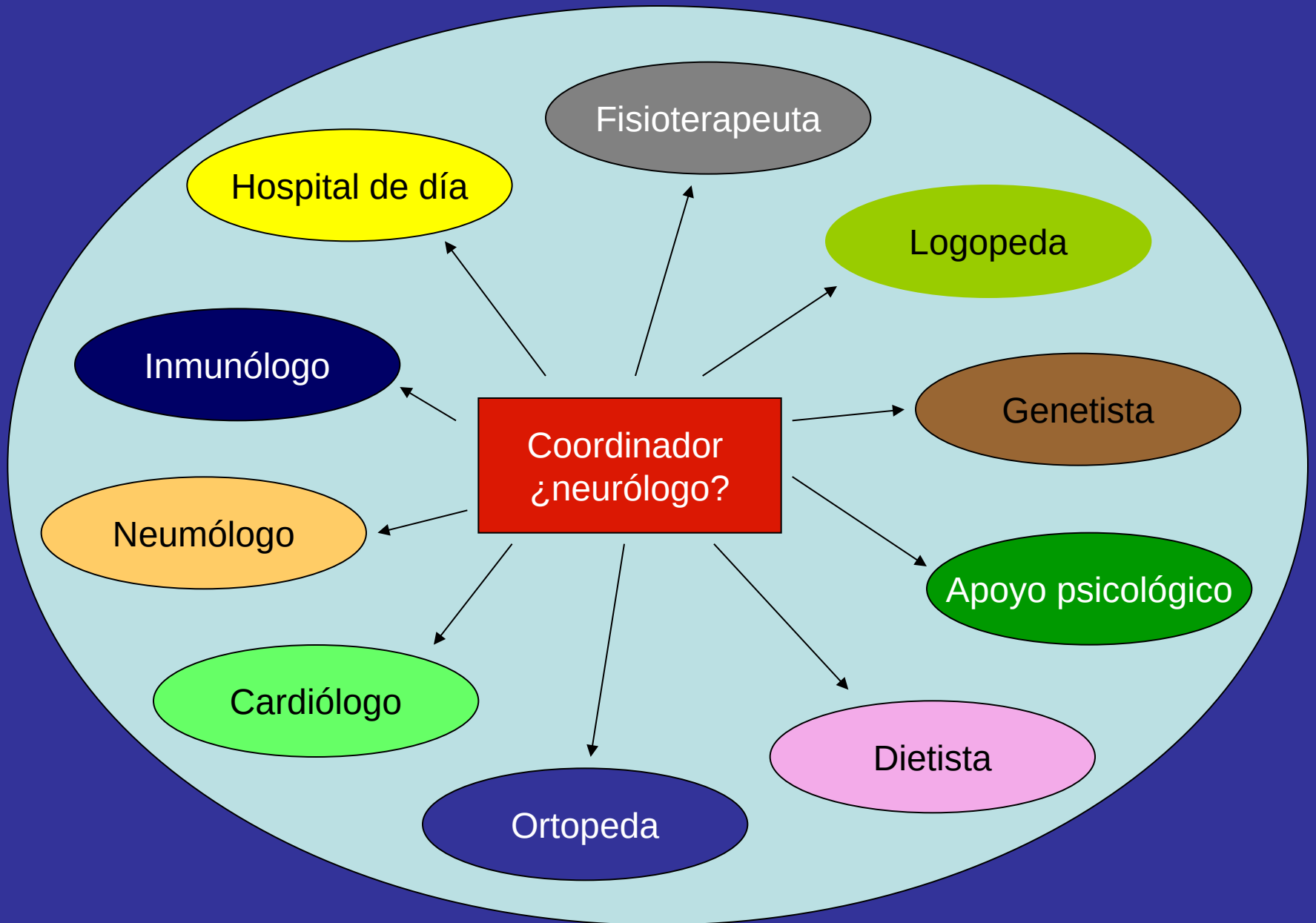


 **VIGUERA**

 Sociedad Española
de Neumología
y Cirugía Torácica
SEPAR

Tareas futuras

- Vencer las resistencias administrativas
- Asociaciones de pacientes: hacerse ver
- Tratamientos futuros (génico, chaperonas, inhibidores del proteasoma), cuando estén disponibles
- Trabajo en equipo





Muchas gracias por vuestra atención