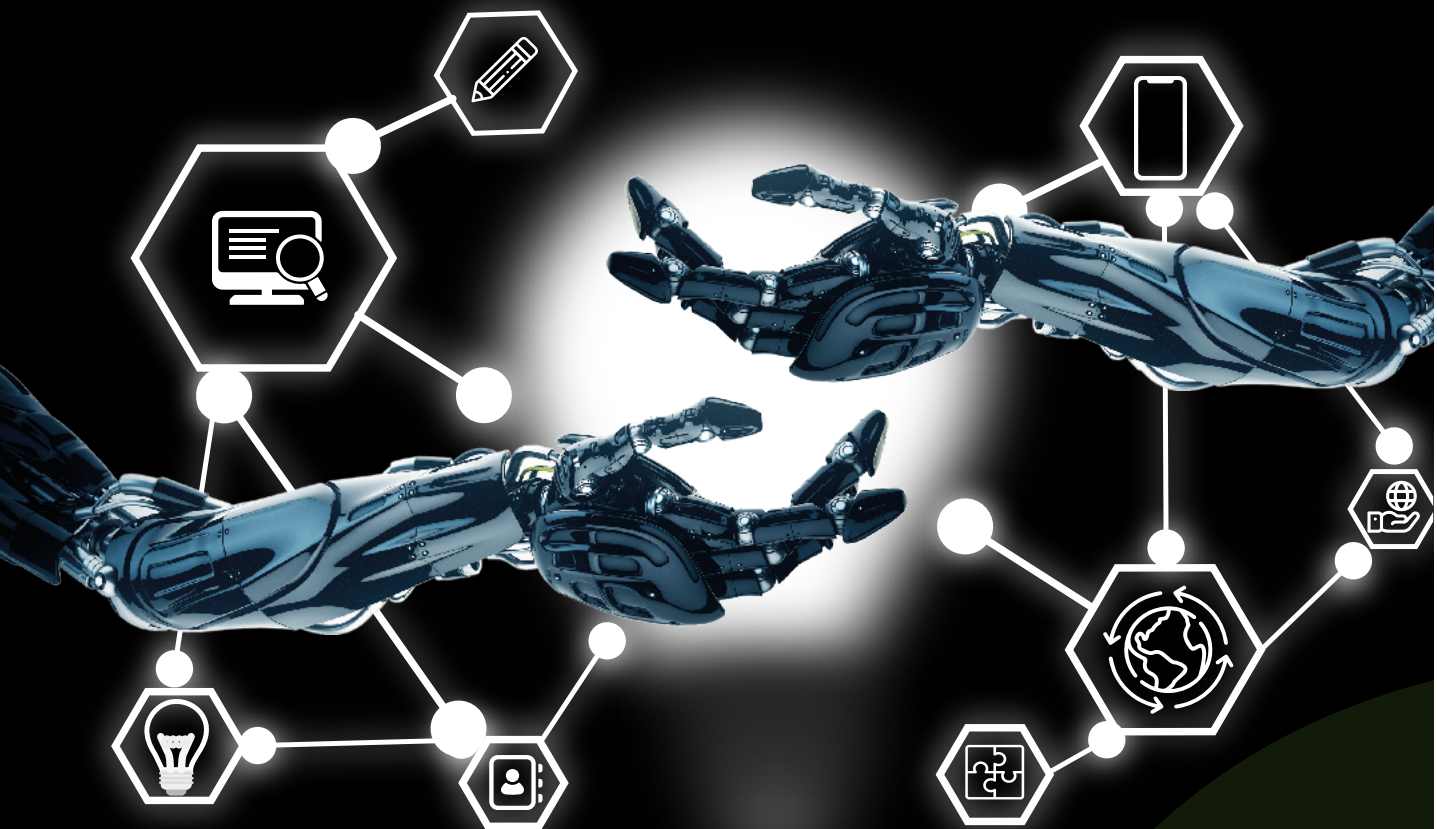


# REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA ENFERMEDAD DE POMPE O GLUCOGENOSIS TIPO II MEDIANTE ANÁLISIS DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

“La principal fuente de innovación es el capital humano”

Gelca Gutiérrez (2020)



Mariana Caballeros Gutiérrez, Edgar López Rivadeneira, Andrés Camilo Bandera Pinto, Anadalay Rueda Araujo, Rosalba Martínez Zubiría

Las series de documentos de trabajo de la Fundación Universitaria del Área Andina se crearon para divulgar procesos académicos e investigativos en curso, pero que no implican un resultado final. Se plantean como una línea rápida de publicación que permite reportar avances de conocimiento generados por la comunidad de la institución.

# REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA ENFERMEDAD DE POMPE O GLUCOGENOSIS TIPO II MEDIANTE ANÁLISIS DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Mariana Caballeros Gutiérrez

Estudiante del programa de Medicina.

Correo:

mcaballero17@estudiantes.areandina.edu.co”

mcaballero17@estudiantes.areandina.edu.co

Edgar López Rivadeneira

Andrés Camilo Bandera Pinto

Anadalay Rueda Araujo

Rosalba Martínez Zubiría

## **Cómo citar este documento:**

Caballeros Gutiérrez M., López Rivadeneira E., Bandera Pinto A.,és C., Rueda Araujo A., Martínez Zubiría R. (2020). Revisión sistemática de la enfermedad de pompe o glucogenosis tipo II mediante análisis de artículos científicos (Documentos de trabajo Areandina, 2020-2. III Encuentro de Investigación Formativa). Bogotá: Fundación Universitaria del Área Andina. DOI: 10.33132/26654644.1690

## Resumen

La enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II, también llamada déficit de maltasa ácida es una enfermedad que afecta principalmente los músculos, corazón, sistema nervioso central (SNC) por déficit de la enzima alfa-1-4.glucosidasa. El objetivo del proyecto es realizar un análisis de la revisión sistemática de la enfermedad de pompe o glucogenosis tipo II mediante análisis de artículos científicos. Se implementa la metodología análisis sistemático retrospectivo de artículos científicos la enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo, incluyendo diagnóstico, tratamiento y reportes de casos clínicos. La finalidad de la revisión se cumplió teniendo en cuenta los objetivos propuestos, basados en la recopilación de información, desarrollados a lo largo de este proyecto investigativo. Por otro lado, se tuvo como expectativa la realización de un análisis objetivo y profundo de la enfermedad, con la finalidad plasmar información veraz y concreta.

**Palabras clave:** alfa -1-4 glucosidasa, enfermedad de Pompe, "TRE".

## Introducción

La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe es una grave enfermedad genética autosómica recesiva, progresiva, este desorden metabólico poco frecuente, es causado por la ausencia o deficiencia de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida en las personas afectadas, que puede ocurrir por igual en ambos sexos; en el gen de la GAA localizado en el brazo largo del cromosoma 17. El origen de esta enfermedad se obtuvo a partir de la descripción realizada por Johannes Pompe, patólogo holandés, en 1932, en una niña fallecida con grave debilidad muscular y miocardiopatía hipertrófica, con depósito de glucógeno en el músculo esquelético, el hígado, el corazón y en los riñones. Clasificada como el primer desorden de almacenamiento lisosomal (Lemus-Barrios, G. A., & Saldarriaga-Rivera, L. M., 2019).

Esta enfermedad tiene un amplio espectro de fenotipos, síntomas, edad de inicio, progresión y afectación de los distintos órganos debido a que las manifestaciones clínicas primordiales del padecimiento son la debilidad y la hipotonía, la enfermedad de Pompe generalmente se considera como una miopatía metabólica o afección neurológica. La frecuencia de esta enfermedad no se conoce con precisión, pero los datos varían de 1:14,000 a 1:300,000 dependiendo del grupo étnico y geográfico (Baya, L. B., Denzlerb, I., Durandc, C., Eiroad, H., Frabasilc, B. M. J., Fainboime, A., ... & Spécolaf, N., 2019).

Su amplia variación fenotípica se puede clasificar en dos tipos, dependiendo de la edad que se presente, se adopta la denominación del American College of Medical Genetics (ACMG), que en las cuales se encuentra la forma "infantil clásica" (EPIC), descrita con más frecuencia, con cardiomegalia grave, hepatomegalia, hipotonía desde el nacimiento y muerte temprana; la forma "infantil no clásica" (EPINC), se manifiesta desde el primer año, con progresión más lenta y miocardiopatía menos grave y la EPT, que se manifiesta en la niñez o en la juventud y en el adulto, entre la segunda y la sexta década de la vida, con miopatía lentamente progresiva, por lo general, sin miocardiopatía (Baya, L. B., Denzlerb, I., Durandc, C., Eiroad, H., Frabasilc, B. M. J., Fainboime, A., ... & Spécolaf, N., 2019).



Por otro lado, se puede afirmar que se presentan limitaciones en el estudio de esta enfermedad, debido a que es una patología poco común en la población, razón por la cual es considerada una enfermedad “rara o huérfana”. Esto ha causado complicaciones en el estudio y entendimiento de la enfermedad, dando aun en la actualidad no exista un tratamiento eficaz para erradicarla. Además, en muchas ocasiones se suele confundir con otras patologías más comunes (Baya, L. B., Denzlerb, I., Durandc, C., Eiroad, H., Frabasilc, B. M. J., Fainboime, A., ... & Spécolaf, N., 2019).

Este trabajo de revisión permite realizar una profundización sobre la enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II, donde ocurre un mal funcionamiento del gen encargado de dar la orden para realizar la síntesis de la enzima alfa-(1,4)-glucosidasa, ocasionando, descontrol en el almacenamiento del glucógeno en el lisosoma. Como estudiante de medicina permite conocer la variabilidad genética cuando se presenta alteraciones, como es el caso el gen de la GAA localizado en el brazo largo del cromosoma causando un desorden de almacenamiento lisosomal, que sirven como herramienta metodológica que permite adquirir, comprender, aclarar y aplicar toda la información obtenida de las fuentes bibliográficas ayudando a mejorar las competencias del saber argumentativas, propositivas e interpretativas.

## Metodología

Partiendo de la base de datos disponibles en la Fundación Universitaria del Área Andina, se ha realizado una revisión sistemática de documentos, se consultó en diferentes artículos científicos, libros digitales y plataformas académicas sobre la enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II, eligiendo así entre un amplio contenido 25 artículos con información de mayor relevancia, precisa y veraz correlacionada al objetivo propuesto en el proyecto. Además, se realizó un resumen de cada artículo consultado, en este orden de ideas, se centró en temas específicos que fueron conceptos, causas, diagnósticos, y tratamientos de la enfermedad, basándose principalmente en casos clínicos de esta patología.

Posterior a esto, mediante el análisis bibliográfico se llevaron a cabo comparaciones de las dos variantes de la enfermedad, estableciendo los síntomas y complicaciones como diferenciadores claves. Estas diferencias permitieron determinar cuál de los dos tipos de la “EP” (Enfermedad de Pompe) era más mortal. Por otro lado, se observaron casos clínicos de pacientes que padecieron esta enfermedad, cada uno convergiendo en un único tratamiento llamado “TRE” (Tratamiento de reemplazo enzimático).

Lo expuesto anteriormente, refleja que el tipo de metodología empleada fue de estudios no experimentales, dado que solo se observaron las características generales y específicas de la enfermedad de Pompe basándose netamente en el recurso bibliográfico, sin intervenciones en el desarrollo o experimentación de esta.

## Resultados

**Enfermedad de Pompe infantil:** La más severa de las variantes. El neonato nace completamente sano, para posteriormente comenzar a presentar los síntomas y signos aproximadamente al mes y medio de edad, siendo determinante para acabar la vida del nacido antes de los dos años por problemas cardiorrespiratorios. La variante infantil a su vez se subdivide en dos formas:

**Clásica:** Presenta depósitos de glucógeno en el miocardio, músculos esqueléticos y liso, hígado, epitelio del túbulo renal y sistema nervioso central, por lo que está fuertemente marcada por cardiomegalia, hipotonía, flacidez, macroglosia y debilidad progresiva. Además, en el avance de la enfermedad se puede observar a simple vista como el paciente no logra rodar sentarse e incluso ponerse de pie, debido a la hipotonía y debilidad muscular.

**No clásica o muscular:** El paciente sufre de hipotonía, flacidez, debilidad progresiva, problemas respiratorios, dificultad para alimentarse y rara vez presenta macroglosia y hepatomegalia. Pese que la no clásica presenta menos sintomatologías que la variante clásica, las dos le brindan una expectativa de vida al paciente inferior de los dos años (Díaz, C. J. A., Molano, A. C. S., & Barrera, L. A., 2014).

**Caso clínico número 1:** Primer hijo de padres no consanguíneos, nacido de término. A los cinco días presentó cianosis peribucal, palidez, hipotonía y bradicardia, por lo que ingresó a cuidados intensivos neonatales. A sus 45 días de vida, presentaba macroglosia, hipotonía muscular generalizada y arreflexia. A los dos meses y medio mostraba debilidad de miembros, la cual alcanzó al tronco un mes más tarde. Con cuatro meses, presentaba hepatomegalia y retraso madurativo, sin lograr el sostén cefálico. Diagnóstico: Se midió el cociente alfa glucosidasa neutra/ácida y la actividad enzimática en linfocitos, para finalmente confirmar el diagnóstico de forma infantil de la enfermedad de Pompe por biología molecular. Tratamiento: A los cinco meses de edad ingresó en un programa de tratamiento compasivo con alfa glucosidasa ácida humana recombinante (Myozyme®, Genzyme Corp.), administrada en infusión endovenosa (20 mg/kg/dosis) cada 14 días. Desde los cinco años de vida se duplicó la dosis (20 mg/kg/dosis cada 7 días) (Amartino, H. M., & Cavagnari, B. M., 2012).

Los resultados obtenidos a lo largo de siete años de seguimiento fueron los siguientes: Aspecto cardiovascular: La hepatomegalia desapareció a los dos meses de tratamiento. Mejoraron todos los parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos, con una disminución de la hipertrofia del septum interventricular y del índice de masa del ventrículo izquierdo. Aspecto respiratorio: Disfunción lentamente evolutiva de su mecánica ventilatoria. Aspecto nutricional: Presenta progreso de peso adecuado, manteniéndose entre los percentiles 50 y 75 para su edad. Aspecto neurológico y madurativo: En el primer año logró pautas madurativas como rolar, adquirir el sostén cefálico (6,3 meses) y sentarse sin apoyo (9,5 meses). A los dos años comenzó a aumentar la debilidad generalizada, primordialmente a nivel axial y proximal de miembros (cintura pelviana, tronco y cuello). A los dos años y medio perdió la sedestación independiente. Desde los cinco años se duplicó la frecuencia sin obtener hasta el momento mejoras significativas. Actualmente está en cama, sin posibilidad de vencer la gravedad con el cuello ni con los miembros (Amartino, H. M., & Cavagnari, B. M., 2012).

**Enfermedad de Pompe tardía:** Se divide en: Juvenil; posee cierta similitud con la variante infantil no clásica, ya que se tiene comprometidas las partes del músculo esquelético sin cardiomegalia. Se caracteriza por ser de progresión más lenta en comparación con la variante infantil clásica. Suele presentar las algunas personas lordosis, la cual puede llegar a necesitar intervenciones quirúrgicas. Entre más tarde se presentan los síntomas, el paciente tendrá una mayor probabilidad de que la enfermedad sea más lenta y no presente afectaciones cardíacas. La muerte se suele producir por falla respiratoria en la tercera década de la persona.

**Adulta:** La sintomatología tiende aparecer en la segunda y sexta década de la vida, presentando una progresiva debilidad muscular que es mucho mayor es las extremidades inferiores cardiomegalia leve o nula, debilidad del diafragma, dolor de cabeza, ortopnea y disnea (Díaz, C. J. A., Molano, A. C. S., & Barrera, L. A., 2014).

**Caso clínico número 2:** Usuario de sexo femenino con nueve años de edad, proveniente del Estado de México. Padres sanos, sin consanguinidad o endogamia, con desarrollo psicomotor adecuado para la edad. Entre los antecedentes patológicos del usuario se presentó reiteradamente infecciones de vías aéreas, diagnosticadas como asma a los tres años. Frecuentó con cuatro episodios graves de neumonía. Al ingresar mostró ortopnea de cuatro años de desarrollo, que aumentó durante el último año. Además, presentó disnea y tos de cuatro años de evolución.



**Diagnóstico:** En la realización de la biopsia muscular en los cuádriceps, se encontraron almacenamientos abundantes de glucógeno en el citoplasma. Por lo que se determinó que se trata de glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe, confirmándose con los resultados de la actividad enzimática. Tratamiento: El 20 de febrero del 2012 se inició con la terapia de reemplazo enzimático, suministrando una infusión de  $\alpha$ -glucosidasa ácida (20 mg/kg/ cada dos semanas) (Cerón-Rodríguez, M., Zamora, A., Erdmenger, J., Ureña, R., & Consuelo Sánchez, A., 2014).

Los resultados obtenidos sobre el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático en el primer año de tratamiento fueron los siguientes: Después de la primera infusión enzimática, una semana más tarde se registró progreso del carácter ventilatorio. Por otro lado, la deglución mejoró, pasando a dieta blanda la cual fue parcialmente tolerada. Al final del primer mes, se observó mejoría en la fuerza muscular, sin embargo el esfuerzo respiratorio aún era deficiente para retirar la ventilación asistida. A las seis semanas, se cambió la ventilación a modalidad BiPAP y a los dos meses, se apreció una gran mejoría en cuanto al sostén de tronco, sedestación y movilidad en extremidades inferiores, en el tercer mes de TRE se logró retirar el BiPAP intermitente con oxígeno en puntas nasales. En este punto, la paciente continuará con manejo ambulatorio, tratamiento de hipertensión pulmonar con anticongestivo y vasodilatador pulmonar, así como manejo ventilatorio con BiPAP intermitente.

La paciente alcanzó un equilibrio de cuello y tronco, así como apoyo de manos. Pasó de tener una posición acostada a una posición sentada, aun así con un poco de dificultad, desplazándose distancias cortas e iniciando su alimentación de manera independiente. En el quinto mes la movilidad mejoró, pudiendo gatear y con arrastrarse, también mostró una mejora en el tono muscular de sus piernas, el ecocardiograma registró franca mejoría en grosor de tabique y pared ventricular. Al finalizar el semestre de TRE, se observó una notable mejoría en la postura de la espalda, mejor esfuerzo respiratorio y ausencia de fatiga.

Ante la evidente mejoría de la hipertensión pulmonar se tomó la decisión de suspender el tratamiento con sildenafil y furosemida, vigilando constantemente cualquier dato de recaída. Al concluir los primeros seis meses con TRE, la paciente empezó a mostrar datos clínicos de pubertad precoz, por lo que se evaluó el perfil y se encontró normal.

Al finalizar el primer año de terapia de reemplazo enzimático se realizó ecocardiograma que arrojó una disminución del grosor del tabique interventricular 8 mm, ventrículo derecho de 35 mmHg y función sistólica del mismo ventrículo derecho conservada, con fracción de eyección del 74% y fracción de acortamiento del 42%. Tiempo después la paciente se encontraba en rehabilitación y la mejoría en la función motora era evidente. La paciente recuperó 13 kg y 12 cm en 18 meses de TRE. En general, la calidad de vida de la paciente mejoró considerablemente. (Cerón-Rodríguez, M., Zamora, A., Erdmenger, J., Ureña, R., & Consuelo Sánchez, A., 2014)

## Discusión

La enfermedad de Pompe de inicio temprano (EP infantil) y la enfermedad de Pompe de inicio tardío (EP jóvenes y adultos) se diferencian en que la EP de inicio temprano se da antes de los 12 meses de vida y la EP de inicio tardío, se presenta desde el primer año de vida en adelante. En la EP de inicio temprano los síntomas más comunes son debilidad e hipotonía, mientras que la EP de inicio tardío los síntomas más comunes son fallas respiratorias y cardiomegalia leve.

El primer caso clínico de EP de inicio temprano, estudiado por el Amartino, Hernán M., & Cavagnari, Brian M. (2012), en él se cual estudia un niño que pudo alcanzar los siete años de vida padeciendo esta enfermedad, estableciendo como tratamiento la terapia de reemplazo enzimática (TRE) que trajo mejoras tales como: disminución de cardiomegalia, mejoramiento en la función ventricular y anomalías de conducción. Sin embargo, estos esfuerzos fueron en vano para detener la progresión de la debilidad muscular.

Por otro lado, en el segundo caso clínico encontramos a un paciente de nueve años con la EP de inicio tardío, planteado por Cerón-Rodríguez, M., Zamora, A., Erdmenger, J., Ureña, R., & Consuelo Sánchez, A. (2014), la niña presentaba hipertrofia biventricular, neumopatía crónica, neumonía, y tórax con infiltrado micronodular derecho de predominio basal y fue un proceso más extenso de aproximadamente un año, mediante el proceso del TRE se fue notando que su debilidad muscular había mejorado, que los problemas respiratorio fueron disminuyendo, que el ventrículo derecho ya había reducido su tamaño.

En los casos se puede notar que a pesar de que son un tipo diferente de la enfermedad, tiene similitudes en los síntomas y el mismo tratamiento (TRE) el tiempo de

recuperación es diferente para cada tipo de enfermedad y aunque ambas son mortales, en la EP de inicio temprano se puede evitar a que llegue a ser mortal, si se aplica el tratamiento de manera precoz, pero la EP inicio tardío el pronóstico está relacionado con alta mortalidad, se puede comprobar con el caso #1 en el cual el paciente a pesar de presentar mejoría, fallece.

## Conclusión

La enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II es una enfermedad cuyo campo en la medicina es muy importante, teniendo en cuenta que su estudio es una clave fundamental para mejorar y buscar una mayor efectividad en el tratamiento de las enfermedades. Cabe resaltar que muchos tratamientos tienen efectos secundarios, como es el caso del tratamiento enzimático sustitutivo que es usado mayormente en la enfermedad de Pompe de inicio temprano. Además, debido a los pocos casos documentados y al descubrimiento relativamente reciente de la TRE (Terapia de reemplazo enzimático), su espectro de acción aún no es completamente conocido. Como se demuestra en el segundo caso clínico planteado, parece posible lograr la remodelación cardíaca con mejoría en la función ventricular, aun en pacientes con EP de inicio tardío.

La realización de este proyecto promueve principalmente la obtención de conocimientos, donde se logra tener un aprendizaje fructífero por los diferentes artículos investigados, obteniendo como resultado una nueva perspectiva sobre este tipo de enfermedades conocidas como huérfanas o raras. Cumpliendo de esta manera con los objetivos propuestos los cuales se basan en el análisis e interpretación de la información, desarrollados a lo largo de este proyecto investigativo.

## Referencias

Amartino, H. M., & Cavagnari, B. M. (2012). Terapia de reemplazo enzimático en la forma infantil de la enfermedad de Pompe: experiencia de un caso con 7 años de seguimiento en Argentina. Archivos argentinos de pediatría, 110(4), 323-327.

Baya, L. B., Denzlerb, I., Durandc, C., Eiroad, H., Frabasilc, B. M. J., Fainboime, A., ... & Spécolaf, N. (2019). Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr, 117(4), 271-278.

Cerón-Rodríguez, M., Zamora, A., Erdmenger, J., Ureña, R., & Consuelo Sánchez, A. (2014). Primer caso en México de un paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío: remisión de cardiomiopatía con terapia de reemplazo enzimático. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 71(1), 42-46.

Díaz, C. J. A., Molano, A. C. S., & Barrera, L. A. (2014). Glucogenosis tipo II. Enfermedad de Pompe. Errores innatos en el metabolismo: Un abordaje integral del diagnóstico al tratamiento.

Lemus-Barríos, G. A., & Saldarriaga-Rivera, L. M. (2019). Enfermedad de Pompe del adulto: reporte de un caso como diagnóstico diferencial de una miopatía inflamatoria. *Revista Colombiana de Reumatología*, 26(1), 58-62.

