

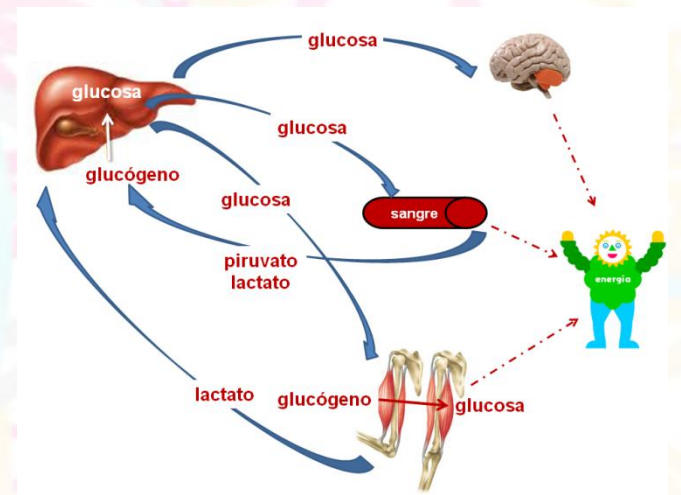
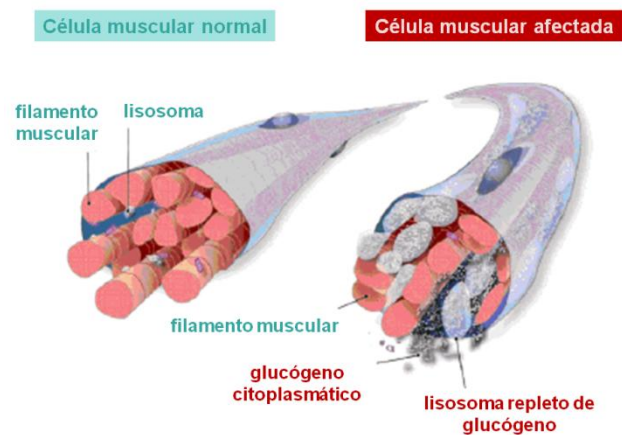
# ENFERMEDAD DE POMPE O GLUCOGENOSIS TIPO II

## ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE POMPE?

La enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II es un trastorno metabólico causado por una **acumulación de glucógeno en múltiples tejidos**, principalmente el **músculo**, provocando insuficiencia cardíaca, motora y respiratoria progresivas. Es debida a la **deficiencia de la enzima lisosomal  $\alpha$ -glucosidasa ácida o maltasa ácida**. Fue descrita por el patólogo holandés J. C. Pompe en 1932 en una niña de 7 meses con grave debilidad muscular, cuya autopsia mostró una masiva acumulación de glucógeno en tejidos corporales.

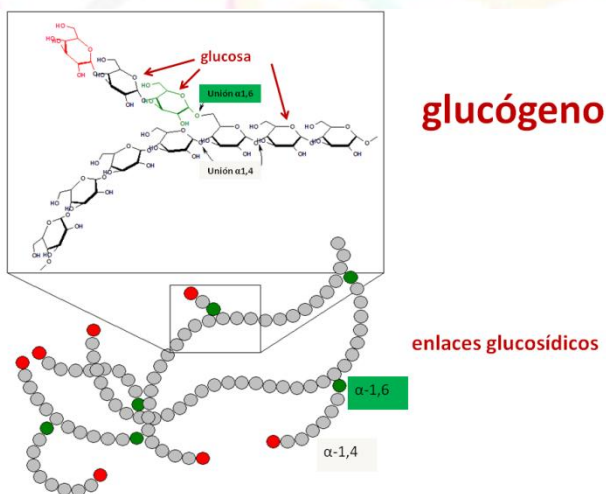
**organismo la requiera**, es decir, cuando necesite la energía que proporcionará la degradación de glucosa.

Se halla abundantemente almacenado en el **hígado** y, en menor cantidad, en el **músculo esquelético** y otros tejidos.



El glucógeno almacenado en el músculo, una vez convertido en glucosa, se utiliza para proporcionar a las propias fibras musculares la energía que necesitan para contraerse. Por el contrario, el **glucógeno hepático** se convierte en glucosa mediante la glucogenólisis, y ésta se libera a la sangre para mantener la glucemia, siendo utilizada por todos los tejidos.

## ¿QUÉ ES EL GLUCÓGENO?



Es un **polímero formado por cadenas de glucosa muy ramificadas**. Su misión es liberar glucosa cuando el

## ¿QUÉ ES LA $\alpha$ -GLUCOSIDASA ÁCIDA?

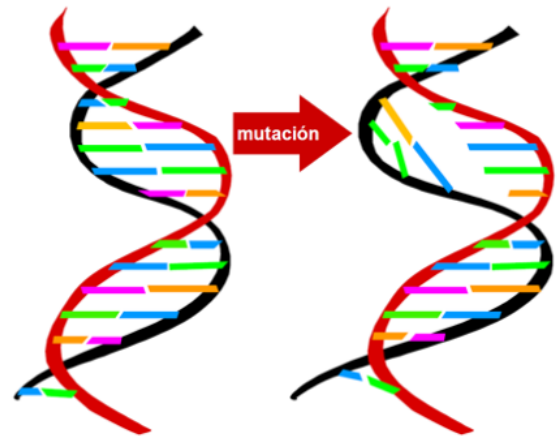
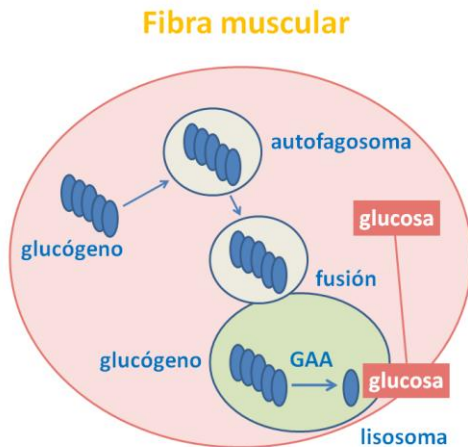
La  **$\alpha$ -glucosidasa ácida**, (llamada también  $\alpha$ -1,4-glucosidasa o maltasa ácida) es una **enzima que hidroliza (rompe) el glucógeno produciendo glucosa dentro del lisosoma celular**, es decir, en medio ácido (de ahí su nombre).

## ¿QUÉ ES EL LISOSOMA CELULAR?

Es una organela o compartimento celular que contiene enzimas capaces de hidrolizar (lisar, degradar o romper) grandes moléculas, como el glucógeno, en un medio ácido. Estas enzimas, entre ellas la  $\alpha$ -glucosidasa ácida, se llaman **hidrolasas ácidas**.

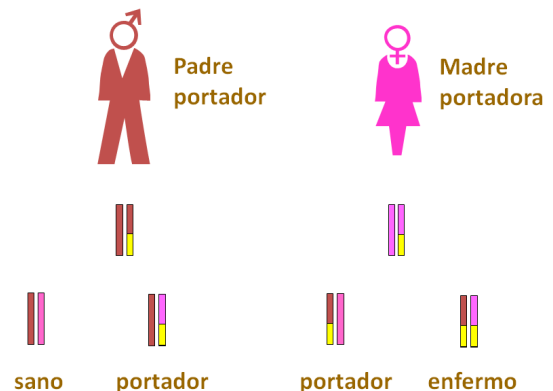
## ¿CÓMO PENETRA EL GLUCÓGENO DENTRO DEL LISOSOMA CELULAR?

El glucógeno es una gran molécula, un polímero formado por un gran número de moléculas de glucosa (de 20.000 a 30.000), por lo que no pasa fácilmente a través de las membranas celulares. Penetra al lisosoma al menos en parte por autofagia, aunque se desconoce exactamente el proceso exacto.



La enfermedad de Pompe se hereda de forma **autosómica recesiva**, es decir, los padres son portadores de mutaciones en el gen GAA, aunque no sufren los efectos de la deficiencia de  $\alpha$ -glucosidasa ácida. Si ambos padres transmiten una mutación en dicho gen al hijo, éste sufrirá una enfermedad de Pompe.

### Herencia autosómica recesiva



## ¿QUÉ ES LA AUTOFAGIA?

Es una **ruta catabólica intracelular que entrega a los lisosomas proteínas envejecidas y organelas dañadas para su degradación y reciclaje**. Su función es proporcionar energía y aminoácidos para mantener la función celular en condiciones de inanición. Además realiza una función de limpieza, liberando a la célula de proteínas mal plegadas, agregados proteicos y organelas desgastadas, que podrían interferir en los procesos metabólicos, proporcionando una especie de reciclaje, la **renovación fisiológica de la célula**. Es un proceso indispensable, en el que intervienen muchas proteínas recientemente conocidas y cuya supresión es letal para la célula.

## ¿POR QUÉ SE PRODUCE LA ENFERMEDAD DE POMPE?

La enzima  $\alpha$ -glucosidasa ácida está determinada genéticamente (codificada). Su deficiencia se produce por mutaciones (cambios estables y hereditarios) en el **gen GAA** que codifica para esta proteína enzimática.

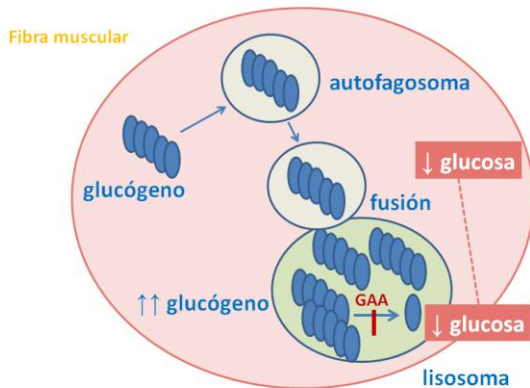
## ¿QUÉ OCURRE EN LA DEFICIENCIA DE $\alpha$ -LUCOSIDASA ÁCIDA?

El glucógeno que llega al lisosoma procedente del citoplasma celular, no puede ser hidrolizado a glucosa correctamente debido a la deficiencia de  $\alpha$ -glucosidasa ácida, por lo que se acumula en el lisosoma y causa la rotura del mismo.

Se desconoce el proceso exacto por el que se afecta la función muscular, pero en el estadio inicial se acumulan pequeñas vacuolas en las fibras musculares. Los lisosomas se agrandan y fusionan interfiriendo en la estructura de la fibra muscular (célula muscular) y además, se acumula material de desecho rodeado de membranas (**autofagosomas**), y mitocondrias aberrantes, por lo que se cree que **la autofagia también está alterada en esta enfermedad**.



## Enfermedad de Pompe



Si la deficiencia enzimática es total, la acumulación se produce ya prenatalmente y las fibras musculares se dañan por la acumulación masiva de glucógeno, mientras que si la deficiencia enzimática es parcial o no tan grave, la enfermedad se manifiesta más tardíamente y de forma menos severa, lo que determina la heterogeneidad clínica de la enfermedad.

## ¿CÓMO SE MANIFIESTA CLÍNICAMENTE LA ENFERMEDAD DE POMPE?

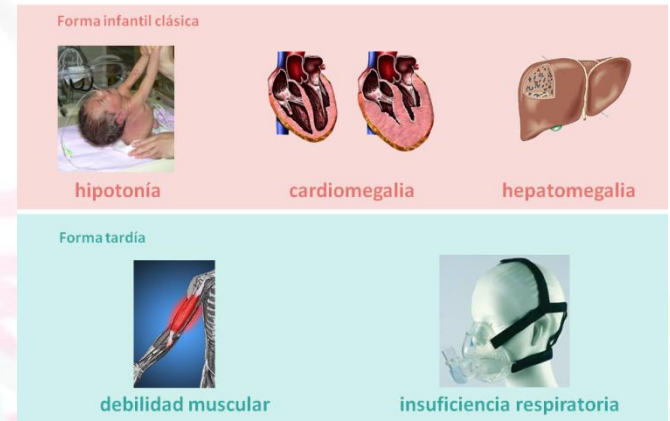
Es una enfermedad neuromuscular que se presenta con un espectro variable de edad de inicio, implicación orgánica y grado de miopatía (afectación muscular). Se clasifica básicamente en las **formas infantil y de inicio tardío**. La gravedad varía en función de la edad de inicio, del ritmo de progresión de la afectación orgánica y de la afectación muscular.

La forma infantil se presenta antes del primer año de vida, edad media alrededor de los 2 meses. Dentro de esta forma se distinguen los pacientes con **forma infantil clásica**, más grave, que se caracteriza por cardiomegalia (aumento del tamaño cardíaco), debilidad muscular generalizada, hipotonía, hepatomegalia (aumento del tamaño del hígado) y fallo respiratorio antes del año de vida. Algunos pacientes muestran **formas atípicas o musculares**, más leves, en las que solo está afectado el músculo esquelético.

La **forma tardía** se presenta después del primer año de vida, y se distinguen las **formas infantiles, juveniles y del adulto**, según la edad de aparición, y la gravedad, muy relacionadas con la actividad enzimática residual de  $\alpha$ -glucosidasa ácida (<1% en la forma infantil, hasta el 10% en la juvenil y <40% pero más del 10% en la forma del adulto). Se caracteriza por la afectación de la musculatura esquelética, que causa debilidad muscular progresiva e insuficiencia respiratoria. La debilidad va precedida de mialgias (dolor muscular) y calambres

musculares. En niños hay retraso en el desarrollo motor. En adultos existe una debilidad muscular proximal, mayor en los músculos de la cintura pélvica, con dificultad para subir escaleras, correr o levantarse de la silla. Existe a veces dificultad para masticar y tragar.

## Manifestaciones clínicas de la E. Pompe



Las complicaciones respiratorias suelen tener graves repercusiones clínicas y el fallo respiratorio es la causa principal de morbilidad y mortalidad. La progresión de los síntomas musculares y respiratorios ocasiona que algunos pacientes necesiten silla de ruedas y ventilación asistida.

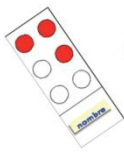
## ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ENFERMEDAD DE POMPE?

Es de vital importancia un diagnóstico precoz, ya que desde 2006 existe un tratamiento que puede cambiar el curso clínico de la enfermedad. El cribado neonatal se realiza solo en algunos países (Taiwán, Austria y algunos estados de EEUU), por lo que, en general, es básica la sospecha clínica, más difícil en las formas tardías dada la heterogeneidad clínica. Algunas empresas farmacéuticas ofrecen a los especialistas, en el momento actual, el estudio genético de forma gratuita en caso de pacientes con sospecha clínica fundada.

La **evaluación clínica** debe incluir una valoración de la fuerza muscular y de la marcha, así como la espirometría, el examen electrofisiológico (electromiograma) y las pruebas de imagen.

Las **alteraciones bioquímicas básicas** consisten en elevación de la creatin quinasa, aminotransferasas y lactato deshidrogenasa, indicadores sensibles pero poco específicos. La elevación del tetrasacárido de glucosa en orina, unida a la clínica, apoya el diagnóstico de enfermedad de Pompe, aunque se puede hallar elevado en otras glucogenosis.

## Diagnóstico de la enfermedad de Pompe



¿Cribado neonatal?  
¿Sospecha clínica?



debilidad muscular

insuficiencia respiratoria

### Estudios bioquímicos

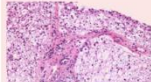


↑ CK  
↑ amino transferasas  
↑ lactato  
deshidrogenasa



↑ tetrasacárido de glucosa

### Anatomía patológica



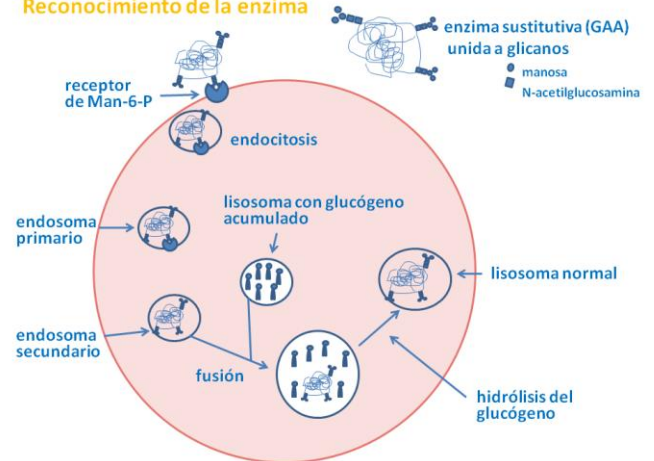
Deficiencia de GAA

### Estudio genético



Mutaciones en GAA

## Reconocimiento de la enzima



La **biopsia muscular** muestra una miopatía vacuolar con depósito de glucógeno.

El **análisis de la actividad  $\alpha$ -glucosidasa ácida en linfocitos** es imprescindible para la confirmación del defecto, así como el **estudio genético de las mutaciones en el gen GAA**, que permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal, si se requiere.

## ¿TIENE TRATAMIENTO LA ENFERMEDAD DE POMPE?

Desde el año 2006, en que la Agencia Europea del medicamento aprobó el **tratamiento de sustitución enzimática**, la enfermedad de Pompe de inicio tardío ha cambiado su curso clínico. Se realiza con perfusiones de **alglucosidasa  $\alpha$** , la forma recombinante de  $\alpha$ -glucosidasa ácida humana. Dicho tratamiento puede detener o reducir el avance de la enfermedad. Incluso en niños con fenotipo clásico de evolución más rápida ha resultado eficaz, reduciendo la miocardiopatía hipertrófica. En adultos se han publicado diversos estudios, observándose beneficio de las funciones motora y respiratoria y de la fuerza muscular. El beneficio es mayor cuando la terapia de sustitución enzimática se instaure en fase precoz y en pacientes cuya situación clínica basal está mejor conservada.

La terapia génica se está investigando en modelos animales de ratón. También la administración de chaperonas junto con la terapia de sustitución enzimática. Todas ellas pueden ser opciones terapéuticas futuras.

Los **tratamientos de soporte** son importantes, tales como potenciar la función muscular con fisioterapia y evitar o minimizar el deterioro musculoesquelético con ayudas y correcciones, e incluso medidas ortésicas o quirúrgicas si son necesarias.

Se debe optimizar la **nutrición del paciente** con un contenido elevado de proteínas (25-30% del total de calorías) y reducir la ingesta de hidratos de carbono, añadiendo suplementos de vitaminas y minerales. Para tratar la disfagia (ver medidas para la disfagia) se deben realizar ejercicios utilizar espesantes para mejorar la deglución.

## Tratamientos de soporte en la enfermedad de Pompe



Fisioterapia



Ortesis

### Nutrición

↑ proteínas  
↓ hidratos de carbono



Adaptar los alimentos

La **enfermedad de Pompe es un trastorno neuromuscular** que puede ser grave si no se diagnostica. El diagnóstico y tratamiento precoz ha cambiado el curso de la enfermedad en muchos pacientes especialmente de inicio tardío y éste, junto con las terapias de soporte, pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes.



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona, España  
Tel: +34 93 203 39 59

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.