



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO, FEDERICO GÓMEZ

TESIS
EFECTOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO
ENZIMÁTICO
EN LA FUNCION CARDIOVASCULAR
EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE
POMPE.
REPORTE DE UN CASO.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
DR. ROBERTO UREÑA ORTIZ

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. MAGDALENA CERÓN RODRÍGUEZ



México, D.F., Febrero del 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

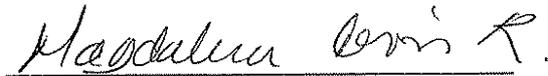
**EFFECTOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO
EN LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR
EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE POMPE.
REPORTE DE UN CASO.**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA
DR ROBERTO UREÑA ORTIZ

DIRECTORA DE TESIS:

DRA MAGDALENA CERÓN RODRÍGUEZ



DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO:

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014

DEDICATORIAS

A mis padres y hermano por el apoyo incondicional de que me han brindado a través de los años.

A María por estar siempre a mi lado y ser mi fortaleza en los momentos de debilidad.

A la Dra. Cerón por ser un ejemplo de desarrollo profesional y entrega hacia los pacientes.

A Nesly y a todos los niños que me muestran cada día la verdadera razón de porque elegí esta profesión.

ÍNDICE

Dedicatorias	2
Índice	3
Antecedentes	4
Marco teórico	6
Planteamiento del problema	9
Pregunta de investigación	9
Justificación	9
Objetivos	10
Métodos	10
Descripción de variables	11
Resultados del estudio	12
Discusión	25
Conclusiones	26
Referencias bibliográficas	27
Anexos	30

1.- ANTECEDENTES

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSOMAL

Los lisosomas son las organelas celulares que contienen más de 30 hidrolasas ácidas que se encargan de degradar moléculas celulares complejas. Un déficit enzimático resulta en la acumulación o almacenamiento de un compuesto intermedio. Con el tiempo, este material almacenado conduce a un daño y manifestaciones clínicas específicas de cada padecimiento. (1,2)

Las enfermedades por almacén lisosomal son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias que se caracterizan por el déficit total, parcial o el mal funcionamiento de alguna de las enzimas encargadas de la degradación de los glucosaminoglicanos, que son moléculas compuestas de cadenas largas de hidratos de carbono que se encuentran en todas las células del cuerpo. (1,2)

Se conocen tres grupos de enfermedades por almacenamiento lisosomal. El primer grupo involucra el déficit de enzimas lisosomales que degradan la cadena de polisacáridos (glucosaminoglicanos), y conducen a una mucopolisacaridosis. El segundo grupo se trata de déficit en las enzimas que degradan glicoproteínas de una menor complejidad que las involucradas en la mucopolisacaridosis y se conocen como oligosacáridos. El tercer grupo de ellas son las esfingolipidosis, en las que el almacenamiento lisosomal no involucra glicoproteínas, sino los esfingolipidos contenidos en la membrana celular. (1, 2)

Estas enfermedades tienen una baja incidencia y representan un problema de salud por su gravedad, ya que son una causa de muerte prematura, trastornos neurológicos graves, retraso mental y en general pobre calidad de vida.(1, 2)

Al tratarse de un déficit enzimático específico, en las enfermedades por depósito lisosomal solamente la terapia de reemplazo de dicha enzima podrá brindarle un tratamiento adecuado a los pacientes. Hasta el desarrollo del reemplazo enzimático en la enfermedad de Gaucher hace ya más de 20 años las medidas de sostén y tratamiento de las complicaciones era la única opción terapéutica para estos pacientes. (1, 2)

A partir del desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático los pacientes con enfermedades por depósito lisosomal han logrado importantes avances en cuanto a mejoría de la sintomatología, disminución de incapacidad que estas enfermedades conllevan y una mejora global en la calidad de vida de los pacientes. (1,2)

ENFERMEDAD DE POMPE

La primera ocasión que se hizo mención de la enfermedad que posteriormente llevaría el nombre de glucogenosis tipo II (GSD II), fue en 1932 por el patólogo holandés Joannes Cassianus Pompe, de ahí que se conozca también como enfermedad de Pompe, quien publicó el caso de una paciente de 7 meses de edad con cardiomegalia que falleció al poco tiempo de ser admitida al hospital; por lo que se creyó en ese momento fueron complicaciones de neumonía. Se hicieron 2 importantes observaciones: 1) Se trataba de una miopatía vacuolar 2) Durante la necropsia el hallazgo principal fue el depósito masivo de glucógeno afectando principalmente el músculo esquelético y cardíaco. (3)

Fue hasta 1963 cuando Herz, mediante microscopía electrónica, logró identificar a dichas vacuolas como depósitos de glucógeno rodeados membrana, describiendo así la primera enfermedad lisosomal. Estos hallazgos permitieron establecer que la afección muscular en estos pacientes es secundaria al depósito de glucógeno lisosomal y que esto se debe al déficit en la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA). (3)

MARCO TEÓRICO

La enfermedad de Pompe es una enfermedad metabólica hereditaria de carácter recesivo, que se produce por el déficit de alfa glucosidasa ácida lisosomal (GAA). Dado que dicha enzima degrada el glucógeno que se almacena dentro de los lisosomas, su déficit lleva a un aumento progresivo del mismo con daño celular, principalmente en células nerviosas, hepáticas, musculares y cardíacas, con el consiguiente desarrollo de deterioro neurológico, hepatomegalia, atrofia muscular e hipertrofia cardíaca progresivas. (3, 4)

Debido a que las manifestaciones clínicas primordiales del padecimiento son la debilidad y la hipotonía, la enfermedad de Pompe generalmente se considera como una enfermedad neuromuscular o una miopatía metabólica. Su gran variabilidad fenotípica ha llevado a clasificarla en dos tipos, dependiendo de la edad de presentación, la de inicio temprano (infantil) y la de inicio tardío (juvenil o del adulto), sin embargo en la actualidad, la enfermedad puede considerarse como un espectro continuo de manifestaciones que varían en función de la actividad residual de la enzima GAA, pero cuya historia natural conduce invariablemente a debilidad progresiva y muerte debido a la acumulación de glucógeno. (3,4)

En la forma infantil, la historia natural de la enfermedad muestra que la edad de inicio de los síntomas ronda los 2 meses, el diagnóstico se realiza con una mediana de 4,7 meses, el primer soporte ventilatorio a los 5,9 meses y la mediana de sobrevida es de 8,7 meses. Sin tratamiento la enfermedad de Pompe tiene una mortalidad de 74% a 12 meses y de 88% a 18 meses, a causa de la insuficiencia cardíaca desarrollada, hipotonía generalizada, acompañada de dificultad respiratoria progresiva por debilidad de los músculos respiratorios. A nivel cardíaco esta enfermedad se caracteriza por engrosamiento progresivo del ventrículo izquierdo, con deterioro de la función sistólica y consecuente desarrollo de insuficiencia cardíaca progresiva, que lleva a la muerte en general antes del año de edad. (3,5,6)

La forma tardía puede presentarse a cualquier edad, y se caracteriza por disfunción músculo esquelética progresiva; excepcionalmente involucra a la función cardíaca. Los músculos inicialmente afectados suelen ser los proximales de miembros inferiores y tronco, seguidos del diafragma y de los accesorios de la respiración. Conforme la debilidad muscular avanza, los pacientes requieren estar en silla de ruedas y asistencia ventilatoria. La edad de la muerte varía dependiendo de la velocidad de progresión de la enfermedad, del grado de afección de los músculos respiratorios y de otras comorbilidades. (7,5,6)

En la variante infantil la acumulación de glucógeno a nivel cardíaco origina cardiomiopatía, la cual puede ser hipertrófica o hipertrófica y dilatada con o sin obstrucción del flujo de salida de ventrículo izquierdo.

En los niños con variante tardía la afección cardíaca va desde una afección moderada con hipertrofia miocárdica hasta disfunción cardíaca. Por otra parte, en la variante de inicio tardío, las alteraciones cardíacas generalmente son secundarias a los trastornos de conducción o a los problemas pulmonares. (7,5,6)

En una serie de 19 pacientes con enfermedad de Pompe variante infantil, se observó intervalo PR corto en el 75% de los casos. La interferencia con los tejidos de conducción también produce complejos QRS muy altos. Las alteraciones en la conducción cardíaca aunados a la hipertrofia ventricular hacen que estos pacientes tengan un riesgo elevado de presentar taquiarritmias de manera súbita que provocan la muerte especialmente en situaciones que incrementen el gasto cardíaco. El intelecto de los pacientes siempre es normal.

Desde el año 2000 se comercializa la enzima para reemplazo enzimático (TRE), la cual mediante tecnología de ADN recombinante, se desarrolla partir de ovario de hámster chino. En 2007, se publicó un ensayo clínico con 18 pacientes menores de 6 meses con enfermedad de Pompe y con cardiomiopatía, tratados con reemplazo enzimático alfa glucosidasa ácida durante 52 semanas. Al término del estudio se demostró una mayor sobrevida y una menor incidencia del uso de ventilación asistida y de muerte por este procedimiento. (5,7)

Múltiples ensayos clínicos de distintas fases han demostrado que la TRE tanto en la variante infantil como en la juvenil mejora significativamente la supervivencia del paciente. Mejorando la función de los músculos respiratorios y disminuyendo de forma significativa la incapacidad por debilidad en músculo esquelético. (5,7)

En relación a la función cardíaca, se ha observado que en la variante infantil de la enfermedad se obtienen resultados satisfactorios logrando una remodelación miocárdica con mejoría de la función ventricular e incluso disminución del grosor de la pared. Sin embargo al margen de que en la variante juvenil de la enfermedad por lo general se describe la afección cardíaca como poco frecuente los resultados en relación a la mejoría de ésta han sido desalentadores ya que no se han descrito mejoría significativa en cuanto a la función y tamaño ventricular. (12)

Planteamiento del problema

Debido a los avances respecto a la terapia de reemplazo enzimático para las enfermedades por depósito lisosomal, es importante reportar los resultados que se han obtenido en nuestro medio, para así mejorar el acceso a dicho tratamiento a pacientes que de otra forma, por a la historia natural de la enfermedad, se verían condicionados a múltiples comorbilidades entre ellas incapacidad por debilidad muscular en extremidades, problemas respiratorios que finalizarían en insuficiencia respiratoria con dependencia de ventilación mecánica o insuficiencia cardiaca progresiva, con deterioro de la función miocárdica que eventualmente conducirán a la muerte.

Pregunta de investigación

¿Existen cambios significativos en la remodelación y función miocárdica, en los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío manejados con terapia de reemplazo enzimático?

Justificación

La experiencia de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con enfermedad de Pompe en población pediátrica mexicana.

El inicio de reemplazo enzimático en una niña mexicana con enfermedad de Pompe Juvenil con muy buena respuesta a ésta con reversibilidad del daño cardiaco existente es poco descrita en la literatura, por lo que es importante el reporte de los resultados obtenidos.

Objetivo principal

Describir la evolución de la función miocárdica de la paciente reportada y la reversibilidad de la miocardiopatía con la terapia de reemplazo enzimático.

Objetivos secundarios

Comparar la evolución de la función miocárdica con terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Pompe respecto a los reportes obtenidos en la literatura.

Describir la evolución de la función del músculo esquelético, incluida la función respiratoria, y la mejoría de la misma a partir del inicio de la terapia de reemplazo enzimático.

MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo, presentación de un caso.

POBLACION Y MUESTRA

Se analizarán los casos de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Pompe que se encuentren bajo terapia de reemplazo enzimático en el Hospital infantil de México.

La identificación de los pacientes y de sus expedientes clínicos se realizará a través de la clínica de enfermedades lisosomales así como del departamento de bioestadística y archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Pompe que se encuentren bajo terapia de reemplazo enzimático.

Criterios de exclusión: Pacientes con expedientes incompletos, que no se cuente con diagnóstico definitivo o que no hayan recibido terapia de reemplazo enzimático.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

EDAD; Se define como el tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta el momento del evento estudiado. Tipo de variable: cuantitativa discreta. Categoría: Años y meses

SEXO: Condición orgánica que permite distinguir al macho de la hembra en los seres humanos. Tipo de variable: cualitativa, dicotómica, nominal. Categoría: hombre y mujer.

MORFOLOGÍA Y FUNCIÓN MIOCÁRDICA: Características del músculo cardíaco, definidos por ecocardiograma. Categorías: Fracción de eyección, tamaño de tabique interventricular, presión de salida de ventrículo derecho

FUERZA MUSCULAR: Definida como la capacidad del músculo de realizar la función, valorada bajo la escala de Daniels.

RESULTADOS DEL ESTUDIO

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

FICHA CLÍNICA

Nombre: N.V.P.R.

Sexo: Femenino

Edad: 9 años

Fecha de nacimiento: 04.04.2004

Lugar de nacimiento: Nueva San Antonio, Chalco, Estado de México.

Ingreso a Hospital infantil de México el 26.03.11

Antecedentes heredo-familiares: Madre 36 años, originaria de Oaxaca, aparentemente sana, ama de casa, niega toxicomanías, primaria completa. Padre 37 años, originario del estado de México, sano, albañil, niega toxicomanías, maestro de educación primaria, Hija única, no existe consanguinidad ni endogamia entre los padres, antecedente de enfermedad de Parkinson por línea materna.

Antecedentes personales no patológicos: Originaria de Nueva San Antonio, Estado de México, residente de Cocotitlan estado de México, habita en medio urbano, casa propia, cuenta con servicios intra y extra domiciliarios, excepto drenaje, utiliza fosa séptica a mas de 10 metros de la vivienda, convivencia con perros y pollos, hacinamiento negativo, hábitos higiénico dietéticos regulares.

Antecedentes perinatales: Producto de la única gesta, control prenatal adecuado desde el primer trimestre de la gestación con consumo de micronutrientes a partir del primer mes. Embarazo cursa normo evolutivo, sin complicaciones aparentes. Obtenida por cesárea por oligohidramnios y desproporción cefalo-pelvica, sin complicaciones, llora y respira al nacer, desconoce APGAR, peso 3350g, talla 53cm, egreso conjunto a las 72 sin complicaciones. Periodo neonatal normo evolutivo. Desarrollo psicomotor adecuado para la edad.

Alimentada al seno materno desde el nacimiento, ablactación a los 5 meses sin alteración con frutas, verduras y cereales, sin intolerancias, sin alergias. Integrada a la dieta familiar al año de edad.

Esquema de vacunación BCG, pentavalente (2,4 y 6 meses), DPT (2-4 años), influenza (2005 y 2008), triple viral 1 y 6 años. No cuenta con vacuna de neumococo.

Antecedentes personales patológicos

Hospitalizada previo al año de edad por neumonía adquirida en la comunidad. A los 3 años se diagnostica asma. Desde entonces hasta el primer internamiento en nuestra unidad, cursa con 4 episodios de neumonía adquirida en la comunidad. Ultimo cuadro 01.03.11. Niega antecedentes quirúrgicos traumáticos y transfusionales.

Conocida del Hospital infantil de México 26.03.11 alergia a diclofenaco y diversas reacciones a pólenes y gatos, refiere cuadros infecciosos desde los 6 meses de edad, de vías aéreas superiores, tratados en múltiples ocasiones como asma.

Padecimiento al ingreso

Padecimiento por el cual acude al Hospital infantil de México (26.03.11)
Ortopnea de 4 años de evolución, progresiva, incrementa en el ultimo año requiere 2-3 almohadas para dormir; disnea y tos de 4 años, con expectoración blanquecina, cianozante, disneizante, emetizante, predominio en mañanas y noches, así como en decúbito. Caídas frecuentes de propia altura de 6 meses de evolución que han incrementado de forma progresiva. Edema 3 días de evolución a nivel palpebral, descendente intermitente. Fiebre 6 días de evolución, súbito, progresivo, no cuantificada, en varios picos diarios, sin acompañantes, atenuada con antipiréticos, Cianosis 5 días de evolución, referida como cambio en la coloración de la piel.

A su ingreso a urgencias con Frecuencia cardiaca 86, frecuencia respiratoria de 36 por minuto, presión arterial 110/60mmHg, TEMPERATURA 36. Saturación Aire Ambiente 80%. Palidez generalizada, edema bipalpebral leve, aleteo nasal, ingurgitación yugular II, campos pulmonares con disminución de la transmisión de la voz, matidez basal de predominio derecho, hipoventilación basal bilateral, se integra síndrome de derrame pleural, precordio hiperdinámico, desdoblamiento del segundo ruido, así como hepatomegalia.

Exámenes de laboratorios del 26.03.11 Biometría hemática y electrolitos séricos se encuentran dentro de parámetros normales. Pruebas de función hepática con Deshidrogenasa láctica 688, bilirrubina total 0.75, Alanino amino transferasa 217, Aspartato aminotransferasa 511.

Gasometría arterial: pH 7.39, pCO₂ 46, pO₂ 58, sat 89%, HCO₃ 26.6.

Radiografía muestra datos compatibles con neumonía (Fig 1).

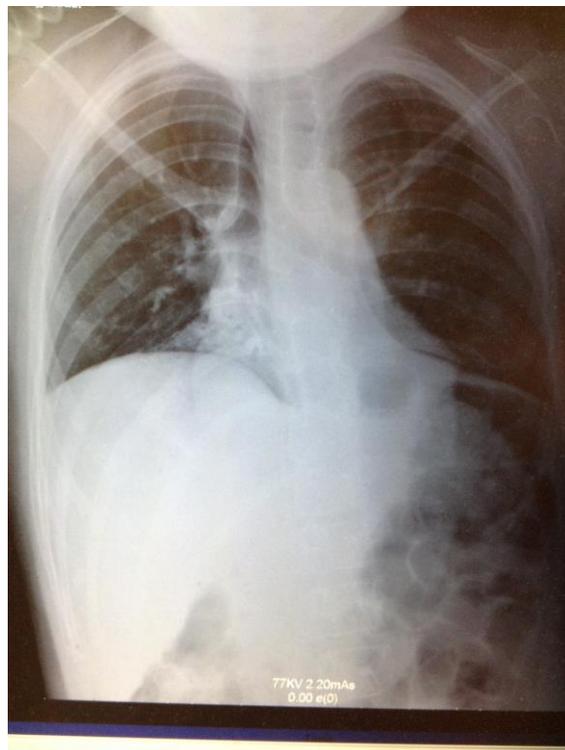


Fig.1 Radiografía de tórax con infiltrado micronodular derecho de predominio basal.

Tomografía de tórax con ventana pulmonar con imagen sugerente de consolidación bilateral, basal y medial con broncograma aéreo así como derrame pleural derecho que no compromete la función, menor al 10%.

Ante datos clínicos de insuficiencia cardiaca con conexión auriculo ventricular y ventrículo atrial concordante, pulmonar 22mm. Tensión arterial pulmonar (TAP) 24mm, fracción de eyección (FE) 78%, fracción de acortamiento (FA) 46%, presión de salida de ventrículo derecho (PSVD) 80mmHg, arco aórtico izquierdo sin obstrucción, desviación del septum interauricular a la derecha, sobrecarga derecha.

Electrocardiograma con datos de hipertensión pulmonar segundo ruido único, (Fig. 2). Ecocardiograma con dilatación importante de tronco de arteria pulmonar, de sus ramas y de la presión pulmonar medida por insuficiencia tricúspide, con valor de 80mmHg, muy cercana a la sistémica lo que traduce en hipertensión pulmonar grave.

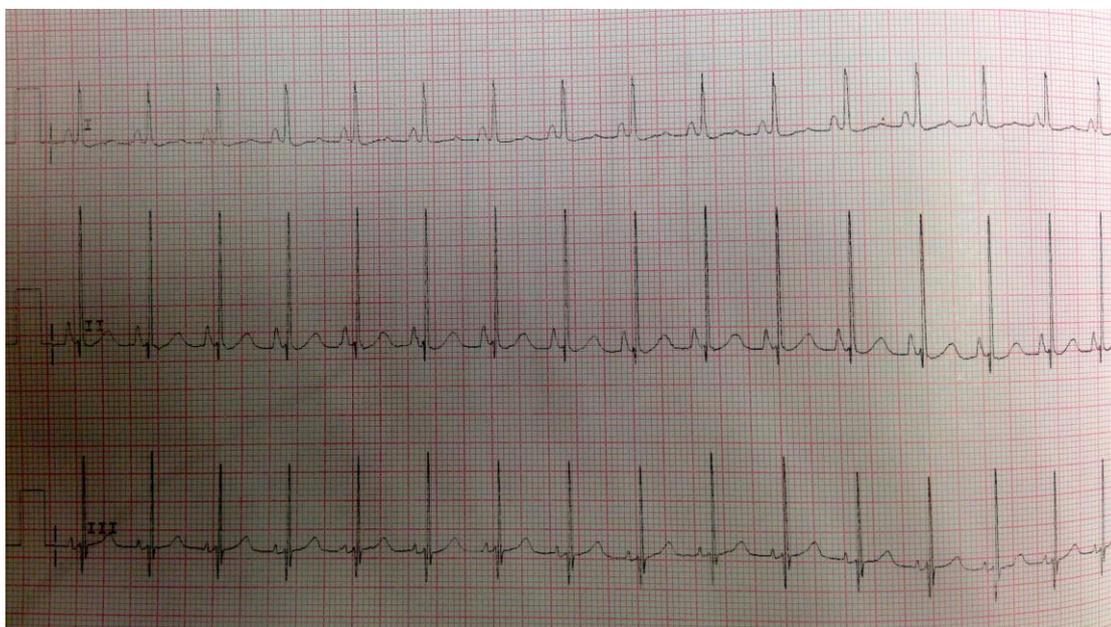


Fig 2. Segmento ST aplanado, ondas Q DIII, AVF con inversión de onda T que nos hablan de sobrecarga derecha.

Ante hallazgos de neumopatía crónica se inicia abordaje clínico para descartar causas más frecuentes, como inmunodeficiencia primaria, fibrosis quística, enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por micobacterias.

- Espirometría muestra atrapamiento de aire leve a moderado, poco valorable, por uso de presión positiva, restricción importante.
- Broncoscopia y lavado bronquio alveolar. Hipofaringe, glotis, aritenoides sin alteraciones, tráquea normal, bronquios de aspecto normal.
- BAAR seriado: negativo (estudio de Tuberculosis)
- Sudan III negativo (estudio de Fibrosis quística)
- Formas invasivas en broncoaspirado se observan blastoconidias y pseudomicelios sin correlación clínica.
- ELISA para VIH negativo, Inmunoglobulinas y complemento normales para la edad.
- Serie esófago-gastro-duodenal sin alteraciones.
- Electrolitos en sudor Cl 11.6mEq, Na 9.3mEq, K 2mEq que descartan fibrosis quística.

Gamagrama perfusorio-ventilatorio: Datos en relación con hipertensión pulmonar y patología mixta. Bronquiectasias cilíndricas bibasales.

Se considera realizar lobectomía basal debido a presencia de bronquiectasias que ocasionan cuadros neumónicos de repetición.

Egresos con manejo anti congestivo, vasodilatador pulmonar y esteroide inhalado como broncodilatador, se programa para lobectomía.

03.05.11 LOBECTOMIA INFERIOR IZQUIERDA; Hallazgos: Lóbulo inferior izquierdo con poca fibrosis, cambios macroscópicos del parénquima pulmonar. Lóbulo superior y lingula de características normales.

En postquirúrgico presenta hipoventilación alveolar y acidosis respiratoria, crisis convulsivas secundarias, requiere soporte ventilatorio mecánico por 4 días.

03.05.11 -24.05.11 Manejo en terapia intensiva, 04.05.11 presenta crisis convulsiva secundaria a hipercapnia (pCO₂ 139) ventilación con BiPAP, manejo antibiótico, nueva determinación de electrolitos en sudor, negativa para fibrosis quística.

Se realiza abordaje para identificar causa de bronquiectasias incluye parásitos (helmintos), se envía pruebas de linfocitos por cartometría de flujo, anticuerpos comunes de enfermedad autoinmune, complemento, ANA, Anti DNA, pANCA, cANCA.

Se reportan complemento y cartometría de flujo dentro de parámetros normales para edad.

Por debilidad muscular progresiva con síndrome de reposo prolongado, 1m 6 días de evolución, inicia manejo con fortalecimiento muscular. Se solicita serología para *Trichinella spiralis*, se encuentra positiva, sin embargo esto no es concluyente ya que no correlaciona con la afectación cardíaca. Resultado de CPK 1694 por lo que se continua el abordaje de miopatía. Electromiografía: Estudio de neuroconducción motora y sensorial, de las 4 extremidades dentro de parámetros normales. Estudio de fibra muscular anormal con cambios de tipo miopático inflamatorio

Se solicita polisomnografía ya que por retención de CO₂ e hipoxia se sospecha de una apnea obstructiva de sueño se reporta hipoventilación alveolar.

Biopsia de musculo cuádriceps en búsqueda del parásito; hallazgos: músculo y tejido celular subcutáneo de características normales. Se toma espesor total de 1cm. Resultado de biopsia de músculo: Se observan inclusiones citoplasmáticas masivas de glucógeno en tejido muscular. Conclusión Glucogénesis tipo II (Enfermedad de Pompe).

07.07.11 Se envía suero a laboratorio de enfermedades metabólicas con el siguiente resultado:

- alfa glucosidasa con pH 3.8: 0.24
(valores de referencia 1.5-10 nmol/spot 21h)
- alfa glucosidasa con pH 7.0: 1.59
(valores de referencia 1.8-17.1nmol/spot*21h)
- alfa glucosidasa con inhibición: 0.03
(valores de referencia 0.9-7.2 nmol/spot*21h)

12.08.11 Egresas en adecuadas condiciones generales con soporte ventilatorio con Bipap domiciliario.

19.09.11. Análisis de secuencia genética en enfermedad de Pompe.

Cambio en la secuencia del DNA

- C.258dupC. (heterocigoto)
- C.1445C>T (heterocigoto)

Interpretación:

Se identifican 2 cambios en la secuencia, uno conocido de significado clínico. Dos mutaciones en diferentes cromosomas podrían provocar enfermedad de Pompe.

02.11.11 al 14.11.11 Hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad, donde sobresale cuadro clínico de dificultad respiratoria incrementando requerimientos ventilatorios, se maneja con antibiótico durante 10 días y egresa con soporte ventilatorio de forma intermitente; requiere 4 horas de soporte en modo Bipap durante el día y nocturno durante el sueño, alternando con aporte de oxígeno en puntas nasales.

Ultima hospitalización del 13.01.12 al 10.04.12

13.01.12 Se recibe en esta ocasión paciente en paro respiratorio trasladada de su domicilio por sus propios medios por la madre con respiración boca a boca por encontrarse con pobre esfuerzo respiratorio.

Cuadro clínico de disnea de 4 días de evolución referido como aumento en la necesidad de oxígeno; dificultad respiratoria de 4 días de evolución referido como aleteo nasal retracción costal. Astenia y adinamia de 4 días de evolución, referido como aumento en las horas de sueño. Disminución en el esfuerzo respiratorio de 4 horas de evolución, referido por la madre como disminución en la frecuencia respiratoria. Somnolencia de 4 horas de evolución referido por la madre como poca respuesta a estímulos externos.

A la exploración se encuentra sin esfuerzo respiratorio, con hipo ventilación basal izquierda; con pulso perceptible y frecuencia cardiaca de 120. Neurológico sin interacción con el medio, con ausencia completa de esfuerzo respiratorio, dificultad para la deglución, con Glasgow de 6 por ocular 1, verbal 1, motor 4.

13.01.12 Gasometría arterial con pH 7.49, pO₂ 59.1, pCO₂ 65.8, sO₂ 93.1, HCO₃ 47

Se decide iniciar ventilación mecánica asistida en modo asisto-control, se inicia cobertura antibiótica.

17.01.12 Se planea extubación la cual no se puede llevar a cabo de forma exitosa ya que la paciente no presenta esfuerzo respiratorio, se encuentra completamente dependiente de ventilación mecánica.

24.01.12 Nuevo intento de extubación sin éxito por presentar pobre esfuerzo respiratorio, presenta paro respiratorio, requiere maniobras de reanimación por bradicardia; únicamente un ciclo de masaje cardiaco sin medicamento, se realiza intubación orotraqueal, manejo con modo Asisto control.

Se sugiere traqueostomía por servicio de terapia respiratoria, madre no acepta procedimiento.

Se mantiene bajo ventilación mecánica en modo SIMV.

15.02.12 Se realiza colocación de gastrostomía ya que por debilidad muscular no existe una deglución adecuada comprometiendo el estado nutricional endoscópica se coloca catéter central para administración de nutrición parenteral para manejo nutricional.

16.02.12 Se logra extubación de forma exitosa para mantener con ventilación con CPAP nasal. 21.02.12 Se retira nutrición parenteral con lípidos para dejar lumen de catéter central estéril y administrar terapia de reemplazo enzimático por esta vía.

22.02.12 Inicia terapia de reemplazo enzimático con alfa glucosidasa (TRE), se administra infusión sin complicaciones, paciente requerirá de esta terapia de por vida, con infusión cada 14 días

22.02.12 Valoración de rehabilitación concluye deficiencia músculo esquelética severa secundaria a enfermedad de Pompe que limita actividades de la vida diaria y restringe participación social. Arcos de movilidad pasivos completos con fuerza 2/5 en mayor parte músculos de tronco y extremidades superiores y 1/5 en extremidades inferiores, de acuerdo a escala de Daniels.

28.02.12 Se progresa modo ventilatorio de SIMV a CPAP, según tolerancia por parte de la paciente.

Paciente presenta mejoría en deglución, se indica dieta normal de consistencia blanda la cual tolera de forma parcial.

07.03.12 Segunda dosis de terapia de reemplazo enzimático, se percibe mejoría en cuanto a fuerza muscular, sin embargo paciente aun no presenta esfuerzo respiratorio adecuado que permita retiro de ventilación asistida.

12.03.12 Con ventilación no invasiva en modo CPAP, se realiza prueba de respiración espontánea con oxígeno mediante puntas nasales sin embargo presenta fatiga, utilizando músculos accesorios, por lo que se coloca ventilador propio en modo Bipap.

21.03.12 Tercer dosis de Alfa glucosidasa. Posterior a esta dosis presenta notable mejoría en cuanto a sostén de tronco, ya que logra sedestacion y movilidad mínima en extremidades inferiores.

29.03.12 Con discreta mejoría funcional al lograr control parcial de tronco posterior a terapia enzimática. De acuerdo a escala de Daniels Se encuentra con fuerza muscular intrínseca y prono supinadores de 3, tríceps, bíceps, flexores y abductores de hombros 2, flexores de cadera 3, extensores de rodilla y evertores, flexores y extensores de tobillo 1.

04.04.12 4° infusión de alfa glucosidasa. Posterior a esto se logra retiro de Bipap de forma intermitente, con oxígeno mediante puntas nasales.

10.04.12 Egres a su domicilio para continuar con manejo ambulatorio, continuará manejo de hipertensión arterial pulmonar con anticongestivo y vasodilatador pulmonar así como continuar manejo ventilatorio con Bipap de forma intermitente requiriendo manejo ambulatorio con oxígeno inhalado.

20.04.12 5° infusión terapia de reemplazo enzimático, se hospitaliza durante 48 horas para su administración en sala de gastroalimentación, sin presentar ninguna eventualidad.

Acude a partir de entonces a clínica de enfermedades lisosomales para administración de alfa-glucosidasa de forma ambulatoria.

15.06.12 TRE No. 9 Acude con resultados de laboratorio, gasometría con CO2 60, pH 7.35, O2 68, conectando a Bipap durante infusión.

Biometría con hemoglobina 11.1g/dl, Hematocrito 33%, leucocitos 5 100, neutrófilos 53%, linfocitos 39%, plaquetas 214mil.

CPK 1620 U/L. Alanino aminotransferasa 240 U/L, aspartato aminotransferasa 556 U/L.

Evaluación de fuerza muscular con buen equilibrio de cuello y tronco con apoyo de manos, pasa de acostada a sentada con dificultad, se desplaza pequeñas distancias con arrastre, alimentación independiente, colabora con vestido. Miembros superiores e inferiores con limitación a la extensión de rodilla con regazo de 30°, fuerza muscular evaluada con escala de Daniels en miembros superiores bíceps, prono-supinadores y mano en 3, resto 2, miembros inferiores fuerza en 2.

29.06.12 TRE No 10. Mejoría de movilidad se desplaza gateando, con arrastre. Se realiza ecocardiograma donde se refiere “franca mejoría en grosor de septum y pared ventricular”.

13.07.12. TRE No 11

CPK 1938 U/L. Alanino aminotransferasa 220 U/L, aspartato aminotransferasa 591 U/L.

27.07.12 TRE No 12, refiere mejoría en postura de espalda, mejor esfuerzo respiratorio, no fatiga, intercala 2hrs de oxígeno inhalado con 2hrs de Bipap.

10.08.12 TRE No13, continua mejoría en fuerza, mejor tono en piernas, alterna 3hrs con Bipap y 3hrs de oxígeno inhalado. Duerme con Bipap. Se suspende sildenafil, diurético y omeprazol.

Se encuentran datos clínicos de pubertad precoz como hirsutismo, botón mamario y bello axilar, se solicita perfil hormonal.

Testosterona menor a 20 (ovulación 20-81, anticonceptivo 10-28)

Androstenediona 1.09 (8-50)

Dehidroepiandrosterona sulfato 83.4 (19-114)

Insulina basal 4.89.

Bioquímicamente sin datos de pubertad precoz edad ósea 9 años.

04.09.12 TRE No 15, Fuerza en miembros superiores 3/5 e inferiores 2/5.

31.01.13 TRE No 25. En este momento reporta que utiliza Bipap durante el sueño y durante el día se divide en 2 lapsos de 2:30 y 3:00hrs

GASOMETRIA: pH 7.38, CO2 36, O2 144. Se encuentra mejoría en estado ventilatorio con disminución en la retención de oxígeno.

25.02.13 TRE No 26 Sin complicaciones.

21.03.13 CPK 2132, Alanino aminotransferasa 236, Aspartato aminotransferasa 541.

Últimos paraclínicos. 11.04.13

BUN 8, calcio 8.7, Colesterol 159, Creatinina 0.3, **CPK 1551**, P 5, Glucosa 123, triglicéridos 48, Na 137, K 4, cloro 101.

BT 0.2, Albumina 4, ALT 219, AST 485.

11.04.13 Ecocardiograma: Miocardiopatía hipertrófica, presión de salida de ventrículo derecho 35mmHg, función sistólica de ventrículo derecho conservada con fracción de eyección de 74% y fracción de acortamiento de 42%

25.04.13 Espirómetro: Se realiza espirómetro basal que muestra patrón mixto obstructivo-restrictivo grave, tomando en cuenta resección pulmonar izquierda del 50%.

25.04.13 Ultima infusión de alfa-glucosidasa sesión No 30.

EVOLUCION ECOCARDIOGRAFICA

FECHA	Fracción de eyección	Presión de salida en VD	Tabique interventricular
26.03.11	78%	80mmHg	13mm
09.12.11	78%	50mmHg	No hay reporte
29.03.12	73%	37.9mmHg	8mm
11.04.13	74%	35mmHg	9mm

EVOLUCION DE VALORACION EN FUERZA MUSCULAR

Fecha	No de TRE	Posición	Fuerza en E.I.	Fuerza en E.S.	Deglución
24.05.11	No	Sedestacion con apoyo	3	2	Normal
22.02.12	No	Decúbito supino	2	1	Solo papillas
19.03.12	3	Sedestacion con apoyo	3	2	Picados
03.04.12	5	Sedestacion sin apoyo	4	3-4	Picados en trozos grandes
29.04.12	6	Sedestacion	3-4	3-4	Normal
29.06.12	8	Sedestacion	4	3-4	Normal
04.09.12	13	Sedestacion y desplazamiento	4	3-4	Normal
25.04.13	30	Sedestacion, se desplaza	5	3-4	Normal

Valoración de la fuerza de acuerdo a escala de Daniels

0. Ausencia de contracción
1. Contracción sin movimientos
2. Movimiento que no vence la gravedad
3. Movimiento completo que vence la gravedad
4. Movimiento con resistencia parcial
5. Movimiento con resistencia máxima

DISCUSIÓN

La enfermedad de Pompe es una enfermedad con un espectro clínico amplio que deriva del almacenamiento de glucógeno en tejido muscular y visceral. Es evidente que la función cardíaca en la variante infantil de la enfermedad presenta extremo compromiso y que se pueden obtener resultados satisfactorios con la terapia de reemplazo enzimático, logrando una remodelación del miocardio y de la función ventricular además de disminución del grosor de la pared ventricular. En la variante juvenil de la enfermedad por lo general se describe la afección cardíaca como poco frecuente o menos grave, los resultados del reemplazo enzimático en relación a la función cardíaca han sido desalentadores ya que no se ha descrito mejoría significativa en cuanto a la función y tamaño ventricular. (12)

En el caso presentado existe una afectación del músculo cardíaco que se hace evidente tanto de forma clínica en forma de insuficiencia cardíaca al inicio de la enfermedad, como después se demostrara por ecocardiograma con una hipertrofia de ventrículo derecho e hipertensión pulmonar, documentando una presión de salida del ventrículo derecho hasta en 80mmHg.

A diferencia de los reportes que existen en la literatura en donde no hay un cambio significativo en la función ventricular o en el grosor de la pared, la evolución de la paciente muestra como es que la terapia de reemplazo enzimático ha logrado una disminución significativa de la presión de salida de ventrículo derecho de 80mmHg hasta la actual que se encuentra en 35mmHg. Asimismo se reporta una disminución en el grosor del tabique interventricular inicial de 13mm a 9mm actual, además de revertir la insuficiencia cardíaca, haciendo posible suspender el tratamiento anticongestivo y vasodilatador.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Pompe es una enfermedad que por su baja incidencia y su amplio espectro de presentación clínica, comprende un reto diagnóstico para el pediatra.

La importancia del diagnóstico temprano radica en el inicio oportuno del tratamiento específico para evitar la progresión de la enfermedad hacia una incapacidad de los músculos esquelético, respiratorio, cardíaco y muerte, así como mejoría en la calidad de vida.

Debido a los pocos casos reportados y al descubrimiento relativamente reciente de la terapia de reemplazo enzimático, su espectro de acción aun no es completamente conocido y como se demuestra en el caso que se reporta, es posible la remodelación cardíaca con la mejoría en la función ventricular, aún en pacientes con enfermedad de Pompe juvenil.

Es necesario tener más evidencias clínicas de la evolución de la cardiomiopatía con el uso de terapia de reemplazo enzimático en pacientes con enfermedad de Pompe Juvenil.

Es posible integrar de nuevo a la vida normal a los pacientes con enfermedad de Pompe que se encuentran recibiendo terapia de reemplazo enzimático

BIBLIOGRAFÍA

1. William R. Willcox, "Lysosomal storage disorders The need for better pediatric recognition and comprehensive care". *Journal Pediatrics* 2004;144:S3-S14.
2. Paul A. Levy. "Inborn Errors of Metabolism: Part 2: Specific Disorders". *Pediatr. Rev.* 2009;30:e22-e28
3. Tokiko Fukuda, "Acid Alpha-Glucosidase Deficiency (Pompe Disease). *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007, 7:71–77
4. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 2006; 8(5): 267-288.
5. María del Rocío Rábago. "Guías de practica clinica: Diagnóstico y Tratamiento de Glucogenosis Tipo II (Enfermedad de Pompe)". México: Secretaría de Salud, 2010.
6. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL et al. Recombinant human acid α glucosidase. Major clinical benefits in infantile.
7. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, van der Ploeg A, Clancy JP. Early Treatment with Alglucosidase Alfa Prolongs Long Term Survival of Infants with Pompe Disease. *Pediatr Res* 2009; 66(3): 329–335.
8. Barry J. Byrne. "Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry". *Molecular Genetics and Metabolism* 103 (2011) 1–11
9. Jami C. Levine, "Cardiac Remodeling After Enzyme Replacement Therapy with Acid α -Glucosidase for Infants with Pompe Disease". *Pediatric Cardiology*(2008) 29:1033–1042.
10. Lei-Ru Chen, "Reversal of Cardiac Dysfunction after Enzyme Replacement in Patients with Infantile-Onset Pompe Disease". *J Pediatr* 2009;155:271-5
11. Priya Sunil Kishani, "Pompe disease in infenats and children". *Journal Pediatrics* 2004;144:S35-S43.

12. Areeg H. El-Gharbawy. "An individually modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidase alfa infusions". *Molecular Genetics and Metabolism* 104 (2011) 118-122
13. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J; Benjamin D, Young S. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2009.

ANEXOS

REPORTE COMPLETO DE EVOLUCION ECOCARDIOGRAFICA.

PRIMER ECOCARDIOGRAMA 26.03.11. Al momento del primer ingreso

Situs abdominal: Solitus

Posición del corazón: Levocaria

Situs atrial: Solitus

Retornos venosos sistémico: normales

Retornos venosos pulmonares: normales

Conexión atrio/ventricular: concordante

Conexión ventrículo/atrial: concordante

Parámetros ecocardiograficos

Raíz aorta. 13mm

Arteria pulmonar: 22mm

RDAP: 16mm

RIAP: 15mm

TAP: 24mm

FEVI: 78%

FA: 46%

PSVD: 80mmHg

Septum: 16mm

Detalles anatómicos:

*Ventrículo izquierdo con dilatación de 16mm

*Derrame pericárdico leve

*Aorta trivalva, arco aórtico izquierdo sin obstrucción

*hipertrofia ventricular

Diagnósticos definitivos:

* Hipertensión pulmonar con presión de salida de ventrículo derecho de 80mmhg

* Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica

EVOLUCION ECOCARDIOGRAFICA. 09.12.11. Posterior a lobectomía.

Situs abdominal: Solitus

Posición del corazón: Levocaria

Situs atrial: Solitus

Retornos venosos sistémico: normales

Retornos venosos pulmonares: normales

Conexión atrio/ventricular: concordante

Conexión ventrículo/atrial: concordante

Ventrículo izquierdo: 29mm

Raíz de aorta 19mm

Aurícula izquierda 26mm

Arteria pulmonar 21mm

Septum: 8mm

TAP 21mm

RDAP 13mm

RIAP 12mm

Anillo tricúspide 26mm

Anillo mitral 23mm

Fracción de eyección 78%, fracción acortamiento 45%, presión de salida de ventrículo derecho 50mmhg

Diagnostico definitivo: hipertensión arterial pulmonar con presión de salida de ventrículo derecho de 50mmhg

EVOLUCION ECOCARDIOGRAFICA 29.03.12.

Hasta este momento había recibido 3 dosis de alfa-glucosidasa acida.

Situs abdominal: Solitus

Posición del corazón: Levocardia

Situs atrial: Solitus

Retornos venosos sistémico: normales

Retornos venosos pulmonares: normales

Conexión atrio/ventricular: concordante

Conexión ventrículo/atrial: concordante

Ventrículo izquierdo: 32mm

Raíz de aorta 14mm

Aurícula izquierda 19mm

Arteria pulmonar 15mm

Septum: 8mm

TAP 18 mm

RDAP 12 mm

Fracción de eyección 73%, fracción de acortamiento 41%, presión de salida de ventrículo derecho 37.9mmHg

Diagnostico definitivo:

*Diámetro de tabique interventricular y pared libre de ventrículo izquierdo normales

*Función ventricular conservada

EVOLUCION ECOCARDIOGRAFICA 11.04.13

Despues de 29 dosis de alfa-glucosidasa acida

Situs abdominal: Solitus

Posición del corazón: Levocardia

Situs atrial: Solitus

Retornos venosos sistémico: normales

Retornos venosos pulmonares: normales

Conexión atrio/ventricular: concordante

Conexión ventrículo/atrial: concordante

Ventrículo izquierdo 37mm

Raíz aorta 17mm

Aurícula izquierda 24mm

Arteria pulmonar 14mm

Septum: 9mm

RDAP 12mm

RIAP 13mm

TAP 14mm

Arco aórtico 15mm

Fracción de eyección 74%

Fracción de acortamiento: 42%

IT 25mmhg

TAPSE 19mm

Presión de salida de ventrículo derecho 35mmHg

CONCLUSIONES:

*Miocardiopatía hipertrófica

*Presión de salida de ventrículo derecho 35mmHg

*Función sistólica de ventrículo derecho conservada con fracción de eyección de 74% y fracción de acortamiento de 42%