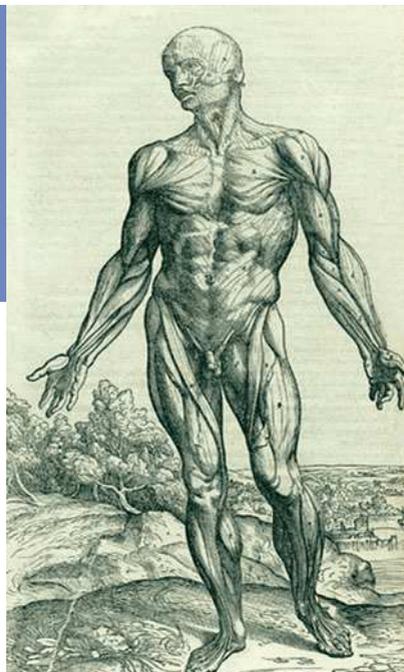


# Enfermedad de POMPE

## Nuevas perspectivas terapéuticas

La enfermedad de Pompe es una dolencia neuromuscular progresiva y debilitante que comprende toda una serie de fenotipos que abarca desde un curso de rápida progresión, que suele ser fatal antes del primer año de vida, hasta un curso de degeneración progresiva, que deriva en una significativa morbilidad y/o mortalidad prematuras.



Algunos pacientes presentan en la infancia temprana una miocardiopatía que progresa rápidamente, debilidad muscular e hipotonía y fallecen de insuficiencia cardiorrespiratoria antes de cumplir un año. Otros pacientes presentan en la infancia o en la edad adulta una debilidad muscular progresiva que deriva en gran dependencia y muerte prematura. La enfermedad puede tener un importante impacto en los pacientes y sus familias. Los pacientes adultos registran un índice más variable de progresión de la enfermedad, pero a pesar de ello la enfermedad de Pompe es una dolencia que avanza implacablemente hasta causar una seria dependencia en el paciente.

La causa subyacente de esta enfermedad hereditaria es el déficit de la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA, por sus siglas en inglés). Las personas que nacen con la enfermedad de Pompe heredan la deficiencia de esta enzima. Las enzimas, que son moléculas de proteína dentro de las células, facilitan reacciones bioquímicas en el cuerpo. La GAA se localiza en vesículas de la célula denominadas lisosomas. En una persona

sana con actividad normal de GAA, esta enzima ayuda a la descomposición de glucógeno, una molécula compleja formada por unidades de azúcares en los lisosomas. En la enfermedad de Pompe la actividad de GAA es muy baja o inexistente y el glucógeno lisosómico no se degrada eficientemente, por lo que se produce una acumulación excesiva de glucógeno en el lisosoma.

Esta acumulación causa graves consecuencias en las células cardíacas, esqueléticas, respiratorias y del músculo liso. La gravedad de la enfermedad y su índice de progresión dependen, por lo general, del grado de déficit enzimático. Cuanto menor sea la cantidad de enzima residual, antes se presentarán los síntomas y más rápido será el curso de la enfermedad.

Los bebés que nacen con una actividad nula de GAA presentan un curso de la enfermedad rápido y fatal. Los síntomas empiezan en la lactancia con hipotonía, debilidad muscular generalizada y miocardiopatía hipertrófica, seguida de fallecimiento por insuficiencia cardiorrespiratoria, normalmente antes del primer año de vida.

Los pacientes que nacen con una actividad GAA baja o moderada experimentan una progresión de la enfermedad más lenta y heterogénea. Los síntomas aparecen en cualquier momento y los pacientes muestran escasa o ninguna afectación cardíaca.

### Prevalencia

La enfermedad de Pompe fue descrita en 1932 por el patólogo holandés Johannes C. Pompe. En las décadas siguientes se reconoció la base patológica del acúmulo de glucógeno en el lisosoma, se relacionó la enfermedad con el déficit hereditario de una enzima en el lisosoma y se observaron fenotipos de inicio de la enfermedad más tardíos. Es difícil estimar la inci-

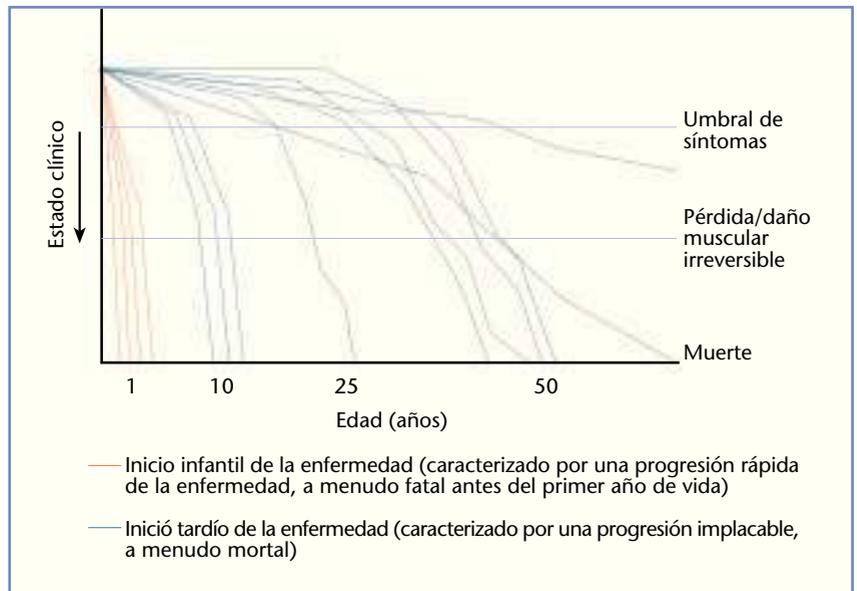
dencia real de la enfermedad de Pompe debido a su rareza. Si nos basamos en los datos disponibles, los investigadores han calculado que la enfermedad afecta aproximadamente a 1 de cada 40.000 nacimientos vivos mundialmente. Al aplicar esta incidencia a la población mundial, se puede calcular que en un tiempo determinado el número de personas que presentan este trastorno fluctúa entre las 5.000 y las 10.000. Consecuentemente, la enfermedad de Pompe se considera una enfermedad huérfana, una denominación para trastornos raros con una prevalencia de menos de 200.000 personas en Estados Unidos y no más de 10.000 personas en Europa.

Actualmente, la enfermedad de Pompe se considera panétnica, lo que significa que afecta a todos los grupos étnicos. Sin embargo, en algunos de estos grupos la enfermedad de Pompe presenta índices más altos. La incidencia de la forma infantil en la población afroamericana es mucho más alta, aproximadamente 1 de cada 14.000, en los adultos caucásicos es de 1 de cada 60.000, mientras que para los niños caucásicos es de 1 de cada 100.000. Se requerirá de otros estudios para determinar si hay otros grupos étnicos que experimenten una frecuencia más alta de la enfermedad.

La enfermedad de Pompe está clasificada como una enfermedad muscular metabólica, una enfermedad por depósito lisosomal (LSD) y una enfermedad por depósito de glucógeno (GSD):

- Como la enfermedad de Pompe es una enfermedad muscular metabólica, comparte el desgaste muscular como elemento en común con más de 40 trastornos neuromusculares diferentes (incluyendo las distrofias musculares).
- Como otras enfermedades de depósito lisosomal (LSD), la enfermedad de Pompe interfiere con la

### Secuencia de la enfermedad de Pompe

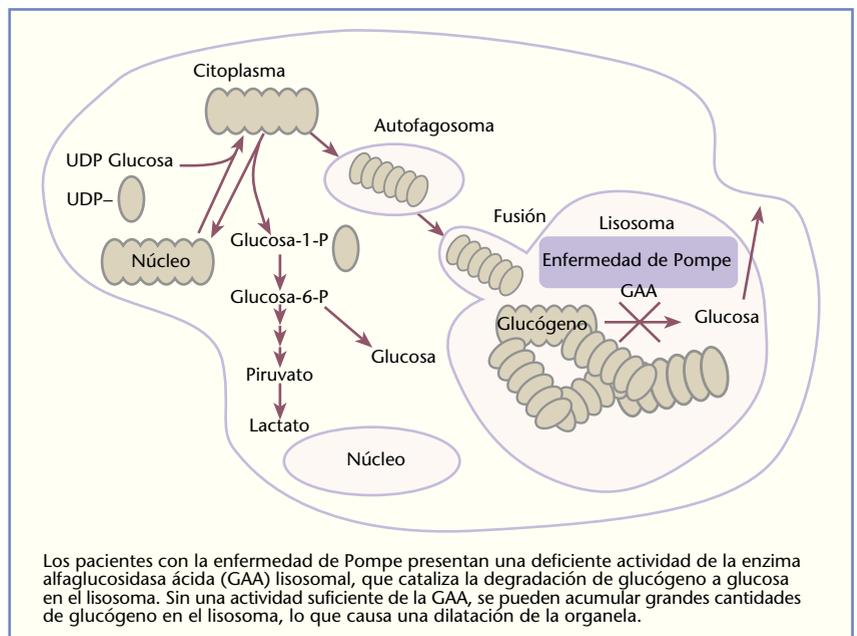


habilidad del cuerpo para degradar moléculas complejas dentro de los lisosomas, causando depósitos y disfunción.

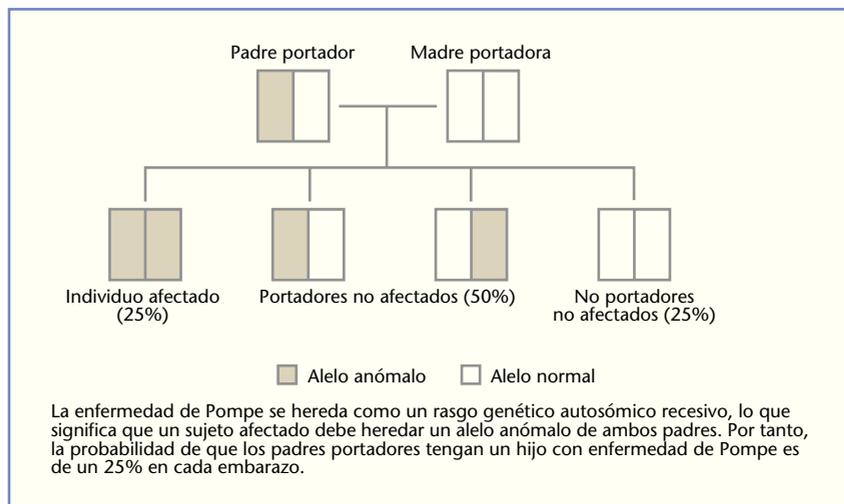
- Como otras enfermedades por depósito de glucógeno (GSD), la enfermedad de Pompe se caracteriza por un defecto en la habilidad para degradar y metabolizar glucógeno.

La función de la alfa-glucosidasa (GAA) es catalizar la degradación de glucógeno a glucosa dentro de los lisosomas. Por ello, la base patológica de la enfermedad de Pompe es el depósito lisosomal de glucógeno, debido a una disminución o falta de actividad de GAA. El grado de acumulación de glucógeno general-

### Patología de la enfermedad de Pompe



### Herencia autosómica recesiva



mente depende de la cantidad de GAA funcional. Miofibrillas sanas son reemplazadas por glucógeno, lo que gradualmente impide la función muscular. La evidencia sugiere que la aptosis y la atrofia por desuso contribuyen al desgaste muscular y a que las células musculares pierdan su capacidad regenerativa. La patología muscular puede preceder a la sintomatología en pacientes con enfermedad de Pompe, ya que la acumulación de glucógeno empieza antes

### Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la enfermedad de Pompe puede verse retardado debido a que es una enfermedad rara con síntomas clínicos inespecíficos. El diagnóstico temprano es vital, dado el carácter progresivo de la enfermedad.

Por lo general, se llega al diagnóstico después de identificar los síntomas principales y tras realizar, a continuación, una serie de análisis de la-

### La GAA es un nuevo fármaco contra la enfermedad de Pompe que reemplaza a la enzima deficitaria en esta enfermedad y es el primer tratamiento que aborda su causa subyacente

de que haya síntomas de debilidad clínica. Por tanto, es posible que el daño muscular inicial no sea clínicamente detectable.

La enfermedad de Pompe es hereditaria como un rasgo genético autosómico recesivo. Por tanto, ambos progenitores deben ser portadores de un gen mutado de GAA y cada hijo que tengan posee un 25% de posibilidades de presentar la enfermedad, un 50% de ser portador y un 25% de ni tener la enfermedad ni ser portador. El gen del GAA se ha localizado en el cromosoma 17 y en la actualidad se han documentado más de 140 mutaciones de este gen.

laboratorio específicos. Por último, se confirma con una determinación cuantitativa de la actividad enzimática de la GAA y/o un análisis molecular para conocer las mutaciones.

Se puede realizar un diagnóstico prenatal de la enfermedad mediante un análisis enzimático directo de células no cultivadas de villa coriónica.

El tratamiento óptimo de la enfermedad de Pompe requiere una combinación de tratamientos específicos y de apoyo. Es preferible que el seguimiento del paciente lo realice un equipo interdisciplinar dirigido por un médico especialista en la dolencia.

Es necesario un cuidado integral y de apoyo para los pacientes, así como un apoyo psicológico para los pacientes y sus familias.

Antes de la aparición de la terapia de sustitución enzimática, el tratamiento de la enfermedad de Pompe se limitaba a los cuidados de apoyo.

### GAA

La enfermedad de Pompe es una dolencia debida al depósito de glucógeno. El glucógeno de los lisosomas desgarrados puede acumularse en el citoplasma, pero los fármacos que promueven la degradación de glucógeno en el citoplasma no poseen ningún efecto terapéutico.

Los tratamientos que alteran la síntesis de glucógeno, como las dietas ricas en proteínas y alanina, se han evaluado en estudios no controlados con resultados variables.

La disponibilidad de una terapia de sustitución enzimática con GAA ha iniciado un camino de esperanza para los pacientes que presentan la enfermedad de Pompe.

El tratamiento temprano con GAA, antes de que ocurran daños musculares irreversibles, puede ayudar a minimizar o incluso a evitar la necesidad de algunos tratamientos de apoyo.

La GAA es un nuevo fármaco contra la enfermedad de Pompe que reemplaza a la enzima deficitaria en esta enfermedad y es el primer tratamiento que aborda su causa subyacente. La secuencia de aminoácidos de GAA es idéntica a la forma natural de GAA humana. La GAA, al igual que la enzima original, degrada el glucógeno y cataliza la hidrólisis de los enlaces glucosídicos alfa-1,4 y alfa-1,6 de glucógeno lisosomal.

La terapia de sustitución enzimática con GAA compensa el déficit de GAA observado en la enfermedad de Pompe mediante su administración a los pacientes en infusiones bisemanales. ■