

MALALTIA DE POMPE O GLUCOGENOSI TIPUS II

QUÈ ÉS LA MALALTIA DE POMPE?

La malaltia de Pompe o glucogenosi tipus II és un trastorn metabòlic causat per una **acumulació de glucogen en múltiples teixits**, principalment el múscul, que provoca insuficiència cardíaca, motora i respiratòria progressives. És deguda a la **deficiència de l'enzim lisosomal α -glucosidasa àcida o maltasa àcida**. Va ser descrita pel patòleg holandès J. C. Pompe el 1932 en una nena de 7 mesos amb greu debilitat muscular, la autòpsia de la qual va mostrar una massiva acumulació de glucogen en teixits corporals.

l'organisme li calgui, és a dir, quan necessiti l'energia que proporcionarà la degradació de la glucosa.

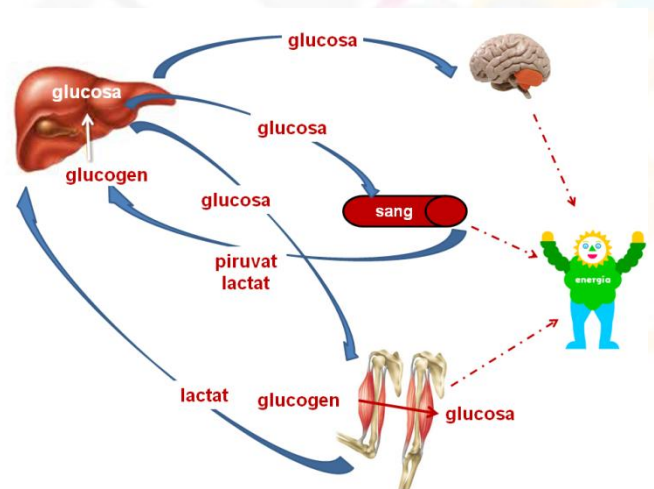
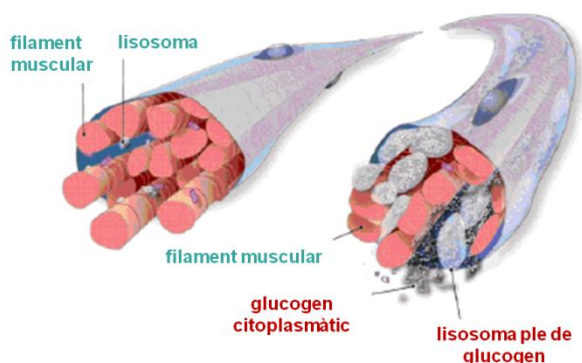
Es troba abundantment emmagatzemat en el **fetge** i, en menor quantitat, en el **múscul esquelètic** i altres teixits.

El **glucogen emmagatzemat en el múscul**, un cop convertit en glucosa, s'utilitza per proporcionar a les pròpies fibres musculars l'energia que necessiten per contraure.

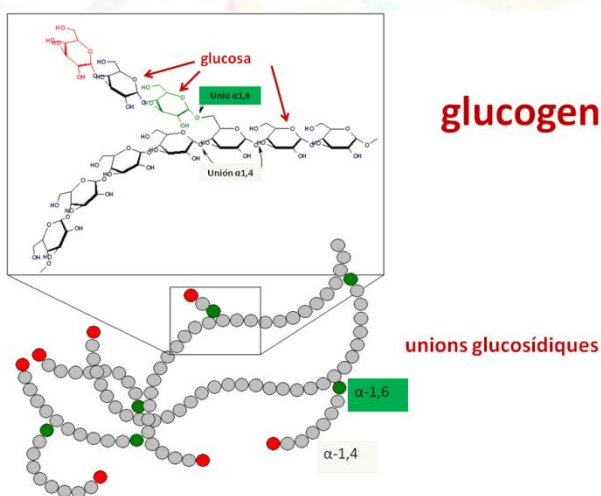
Pel contrari, el **glucogen hepàtic** es converteix en glucosa mitjançant la glicogenòlisi, i aquesta s'allibera a la sang per mantenir la glucèmia, sent utilitzada per tots els teixits.

Cèl·lula muscular normal

Cèl·lula muscular afectada



QUÈ ÉS EL GLUCOGEN?



És un polímer format per **cadena de glucosa molt ramificada**. La seva missió és alliberar glucosa quan a

QUÈ ÉS LA α -GLUCOSIDASA ÀCIDA?

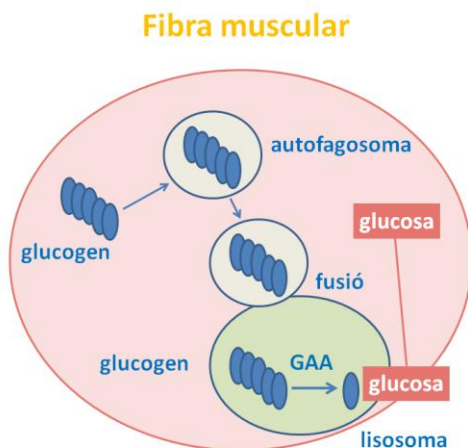
La α -glucosidasa àcida, (anomenada també α -1,4-glucosidasa o maltasa àcida) és un **enzim que hidrolitza (trenca) el glucogen produint glucosa dins del lisosoma cel·lular**, és a dir, en medi àcid (d'aquí el seu nom).

QUÈ ÉS EL LISOSOMA CEL·LULAR?

És un òrganul o compartiment cel·lular que conté enzims capaços d'hidrolitzar (lisar, degradar o trencar) grans molècules, com el glucogen, en un medi àcid. Aquests enzims, com la α -glucosidasa àcida, se'n diuen **hidrolases àcides**.

COM PENETRA EL GLUCOGEN DINS DEL LISOSOMA CEL·LULAR?

El glucogen és una gran molècula, un polímer format per un gran nombre de molècules de glucosa (de 20.000 a 30.000), per la qual cosa no passa fàcilment a través de les membranes cel·lulars. Penetra al lisosoma almenys en part per autofàgia, encara que es desconeix exactament el procés exacte.



QUÈ ÉS L'AUTOFÀGIA?

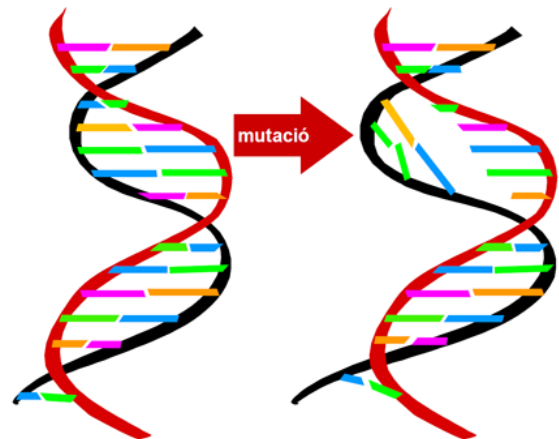
És una ruta catabòlica intracel·lular que lliura als lisosomes proteïnes envellides i orgànuls danyats per a la seva degradació i reciclatge. La seva funció és proporcionar energia i aminoàcids per mantenir la funció cel·lular en condicions d'inanició. A més realitza una funció de neteja, alliberant la cèl·lula de proteïnes mal plegades, agregats proteics i orgànuls desgastats, que podrien interferir en els processos metabòlics, proporcionant una mena de reciclatge, la renovació fisiològica de la cèl·lula. És un procés indispensable, en el qual intervenen moltes proteïnes recentment conegudes i seva la supressió és letal per a la cèl·lula.

QUÈ ÉS L'AUTOFÀGIA?

És una **ruta catabòlica intracel·lular que lliura als lisosomes proteïnes envellides i orgànuls danyats per a la seva degradació i reciclatge**. La seva funció és proporcionar energia i aminoàcids per mantenir la funció cel·lular en condicions d'inanició. A més realitza una funció de neteja, alliberant la cèl·lula de proteïnes mal plegades, agregats proteics i orgànuls desgastats, que podrien interferir en els processos metabòlics, proporcionant una mena de reciclatge, la **renovació fisiològica de la cèl·lula**. És un procés indispensable, en el qual intervenen moltes proteïnes recentment conegudes i seva la supressió és letal per a la cèl·lula.

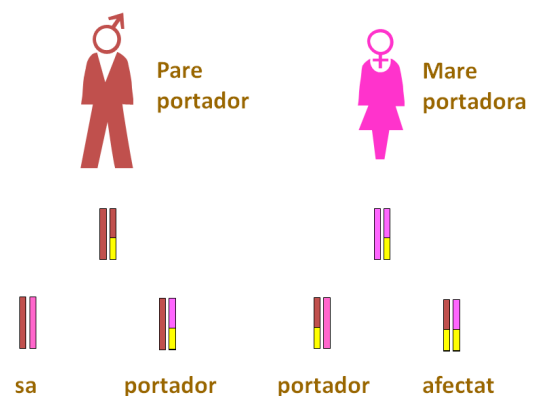
PER QUÈ ES PRODUEIX LA MALALTIA DE POMPE?

L'enzim α -glucosidasa àcida està determinada genèticament (codificada). La seva deficiència es produeix per mutacions (canvis estables i hereditaris) en el gen GAA que codifica per aquesta proteïna enzimàtica.



La malaltia de Pompe s'hereta de forma **autosòmica recessiva**, és a dir, els pares són portadors de mutacions en el **gen GAA**, encara que no pateixen els efectes de la deficiència de α -glucosidasa àcida. Si ambdós pares transmeten una mutació en aquest gen al fill, aquest patirà una malaltia de Pompe.

Herència autosòmica recessiva

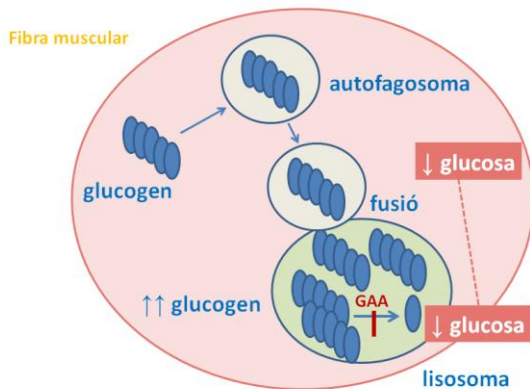


QUÈ PASSA EN LA DEFICIÈNCIA DE α -GLUCOSIDASA ÀCIDA?

El glucogen que arriba al lisosoma procedent del citoplasma cel·lular, no pot ser hidrolitzat a glucosa correctament a causa de la deficiència de α -glucosidasa àcida, de manera que s'acumula en el lisosoma i causa el trencament d'aquest.

Es desconeix el procés exacte pel qual s'afecta la funció muscular, però en l'estadi inicial s'acumulen petites vacuoles en les fibres musculars. Els lisosomes s'engrandeixen i fusionen interferint en l'estructura de la fibra muscular (cèl·lula muscular) i a més, s'acumula material de rebuig envoltat de membranes (**autofagosomes**), i mitocòndries aberrants, per la qual cosa es creu que l'**autofàgia també està alterada en aquesta malaltia**.

Malaltia de Pompe



Si la deficiència enzimàtica és total, l'acumulació es produeix ja prenatalment i les fibres musculars es lesionen per l'acumulació massiva de glucogen, mentre que si la deficiència enzimàtica és parcial o no tan greu, la malaltia es manifesta més tardanament i de forma menys severa, la qual cosa determina l'heterogeneïtat clínica de la malaltia.

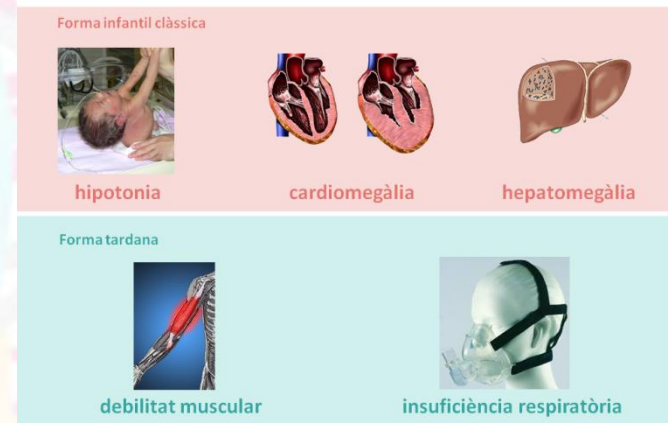
COM ES MANIFESTA CLÍNICAMENT LA MALALTIA DE POMPE?

És una malaltia neuromuscular que es presenta amb un espectre variable d'edat d'inici, implicació orgànica i grau de miopatia (afectació muscular). Es classifica bàsicament en les formes infantil i d'inici tardà. La gravetat varia en funció de l'edat d'inici, del ritme de progressió de l'afectació orgànica i de l'afectació muscular.

La **forma infantil** es presenta abans del primer any de vida, edat mitjana al voltant dels 2 mesos. Dins d'aquesta forma es distingeixen els pacients amb la forma infantil clàssica, més greu, que es caracteritza per cardiomegàlia (augment de la mida del cor), debilitat muscular generalitzada, hipotonia, hepatomegàlia (augment de la mida del fetge) i aturada respiratòria abans de l'any de vida. Alguns pacients mostren **formes atípiques o musculars**, més lleus, en què només està afectat el múscul esquelètic.

La **forma tardana** es presenta després del primer any de vida, i es distingeixen les formes **infantils, juvenils i de l'adult**, segons l'edat d'aparició, i la gravetat, molt relacionades amb l'activitat enzimàtica residual de α -glucosidasa àcida (<1% en la forma infantil, fins al 10% a la juvenil i <40%, però més del 10% en la forma de l'adult). Es caracteritza per l'afectació de la **musculatura esquelètica**, que causa **debilitat muscular progressiva i insuficiència respiratòria**. La debilitat va precedida de miàlgies (dolor muscular) i rampes musculars. En nens hi ha retard en el desenvolupament motor. En adults hi ha una debilitat muscular proximal, més gran en els músculs de la cintura pèlvica, amb dificultat per pujar escales, córrer o aixecar-se de la cadira. Existeix a vegades dificultat per mastegar i empassar.

Manifestacions clíniques de la M. Pompe



Les complicacions respiratòries solen tenir greus repercussions clíniques. La fallada respiratòria és la causa principal de morbiditat i mortalitat. La progressió dels símptomes musculars i respiratoris fa que alguns pacients necessiten cadira de rodes i ventilació assistida.

COM ES DIAGNOSTICA LA MALALTIA DE POMPE?

És de vital importància un **diagnòstic precoç**, ja que des de 2006 hi ha un tractament que pot canviar el curs clínic de la malaltia. El cribratge neonatal es realitza només en alguns països (Taiwan, Àustria i alguns estats dels EUA), per la qual cosa, en general, és bàsica la sospita clínica, més difícil en les formes tardanes atesa l'heterogeneïtat clínica. Algunes empreses farmacèutiques ofereixen als especialistes, actualment, l'estudi genètic de forma gratuïta en cas de pacients amb sospita clínica fundada.

L'**avaluació clínica** ha d'incloure una valoració de la força muscular i de la marxa, així com l'espirometria, l'examen electrofisiològic (electromiograma) i les proves d'imatge.

Les **alteracions bioquímiques bàsiques** consisteixen en elevació de la creatina quinasa, aminotransferasas i lactat deshidrogenasa, indicadors sensibles però poc específics. L'elevació del tetrasacàrid de glucosa en orina, unida a la clínica, dona suport al diagnòstic de malaltia de Pompe, encara que es pot trobar elevat en altres glucogenosis.

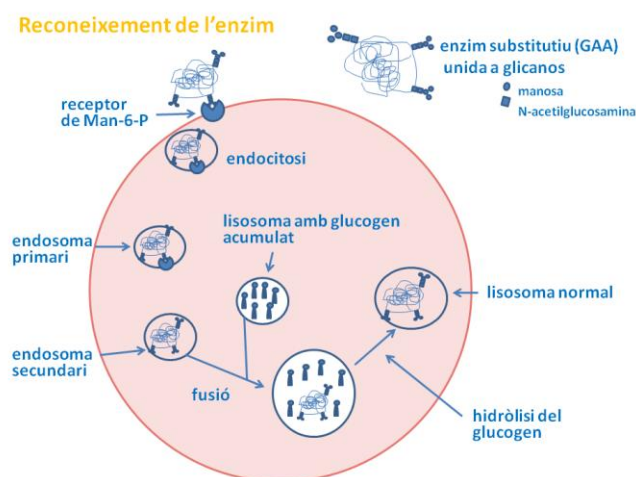
La **biòpsia muscular** mostra una miopatia vacuolar amb dipòsit de glucogen.

L'anàlisi de l'**activitat α -glucosidasa àcida** en limfòcits és imprescindible per a la confirmació del defecte, així com l'**estudi genètic** de les mutacions en el **gen GAA**, que permet el consell genètic i el diagnòstic prenatal, si es requereix.

Diagnòstic de la malaltia de Pompe



COM ES MANIFESTA CLÍNICAMENT LA MALALTIA DE POMPE?



Des de l'any 2006, en què l'Agència Europea del medicament va aprovar el **tractament de substitució enzimàtica**, la malaltia de Pompe d'inici tardà ha canviat el seu curs clínic. Es realitza amb perfusions de **alglucosidasa α** , la forma recombinant de α -glucosidasa àcida humana. Aquest tractament pot aturar o reduir l'avanç de la malaltia. Fins i tot en nens amb el fenotip

clàssic d'evolució més ràpida ha resultat eficaç, reduint la miocardiopatia hipertròfica. En adults s'han publicat diversos estudis, observant benefici de les funcions motora i respiratòria i de la força muscular. El benefici és més gran quan la teràpia de substitució enzimàtica s'instaura en fase precoç i en pacients on la situació clínica basal està millor conservada.

La **teràpia gènica** s'està investigant en models animals de ratolí. També l'administració de xaperones juntament amb la teràpia de substitució enzimàtica. Totes elles poden ser opcions terapèutiques futures.

Els **tractaments de suport** són importants, com ara potenciar la funció muscular amb fisioteràpia i evitar o minimitzar el deteriorament musculoesquelètic amb ajudes i correccions, i fins i tot mesures ortèsiques o quirúrgiques si són necessàries.

Tractaments de suport en la malaltia de Pompe



S'ha optimitzar la **nutrició del pacient** amb un contingut elevat de proteïnes (25-30% del total de calories) i reduir la ingesta d'hidrats de carboni, afegint suplementes de vitamines i minerals. Per tractar la disfàgia (veure mesures per a la disfàgia) s'han de realitzar exercicis i utilitzar espessidors per millorar la deglució.

La **malaltia de Pompe és un trastorn neuromuscular** que pot ser greu si no es diagnostica. El diagnòstic i tractament precoç ha canviat el curs de la malaltia en molts pacients especialment d'inici tardà i aquest, juntament amb les teràpies de suport, poden millorar la qualitat de vida dels pacients.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.