



## Informe de caso

# Enfermedad de Pompe del adulto: reporte de un caso como diagnóstico diferencial de una miopatía inflamatoria

Gustavo Alexis Lemus-Barrios<sup>a,\*</sup> y Lina María Saldarriaga-Rivera<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Grupo de investigación en Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna y Reumatología, Clínica Los Rosales, Pereira, Risaralda, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 14 de julio de 2017

Aceptado el 17 de octubre de 2017

On-line el 7 de abril de 2018

#### Palabras clave:

Enfermedad de Pompe tardía

Adulto

Polimiositis

#### Keywords:

Late onset Pompe disease

Adult

Polymyositis

### R E S U M E N

La enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II es un trastorno autosómico recesivo, debido a la deficiencia de la enzima lisosomal  $\alpha$ -glucosidasa ácida encargada de degradar glucógeno a glucosa. La forma de inicio en el adulto es rara y se caracteriza fundamentalmente por acumulación de glucógeno en tejido muscular estriado, cardíaco y liso. Causa debilidad muscular de predominio proximal, por lo que se puede confundir con una miopatía inflamatoria. Se presenta el caso de un adulto de 60 años con diagnóstico previo de polimiositis, en quien se confirmó una enfermedad de Pompe con demostración del déficit enzimático en sustrato biológico y se logró realizar una identificación genética.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

### Adult Pompe disease: Report of a case as a differential diagnosis of inflammatory myopathy

#### A B S T R A C T

Pompe disease, or glycogen storage disease type II, is an autosomal recessive disorder due to the deficiency of lysosomal acid  $\alpha$ -glucosidase, the enzyme responsible for degrading glycogen to glucose. The onset form in the adult is rare and is characterised, primarily by accumulation of glycogen in striated, cardiac, and smooth muscle tissue. It causes muscle weakness of proximal predominance, so it can be confused with an inflammatory myopathy. The case is presented of a 60 year-old adult with a previous diagnosis of polymyositis in whom Pompe disease was confirmed with a demonstration of the enzymatic deficit in a biological substrate and a genetic identification was obtained.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All

rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cardiogus@gmail.com](mailto:cardiogus@gmail.com) (G.A. Lemus-Barrios).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.10.005>

0121-8123/© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

La enfermedad de Pompe (glucogenosis tipo II, OMIM 232300) es una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva, descrita inicialmente en 1932 por el patólogo holandés Johannes C. Pompe<sup>1,2</sup>. Es causada por la deficiencia genética de la enzima lisosomal  $\alpha$ -glucosidasa ácida (AGA), que lleva a la acumulación anormal de glucógeno en las células, con disfunción de múltiples órganos pero principalmente el músculo<sup>3,4</sup>. La acumulación muscular de glucógeno en el músculo estriado produce que los pacientes tengan disfunción muscular manifiesta típicamente por debilidad muscular de predominio proximal, siendo un diagnóstico diferencial de otras miopatías. El compromiso muscular se puede extender a los músculos respiratorios generando parálisis diafragmática, hipoventilación alveolar y, en algunos casos, falla respiratoria y muerte<sup>3,5,6</sup>. También se ha documentado acumulación cardíaca con manifestaciones como hipertrofia cardíaca y trastornos del ritmo cardíaco<sup>3,7,8</sup>. La enfermedad tiene una presentación infantil pero también existe presentación tardía (edad mayor de un año), que es un reto diagnóstico<sup>4,7,8</sup>. Los pacientes con la forma clásica infantil manifiestan la enfermedad en los primeros meses de vida con miocardiopatía hipertrófica, hipotonía significativa y debilidad muscular esquelética y, si no son tratados, mueren típicamente de insuficiencia cardíaca durante el primer año de vida<sup>6,8</sup>. Los pacientes con la forma de aparición tardía presentan un fenotipo más leve, que típicamente consiste en debilidad muscular esquelética proximal con miopatía progresiva lenta, pero rara vez tienen afectación cardíaca<sup>4,6,7,9</sup>. La aparición temprana de la enfermedad resulta de una deficiencia completa o casi completa de la proteína AGA funcional, mientras que los pacientes de inicio tardío mantienen algo de actividad enzimática residual<sup>2</sup>. La forma tardía y en especial cuando se presenta después de la quinta década es poco común<sup>6</sup>.

## Caso clínico

Paciente masculino de 60 años, quien tenía un diagnóstico establecido de una miopatía autoinmune de tipo polimiositis, tenía 3 de 4 criterios de Bohan y Peter, sustentado en debilidad muscular progresiva, alteraciones electromiográficas con patrón miopático y elevación de enzimas musculares. Recibía manejo con prednisolona 30 mg cada día, azatioprina 75 mg cada día y fisioterapia. El paciente manifestaba pobre respuesta al tratamiento instaurado, por lo que decidió consultar.

El examen clínico mostró importante atrofia en los músculos anterior y posterior del brazo, en muslos y caderas. La fuerza muscular en miembros superiores estaba disminuida: proximal 3/5 y 4/5 distal. En miembros inferiores también se observó debilidad 2/5 proximal y 2/5 distal, además de hiporreflexia patelar. No había déficit sensitivo. El signo de Gowers fue positivo. El resto del examen clínico y los parámetros vitales fueron normales.

Por la pobre respuesta que presentaba el paciente al tratamiento recibido se decidió replantear el diagnóstico y realizar nuevos estudios (tabla 1), que incluyeron un

**Tabla 1 – Resultados de exámenes de laboratorio generales**

Hemoleucograma	Leucocitos: 8.350/mm <sup>3</sup> , neutrófilos: 5.835/mm <sup>3</sup> (70%), linfocitos: 2.087/mm <sup>3</sup> (25%), eosinófilos: 250/mm <sup>3</sup> (3%), hemoglobina: 10,8 g/dl, VCM: 86 fL, HCM: 29 pg, plaquetas: 256.000/mm <sup>3</sup>
Estudios hormonales	TSH: 1,21 mIU/l T4 libre: 0,9 ng/dl, PTH: 45 pg/ml
Función renal	Creatinina: 0,9 mg/dl, nitrógeno ureico: 15 mg/dl
Electrolitos	Sodio: 142 mEq/l, potasio: 3,9 mEq/l, cloro: 97 mmol/l
Enzimas musculares	CK: 69 U/l, aldolasa: 2,5 U/l, LDH: 126 U/l
Aminotransferasas	AST: 26 U/l, ALT 39 U/l
Perfil inmunitario	ANAS: negativo, ENAS: negativo

ALT: alanina transaminasa; ANAS: anticuerpos antinucleares; AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatina fosfoquinasa; ENAS: anticuerpos antinucleares extraíbles del núcleo; LDH: deshidrogenasa láctica; PTH: hormona paratiroidea; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

perfil metabólico que fue normal, una electromiografía de 4 extremidades y una biopsia muscular. La electromiografía fue anormal, mostrando alteraciones compatibles con distrofia muscular progresiva y se observaron abundantes signos de hiperexcitabilidad de la membrana celular, característicos de miopatías inflamatorias. La biopsia muscular del tercio distal del bíceps del brazo izquierdo mostró pérdida de fibras musculares con reemplazo por tejido adiposo. No se observó inflamación al realizar estudios de inmunohistoquímica. Tampoco se encontraron infiltrados que indicaran una miopatía inflamatoria. Tinciones de *periodic acid schiff* (PAS) no se realizaron.

Ante la incertidumbre diagnóstica, se realizó una tamización para enfermedad de Pompe con gota de sangre en papel de filtro, la cual estaba alterada, observándose una relación  $\alpha$  glucosidasa neutra/inhibida alta y porcentaje de inhibición de la AGA alto. Teniendo en cuenta el examen de tamización positivo, se realizó un estudio enzimático en leucocitos con relación neutra/inhibida que también estuvo alterada, lo cual confirmó una alteración de la AGA (tabla 2).

Finalmente, se decidió realizar un estudio en sustrato anatómico (glucógeno), que mostró un nivel anormalmente bajo, con lo cual se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Pompe del adulto. Adicionalmente, se realizó estudio genético que mostró alteración c.-32-12T>G en el estado homocigótico del gen de la AGA intrón 1 (tabla 2). Tras el diagnóstico, se realizó manejo de sustitución enzimática con  $\alpha$ -glucosidasa recombinante humana, con dosis de 20 mg/kg por perfusión por vía intravenosa lenta cada 15 días. Tras el inicio de la terapia enzimática sustitutiva, no solo se observó estabilidad de la enfermedad, sino también mejoría de la debilidad a los 3 meses de seguimiento, mostrando fuerza de 3/5 de manera bilateral en los miembros inferiores. El paciente continúa en seguimiento clínico por reumatología.

**Tabla 2 – Estudios realizados en paciente para confirmar enfermedad de Pompe**

Exámenes enzimáticos para enfermedad de Pompe	
Sangre en papel filtro	Relación AGA neutra/inhibida: 20,8 (valor de referencia: menor de 16) Porcentaje de inhibición de la AGA (%): 89,1 (valor de referencia: menor del 86%)
Estudio enzimático en leucocitos	Relación AGA neutra/inhibida: 18,3 (valor de referencia: menor a 15) Porcentaje de inhibición: 85,0 (valor de referencia: menor del 85%)
Estudio en sustrato anatómico (glucógeno)	Nivel de 0,04 mmol/mg prot/h control: en 0,4-1,4
Estudio de ADN y detección de mutación para enfermedad de Pompe	
Localización citogenética	17q25.2-q25.3
Exón/intrón	Intrón 1
Cambio de nucleótido	c.-32-12T>G
Cigosidad	Homocigota
Base de datos y número	HGMD número: CS941489
AGA: $\alpha$ -glucosidasa ácida; HGMD: Human Gene Mutation Database.	

**Tabla 3 – Resultados de exámenes de tamización en hermanos del paciente**

Examen de tamización en hermanos del paciente		
Sexo	Resultados en papel filtro	Estudio de confirmación
Hermano 1 Femenino	Relación AGA neutra/inhibida: 22,5 Porcentaje de inhibición de la AGA: 85,9	Confirmación en leucocitos: sí Confirmación genética: sí
Hermano 2 Masculino	Relación AGA neutra/inhibida: 34,7 Porcentaje de inhibición de la AGA: 87,9	Confirmación en leucocitos: sí Confirmación genética: sí
Hermano 3 Femenino	Relación AGA neutra/inhibida: 19 Porcentaje de inhibición de la AGA: 84	Confirmación en leucocitos: sí Confirmación genética: sí
Relación AGA neutra/inhibida con valor de referencia menor de 16. Porcentaje de inhibición de la AGA con valor de referencia menor del 86%.		

Teniendo en cuenta el carácter genético de la enfermedad, se realizó tamización en 10 hermanos del paciente, lográndose detectar alteración en la función enzimática en 3 de ellos (tabla 3). También se realizaron un estudio confirmatorio en prueba de leucocitos y un estudio genético que confirmaron la alteración y la mutación de la AGA; sin embargo, en el momento de la realización del examen ninguno manifestó síntomas.

## Discusión

La enfermedad de Pompe es considerada una enfermedad rara, con una incidencia entre 1:14.000 y 1:300.000, dependiendo del área geográfica estudiada, siendo la forma infantil

mayor entre chinos, mientras que la forma adulta de aparición tardía tiene una incidencia más alta en Holanda<sup>7,10</sup>. El diagnóstico es difícil y suele tener un retraso entre los 4-30 años después del inicio de los síntomas<sup>3</sup>. La edad de inicio puede oscilar entre < 1 a 52 años y la edad de diagnóstico puede variar de < 1 a 78 años<sup>9</sup>. En el caso presentado, el paciente estaba diagnosticado con una polimiositis pero no tenía buena respuesta al manejo instaurado, por lo cual se buscaron alternativas diagnósticas, las cuales incluyeron: miopatías congénitas, inflamatorias (diferentes a polimiositis, cuerpos de inclusión, dermatomiositis), endocrinas, distrofias musculares (principalmente la distrofia de Duchene, la distrofia de Becker y la distrofia de cinturas), mitocondriales y miopatías metabólicas (enfermedad de McArdle, deficiencia de carnitina palmitoil-transferasa tipo II, enfermedad de Pompe)<sup>8,11</sup>. Otros diagnósticos diferenciales que se pueden incluir son las enfermedades de motoneurona superior e inferior, que pueden cursar también con atrofia y debilidad muscular<sup>12</sup>. Tras una prueba de tamización positiva en papel filtro con gota de sangre, se pudo enfocar hacia un déficit de AGA.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Pompe del adulto son variadas, siendo la más frecuente la debilidad muscular proximal, debilidad muscular del tronco, intolerancia al ejercicio, dificultad para respirar por debilidad de músculos respiratorios (hasta en un 80%), tos inefectiva, dificultad para la marcha y dificultad para ponerse de pie tras estar en cuclillas (conocido como signo de Gowers). Sin embargo, puede tener manifestaciones en múltiples órganos que incluyen el corazón (cardiopatía hipertrófica, taquicardia supraventricular y síndrome de Wolff-Parkinson-White), el sistema nervioso (neuropatía de fibra pequeña, pérdida de audición), el sistema vascular (aneurismas cerebrales, dolicoectasia basilar), el sistema óseo (osteopenia, osteoporosis, escoliosis) y el gastrointestinal (diarrea crónica, incontinencia fecal)<sup>2,3,6,7,11</sup>. Desde el punto de vista bioquímico, un porcentaje importante de pacientes se puede presentar con elevación de la creatina-fosfoquinasa (CK) y de otras enzimas musculares, lo cual enmascara el diagnóstico y los pacientes pueden ser diagnosticados erróneamente de miopatías inflamatorias por varios años<sup>13</sup>.

El estándar diagnóstico para la enfermedad de Pompe es la demostración de la deficiencia de la actividad enzimática de la AGA<sup>4,7,8,14</sup>. La medición bioquímica se puede realizar en muestra de fibroblastos de piel cultivados, tejido de biopsia muscular o muestras de sangre sobre papel de filtro, linfocitos purificados y leucocitos mixtos<sup>4,7,10,15</sup>. Otras formas de diagnóstico que se pueden establecer es a través de una biopsia muscular con tinción de PAS positiva, teniendo en cuenta que el contenido de glucógeno muscular se eleva hasta 10 veces por encima de lo normal en la enfermedad de Pompe infantil y en menor medida en pacientes de inicio tardío<sup>4,6,7</sup>.

El gen que codifica la AGA se encuentra localizado en el cromosoma 17q25.3 y su mutación se asocia a la enfermedad autosómica recesiva de Pompe<sup>2,6,8,9</sup>. Más de 350 mutaciones de la enfermedad se han descrito<sup>2,9,16</sup>. Entre las mutaciones recurrentes en los casos de inicio infantil se encuentra una delección  $\Delta$ 525T, que se observa en el 9% de los casos en Estados Unidos y en 34% de los casos holandeses, y la mutación de sitio de empalme IVS1 (-13T->G) representa aproximadamente el

50% de los casos de inicio tardío en pacientes caucásicos<sup>7,8</sup>. En nuestro caso, se documentó la mutación intrónica c.-32-12T>G en el estado homocigótico del gen de la AGA, que corresponde con la mutación patogénica más frecuente para enfermedad de Pompe de inicio tardío. Aunque esta mutación se documentó por primera vez hace muchos años (en 1994 por Huie et al.), el mecanismo por el que afecta a la codificación de la AGA no está claro hasta la fecha<sup>17</sup>.

Una vez se diagnostica un paciente con enfermedad de Pompe, es ideal tener un estudio básico de la estructura y la función cardiopulmonar, indicándose en las guías de manejo la realización de una radiografía de tórax, un electrocardiograma y un ecocardiograma en la primera visita. En las formas del adulto se recomienda idealmente la realización de pruebas de función pulmonar con espirometría, volúmenes pulmonares con medición de la presión espiratoria máxima y la presión inspiratoria máxima. También es importante brindar a los pacientes un plan de rehabilitación integral que permita reservar la función motora y fisiológica, prevenir o minimizar las complicaciones secundarias y maximizar los beneficios de la terapia de reemplazo enzimático (TRE)<sup>6,7,11</sup>.

La TRE fue aprobada en 2007 para pacientes con enfermedad de Pompe de inicio temprano y en 2010 para la presentación tardía<sup>8,11</sup>. Dicha terapia ha mostrado beneficios, en especial cuando se inicia tempranamente<sup>2,4,10,18</sup>. La terapia con la enzima recombinante AGA humana (Myozyme<sup>®</sup>) tiene una dosis estándar de 15-20 mg/kg cada 15 días en infusión continua por 4 h<sup>2,11</sup>.

Dado que se trata de una enfermedad de carácter autosómico recesivo, la probabilidad de transmisión de la enfermedad de un padre a un hijo es de aproximadamente el 25%, por lo tanto, se debe realizar un asesoramiento genético<sup>7,8,11</sup>. También se justifica la búsqueda activa de la enfermedad entre hermanos, como en este caso, donde se logró determinar la alteración enzimática en 3 de 10 hermanos; sin embargo, pueden estar asintomáticos o ligeramente sintomáticos debido a la variabilidad clínica intrafamiliar<sup>8,11</sup>. Actualmente, la evidencia es insuficiente para tratar la enfermedad presintomática o las conductas que se deben realizar en los portadores de la mutación<sup>14</sup>.

## Conclusión

La enfermedad de Pompe de inicio tardío es una enfermedad rara, de baja sospecha, que puede pasar desapercibida si no se tiene en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales de las miopatías inflamatorias, ya que puede presentar manifestaciones clínicas similares con debilidad muscular proximal y elevación de enzimas musculares. Su detección temprana es de importancia para iniciar una TRE que permita detener el deterioro clínico y evitar las complicaciones derivadas mejorando la calidad de vida de los pacientes.

## Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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 C Semin Med Genet.* 2012;160C:1-7.
- Fuller DD, ElMallah MK, Smith BK, Corti M, Lawson LA, Falk DJ, et al. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189:241-9.
- 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 [Internet].* 2017;120:163-72.
- 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 [Internet].* 2014;113(1-2):84-91.
- Van der Beek NAME, de Vries JM, Hagemans MLC, Hop WCJ, Kroos MA, Wokke JHJ, 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;7:88.
- Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: A review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008;9:421-31.
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006 May;8:267-88.
- Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. *Rev Neurol.* 2012;54:497-507.
- Hermans MMP, van Leenen D, Kroos MA, Beesley CE, van der Ploeg AT, Sakuraba H, et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat.* 2004;23:47-56.
- Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *J Neurol.* 2013;260:951-9.
- Llerena junior JC, Nascimento OJ, Oliveira ASB, Dourado junior MET, Marrone CD, Siqueira HH, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74:166-76.
- Ariza-Serrano LM, Rodríguez-Quintana JH, Serrano R, Camacho R. Enfermedad de Pompe como diagnóstico diferencial de enfermedad de motoneurona: reporte de casos y revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb.* 2016;32:212-5.
- Pérez-López J, Selva-O'Callaghan A, Grau-Junyent JM, Gallego-Galindo L, Coll MJ, García-Morillo S, et al. Delayed diagnosis of late-onset Pompe disease in patients with myopathies of unknown origin and/or hyperCKemia. *Mol Genet Metab.* 2015;114:580-3.
- Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: A 10-year experience. *Eur J Neurol.* 2017;24, 768-e31.
- Uribe A, Giugliani R. Selective screening for lysosomal storage diseases with dried blood spots collected on filter paper in 4,700 high-risk colombian subjects. *JIMD Rep.* 2013;11:107-16.
- Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, Keulemans JLM, Phipps M, DeRiso M, et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype. *Neurology.* 2007;68:110-5.

17. Dardis A, Zanin I, Zampieri S, Stuani C, Pianta A, Romanello M, et al. Functional characterization of the common c.-32-13T>G mutation of GAA gene: identification of potential therapeutic agents. *Nucleic Acids Res.* 2014;42:1291-302.
18. Gungor D, Kruijshaar ME, Plug I, d'Agostino RB, Hagemans MLC, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: Results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:49.