

Terapia enzimática en la enfermedad de Pompe: casos clínicos

María Del Mar García Romero

Servicio de Neuropediatría. Hospital Infantil La Paz, Madrid

Madrid, 31 de Marzo de 2017





- Niña de 6 años
- Retraso inicio de la marcha
- Ingresos repetidos por neumonías
- Estancamiento ponderal
- CPK inicial: 1.300

- Niña de 11 años
- Asintomática
- Estudio Hepatología por aumento de GOT/GPT
- CPK inicial: 724

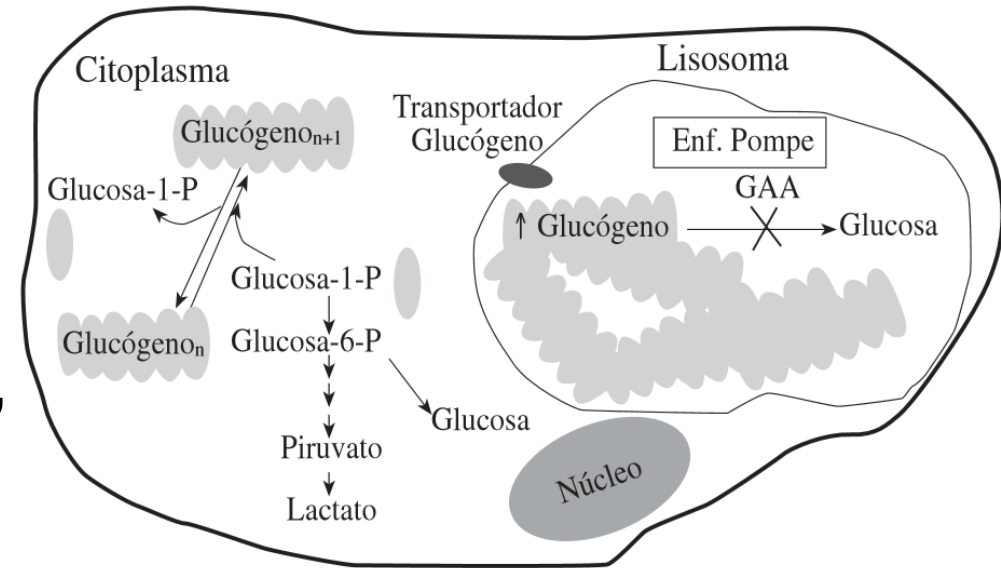


- Recién nacido soplo
- Miocardiopatía hipertrófica
- Insuficiencia respiratoria bronquiolitis
- CPK inicial: 1.260



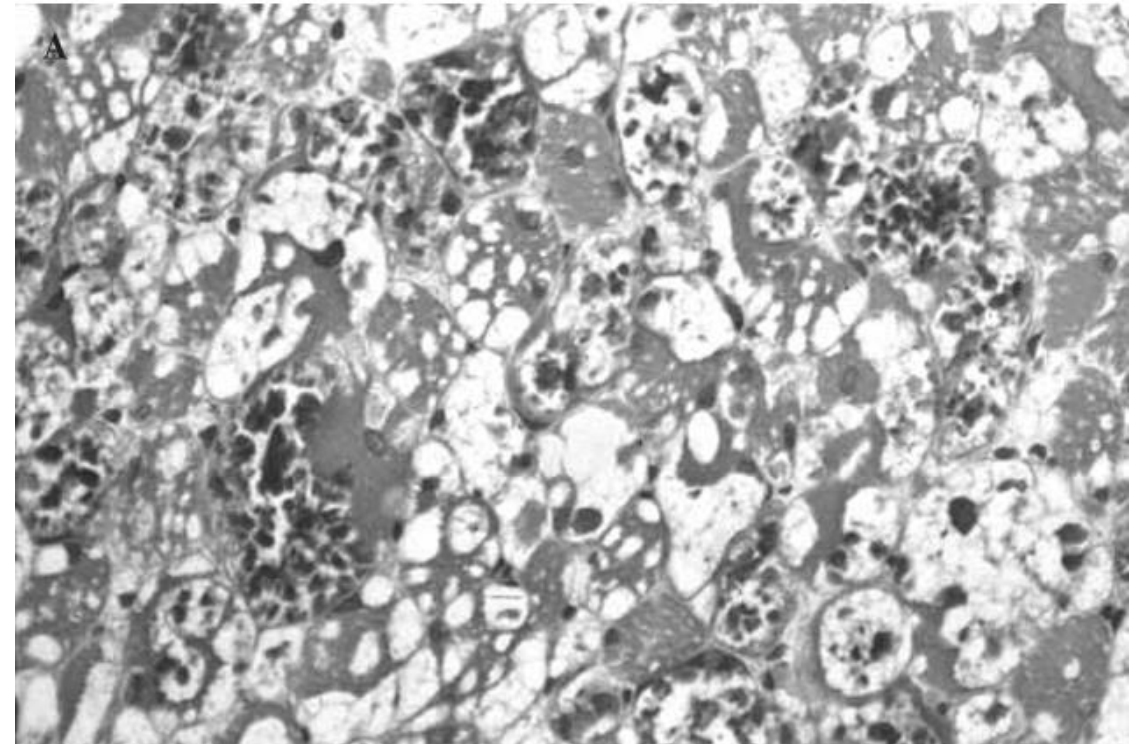
QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE POMPE

- Enfermedad lisosomal, incidencia 1/40.000
- Acúmulo de glucógeno por defecto de la enzima alfa-glucosidasa ácida (o maltasa ácida).
- No se degrada el glucógeno de los lisosomas. Acúmulo en células musculares, hígado, neuronas de asta anterior y tronco.
- Herencia AR. Cromosoma 17 (17q25)
- La enfermedad se desarrolla: cuando la actividad AGA es menor del 30% de lo normal



QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE POMPE

- La gravedad se relaciona con
El tipo de mutación
Los factores moduladores:
estado nutricional, ejercicio físico
- Los portadores heterocigotos, con al menos el 50% de actividad de la AGA, son asintomáticos
- En el músculo afectado se acumulan vacuolas de glucógeno.
- Hay pérdida de masa muscular y disminución de la función.



QUÉ CLÍNICA PRESENTAN



Forma precoz: antes del año de edad

- **Forma clásica del lactante:**
 - Primeros meses, gran gravedad, fallecimiento en los primeros 2 años. Menos del 1% de actividad enzimática
- **Forma atípica del lactante:**
 - Antes del año de edad, menor gravedad

Forma de inicio tardío: después del año de edad

- **Infantil o juvenil**
- **Del adulto**



QUÉ CLÍNICA PRESENTAN

Miopatía progresiva: diafragma, musculatura proximal y de tronco

CLÁSICA

Debilidad progresiva, retraso motor, facies miopática, macroglosia

Afectación respiratoria progresiva, infecciones respiratorias

Dificultad alimentación, fallo medro, hepatoesplenomegalia

Cardiomiopatía progresiva

TARDÍA

Debilidad progresiva, alteraciones marcha y ejercicio, escoliosis

Infecciones respiratorias, ortopnea, disnea de esfuerzo

Escasa ganancia ponderal, Hepatomegalia

Cardiomegalia infrecuente



CÓMO SE DIAGNOSTICA

1. Clínica compatible



CÓMO SE DIAGNOSTICA

1. Clínica compatible
2. Analítica: aumento de CPK y GOT/GPT



ASAT / GOT	81 *	UI/L	(5-45)
ALAT / GPT	63 *	UI/L	(5-39)
GGT	8	UI/L	(5-30)
FOSFATASA ALCALINA	331	UI/L	(30-380)
CK	362 *	UI/L	(5-195)

ASAT / GOT	211 *	UI/L	(15-60)
ALAT / GPT	135 *	UI/L	(<34)
GGT	18	UI/L	(15-132)
FOSFATASA ALCALINA	305	UI/L	(124-341)
CPK	660 *	UI/L	(<145)



CÓMO SE DIAGNOSTICA

1. Clínica compatible
2. Analítica: aumento de CPK y GOT/GPT
3. Electromiografía: patrón miopático con descargas repetitivas en reposo (signos de hiperexcitabilidad de membrana)



N. R. SAND1380165 30/05/01

11 Spontaneous EMG

biceps br d

1. 14 200 μ V
1s



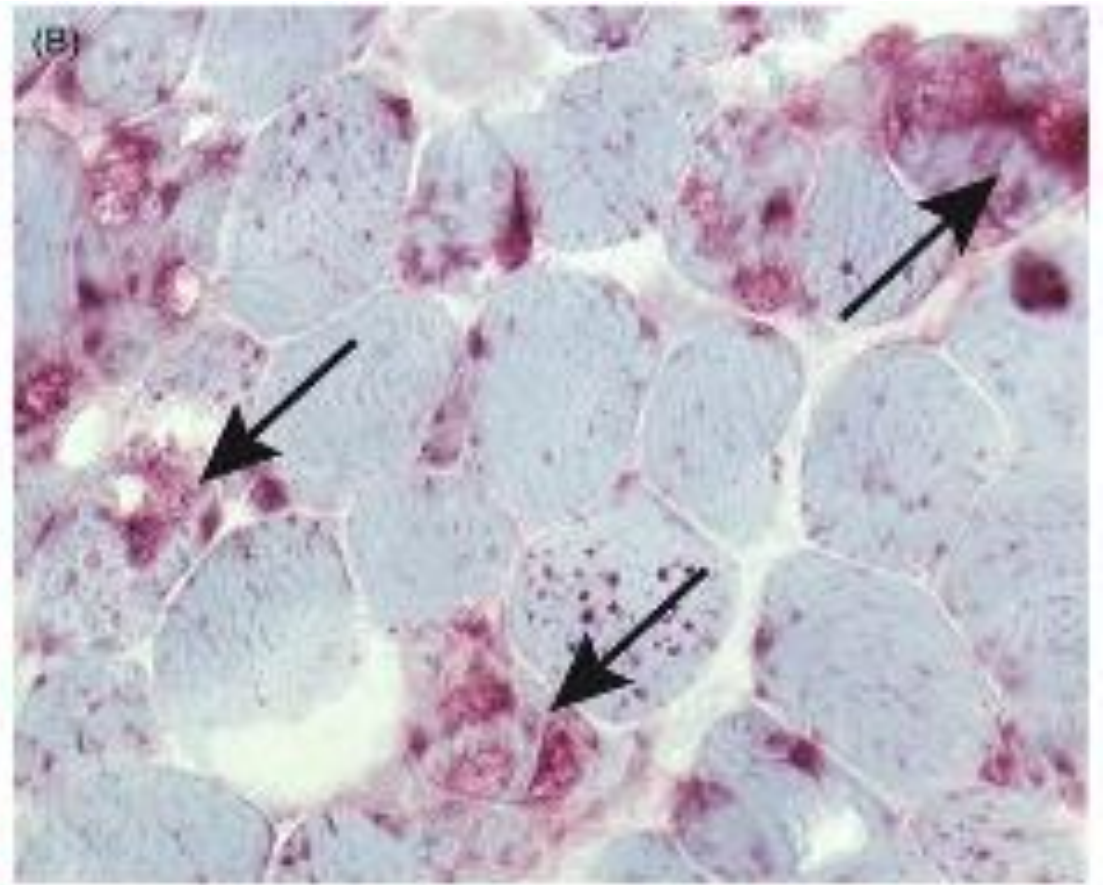
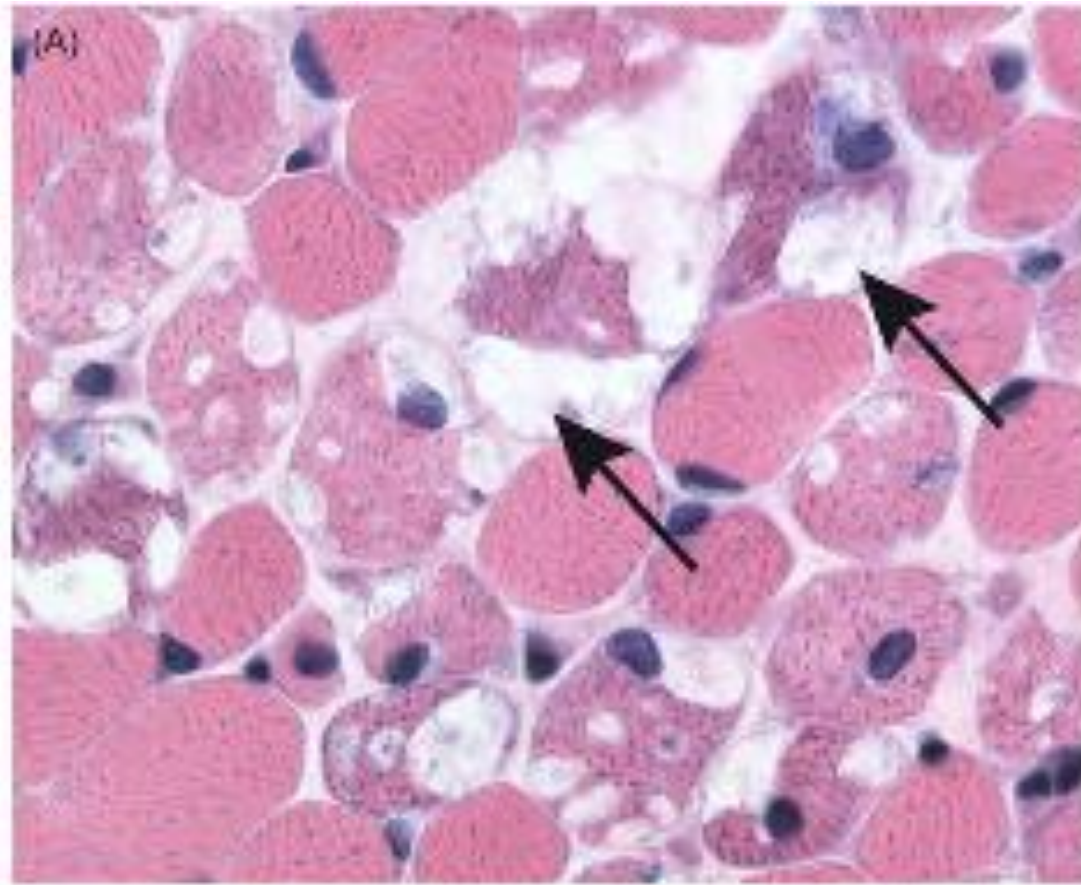
FILTR 20Hz



CÓMO SE DIAGNOSTICA

1. Clínica compatible
2. Analítica: aumento de CPK y GOT/GPT
3. Electromiografía: patrón miopático con descargas repetitivas en reposo (signos de hiperexcitabilidad de membrana)
4. Biopsia muscular: depósito de glucógeno, inicialmente en lisosomas, y en formas más avanzadas también en citoplasma





CÓMO SE DIAGNOSTICA

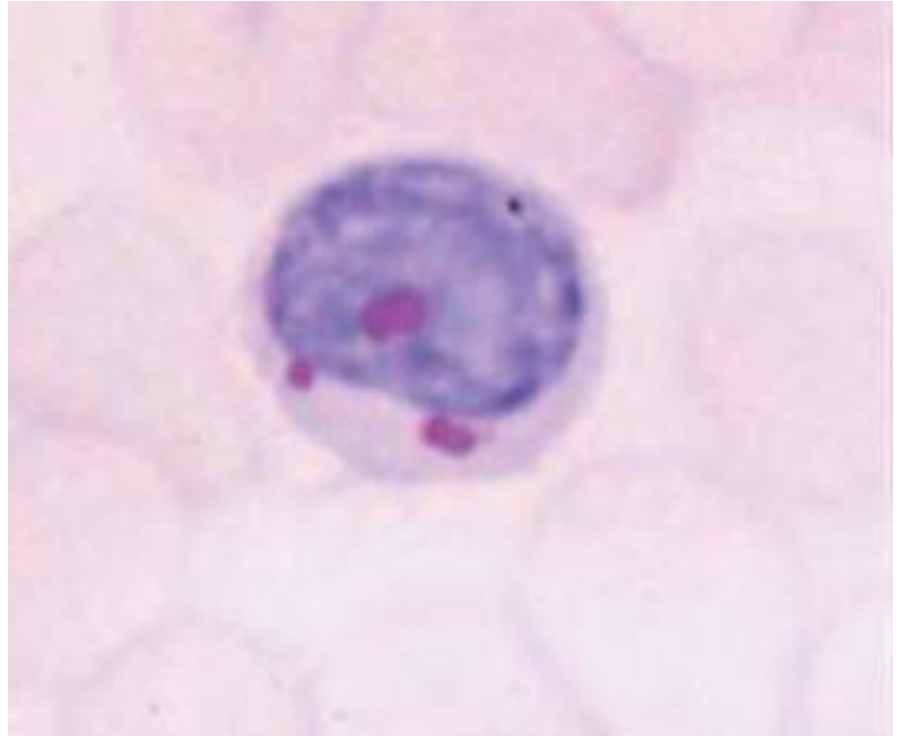
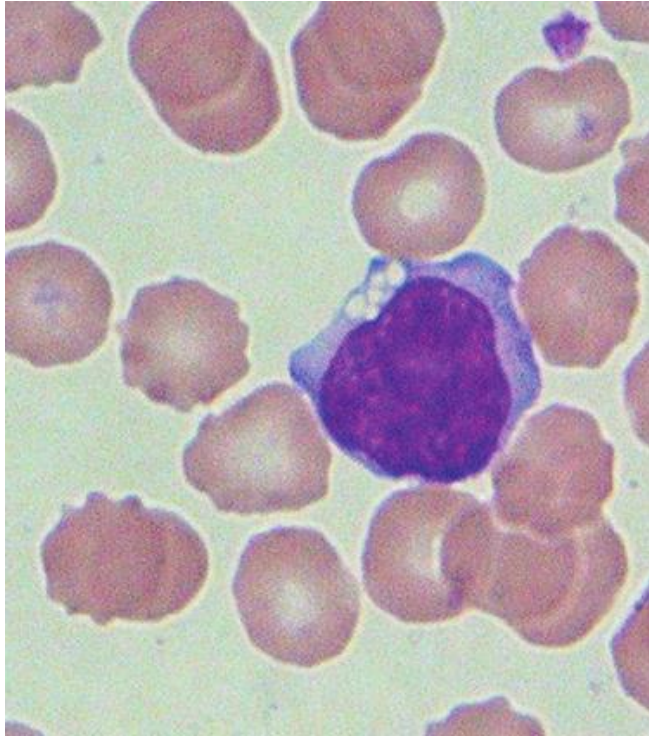
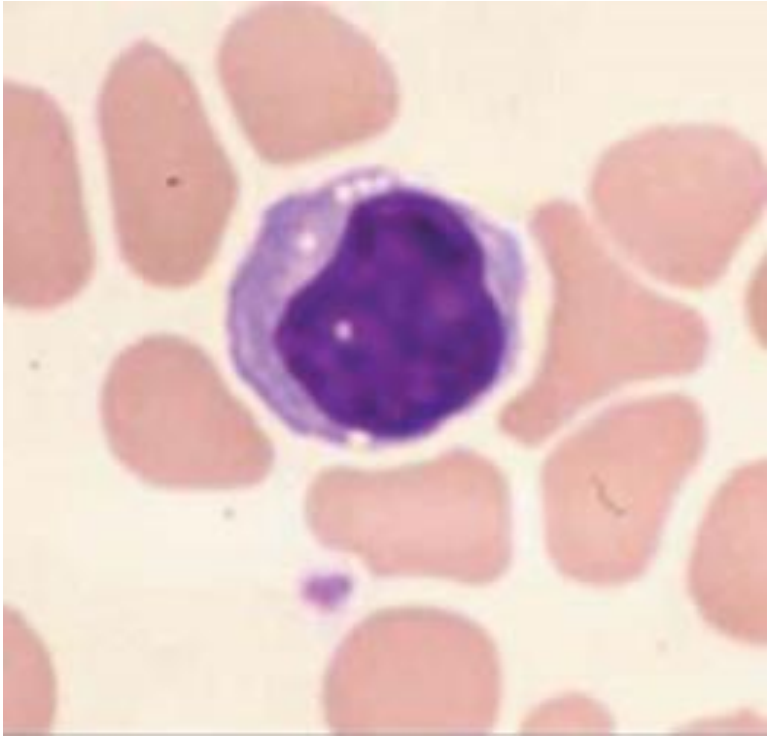
1. Clínica compatible
2. Analítica: aumento de CPK y GOT/GPT
3. Electromiografía: patrón miopático con descargas repetitivas en reposo (signos de hiperexcitabilidad de membrana)
4. Biopsia muscular
5. Actividad de la alfa glucosidasa ácida: en linfocitos, fibroblastos o en músculo. Screening: sangre seca
6. Estudio genético: 2 mutaciones y estudio de los padres



CÓMO SE DIAGNOSTICA

1. Clínica compatible
2. Analítica: aumento de CPK y GOT/GPT
3. Electromiografía: patrón miopático con descargas repetitivas en reposo (signos de hiperexcitabilidad de membrana)
4. Biopsia muscular
5. Actividad de la alfa glucosidasa ácida: en linfocitos, fibroblastos o en músculo.
Screening: sangre seca
6. Estudio genético: 2 mutaciones y estudio de los padres
7. Estudio de linfocitos vacuolados en extensión de sangre periférica





CUÁL ES EL TRATAMIENTO

1. TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO (MYOZIME®):

- Infusión IV cada 15 días de AGA
- **Dosis:** 20 mg/kg. Puede ser necesario aumentarlo.
- Respuesta al tratamiento variable: edad, gravedad, anticuerpos
- **Mejora:** la supervivencia, la cardiomiopatía, el crecimiento y la función motora
- **Control:** excreción urinaria de Glc4, aumentado en los pacientes con enfermedad de Pompe y disminuye al iniciar tratamiento
- **Indicaciones:** Pacientes sintomáticos y asintomáticos que comiencen con síntomas o que empeoren en las pruebas funcionales



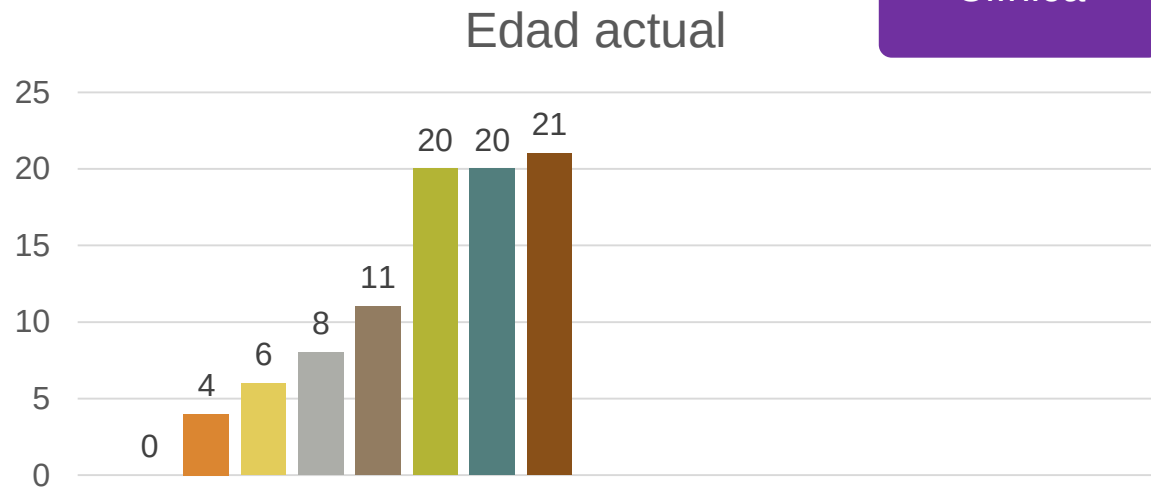
CUÁL ES EL TRATAMIENTO

2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y SEGUIMIENTO

- **RESPIRATORIO:** empeoramiento en decúbito (debilidad diafragmática cuando se observa caída de más del 25% de la CVF al cambiar de posición).
Aspiración de secreciones, ventilación no invasiva...
- **CARDIOLÓGICO:** tratamiento específico de la miocardiopatía
- **DIETÉTICO:** la pérdida de peso agrava la autofagia
- **FISIOTERAPIA:** ejercicio aeróbico sin resistencia
- **CONTROL DE LA FUNCIÓN MUSCULAR:** escala MRC de fuerza muscular, 6MWT, pruebas cronometradas



NUESTRA SERIE



Clínica

Sintomáticos

5

4 reciben
tratamiento

1 no recibe
tratamiento
(levemente
sintomático)

Asintomáticos

3

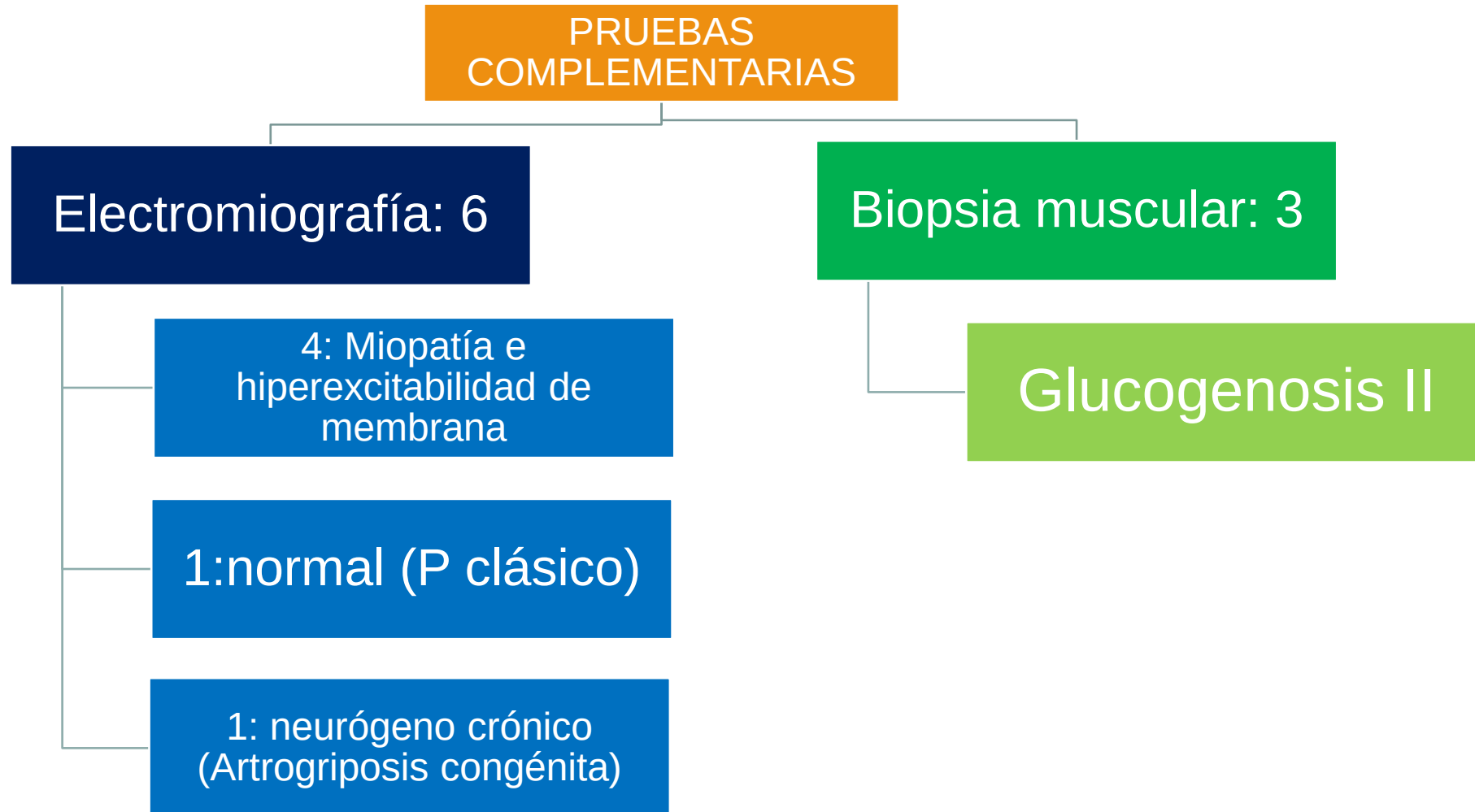
Ninguno recibe
tratamiento



DIAGNÓSTICO

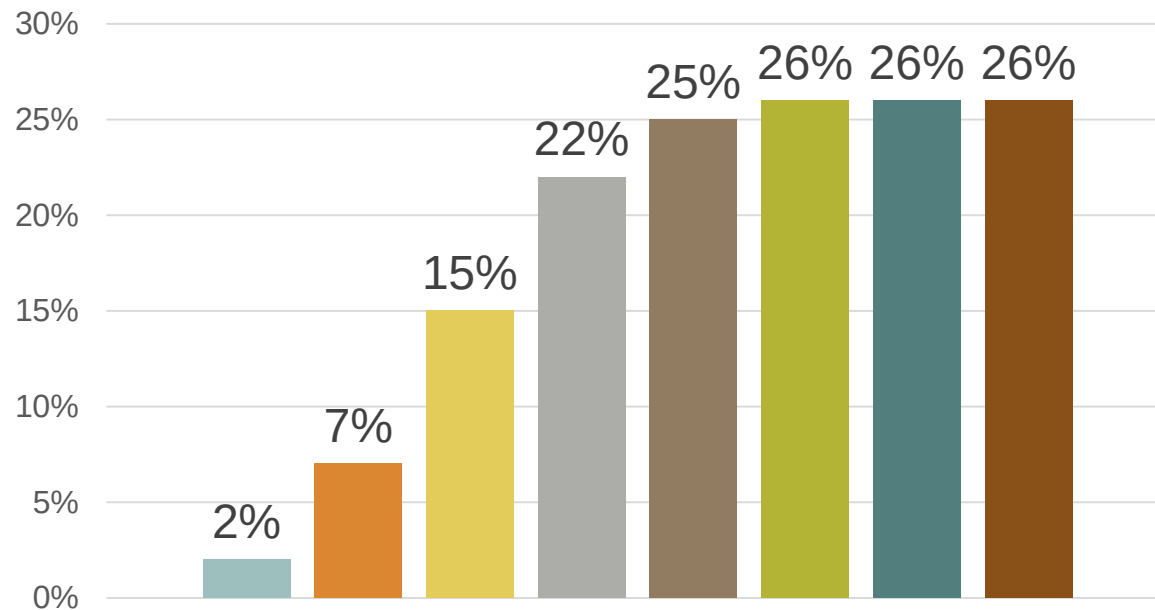


DIAGNÓSTICO



DIAGNÓSTICO: ACTIVIDAD AGA

ACTIVIDAD AGA (% RESPECTO AL
LÍMITE INFERIOR DE LO NORMAL)



TETRASACÁRIDO DE GLUCOSA EN
ORINA



Normal: <1 a <4.5, según edad



DIAGNÓSTICO: GENÉTICA

PACIENTE	MADRE	PADRE
1	P238L	IVS1-13T>G
2	Q115X	P482L
3	L355P	P238L
4	p.R854	p.R854
5	IVS1-13T>G	H372L
6	L552P	IVS1-13T>G
7	IVS1-13T>G	p.R40X
8	IVS1-13T>G	p.R40X



CLÍNICA

1. CASOS TRATADOS: CLÍNICA PREVIA AL TRATAMIENTO

	MUSCULAR	CARDIACA	RESPIRATORIA	OTROS
1	Debilidad proximal Gowers positivo	Normal	Normal	No
2	Debilidad proximal Gowers positivo	Miocardopatía subclínica	Restrictivo leve	No
3	Debilidad proximal Gowers negativo	Normal	Restrictivo leve	Estancamiento ponderal, neumonías
4	Normal	Miocardopatía hipertrófica grave	Distrés en relación a bronquiolitis	No



CLÍNICA

1. CASOS TRATADOS: TRATAMIENTO CON TERAPIA SUSTITUTIVA

	EDAD INICIO	MOTIVO	DOSIS	RESPUESTA
1	11 años	Empeoramiento en la fuerza, hipertrofia cardiaca, patrón restrictivo	20 mg/kg	Prácticamente asintomático
2	8 años	Parada respiratoria súbita, traqueostomía, miocardiopatía	20 mg/kg	Mejora de la fuerza, cardiaca, respiratoria. Se estanca: aumento de dosis a 30 mg/kg
3	4 años	Debilidad y neumonías de repetición	20 mg/kg	Mejora la fuerza, el peso y desaparecen las neumonías
4	2 meses	Miocardiopatía hipertrófica grave (Pompe clásico)	20mg/kg	No da tiempo a apreciarla (fallece por reacción a anestesia)



CLÍNICA

1. CASOS TRATADOS: CLÍNICA TRAS INICIAR TRATAMIENTO

	MUSCULAR	CARDIACA	RESPIRATORIA	OTROS
1	Debilidad sólo en flexores de cuello	Normal	Restrictivo leve	Delgadez
2	Debilidad global 4+/5	Normal	Restrictivo leve	Delgadez, escoliosis
3	Debilidad global 4+/5	Normal	Restrictivo leve	Delgadez
4				



CLÍNICA

2. CASOS NO TRATADOS

	SÍNTOMAS	CARDIACA	RESPIRATORIA	EVOLUCIÓN
5	Artrogriposis, debilidad leve, escasa ganancia ponderal	Normal	Normal	Fuerza actual normal, asintomático
6	Fallo de medro, vómitos	Normal	Normal	Mejora con gastrostomía inicial
7	Ninguno	Normal	Normal	Normal
8	Ninguno	Normal	Normal	Normal



CONCLUSIONES

- La enfermedad de Pompe está infradiagnosticada
- Sin embargo mediante estudio de AGA en sangre seca el diagnóstico es sencillo y rápido
- Es importante el seguimiento de los casos asintomáticos, ya que la aparición de síntomas o empeoramiento de las pruebas funcionales indicarían la necesidad de tratamiento
- En los casos sintomáticos, el tratamiento temprano obtiene mejores resultados
- El tratamiento y seguimiento debe ser multidisciplinar



Guía clínica de la enfermedad de Pompe infantil

Samuel I. Pascual-Pascual, Andrés Nascimento, Cecilia M. Fernández-Llamazares, Constancio Medrano-López, Enrique Villalobos-Pinto, Mercedes Martínez-Moreno, Miriam Ley, Silvia Manrique-Rodríguez, Javier Blasco-Alonso

Rev Neurol 2016; 63 (6): 269-279

Guía para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

Eduardo Gutiérrez-Rivas, Isabel Illa, Samuel I. Pascual-Pascual, Jordi Pérez-López, Juan J. Vélchez-Padilla, Juan Bautista-Lorite, Emilia Barrot, Adolfo López de Munain

Rev Neurol 2015; 60 (7): 321-328



Muchas gracias

