

5. Adams R, et al. Prevention of a first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1988; 339:5-11.
6. Miller ST, Rao S, et al. Priapism in children with sickle cell disease. *J Urol* 1995; 154:844-847.
7. Vichinsky EP, Neumayr L, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342(25):1855-1865.
8. Arnáez Solís J, Ortega Molina M, et al. Evaluación de veintitrés episodios de síndrome torácico agudo en pacientes con drepanocitosis. *An Pediatr (Barc.)* 2005; 62(3):221-8.
9. Mesa Cuervo JR, Cháñez Leyva O, et al. Modificaciones funcionales ventilatorias en pacientes con anemia drepanocítica y antecedentes de síndrome torácico agudo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2002; 18(2):0-0.
10. Bok Yoo H, Pelegrino R, et al. Síndrome agudo do tórax como primeira manifestação de anemia falciforme em adulto. *J Pneumologia* 2002; 28(4):237-20.
11. Yaster M, Kost Byerky S, et al. The management of pain in sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47 (3):559-87.
12. Jayabose S, Tungal O, et al. Clinical and hematologic effects of hydroxiurea in children with sickle cell anemia. *J Pediatric* 1996; 129:420-431.
13. Charache S, Term ML, Moore R, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332(20):1317-1322.
14. Walters MC, Patiece M, Leisenning W, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335(6):369-376.
15. Nietert P, Abboud M, et al. Bone marrow transplantation versus periodic prophylactic blood transfusion in sickle cell patients at high risk of ischemic stroke: a decision analysis. *Blood* 2000; 95(10):3057-3063.

Miocardopatía hipertrófica neonatal: una forma de presentación clínica de la enfermedad de Pompe

Dres. Constanza P. C. Kingston*, Verónica Sabio Paz* y Claudio L. Solana*

RESUMEN

La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica por déficit de la enzima alfa-glucosidasa ácida lisosómica. Los pacientes afectados presentan hipotonía, alteración de la succión, falta de progreso, imposibilidad de adquirir pautas madurativas y miocardopatía hipertrófica con insuficiencia cardíaca y muerte en el primer año. La manifestación más prominente es la cardíaca, el diagnóstico puede realizarse precozmente por la hipertrofia miocárdica. El diagnóstico temprano cobra mayor importancia a partir del desarrollo de una enzima recombinante humana (rhAGLU). Los pacientes tratados han demostrado mayor supervivencia y adquisición de pautas madurativas.

Presentamos el caso de un recién nacido con miocardopatía hipertrófica en quien se diagnosticó enfermedad de Pompe. A partir del paciente, se diagnosticó a su padre con la forma del adulto de la enfermedad, situación pocas veces descrita. Con el desarrollo de rhAGLU comenzó una nueva era en la historia de la enfermedad y nuestro paciente ya se encuentra en tratamiento.

Palabras clave: enfermedad de Pompe, miocardopatía hipertrófica, alfa glucosidasa ácida, rhAGLU, glucogenosis tipo II.

SUMMARY

Infantile Pompe's disease is a metabolic myopathy caused by absence of lysosomal acid alpha glucosidase. Affected patients present with myopathy, hypotonia, failure to thrive, and they do not achieve motor milestones. Cardiac hypertrophy leads to cardiac failure and death within the first year of life. The most

prominent feature of the disease is cardiac involvement. Patients can be diagnosed early due to the myocardial hypertrophy. Since the development of enzyme replacement therapy with recombinant human alpha glucosidase (rhAGLU) prompt diagnosis is essential. Patients treated with rhAGLU have survived longer and achieved motor milestones unmet by untreated patients.

We report a newborn patient in whom the diagnosis of Pompe's disease was established, and whose father was then diagnosed as having late onset disease, an unusual situation to be found in one family. The development of rhAGLU opens a new era in the history of Pompe's disease, and our patient is now receiving treatment.

Key words: pompe's disease, hypertrophic cardiomyopathy, acid alpha-glucosidase, rhAGLU, type II glucogenosis.

La enfermedad de Pompe (EP) es una miopatía metabólica en la que se encuentra disminuida o ausente la actividad de la enzima alfa-glucosidasa ácida lisosómica (AGA).¹ Los pacientes presentan compromiso del músculo esquelético, cardíaco y de otros órganos por depósito de glucógeno lisosómico. Pompe la describió en 1932,² y tiene una incidencia de 1 en 40.000 recién nacidos.^{3,4} La variedad infantil es mortal antes del año de vida. En los últimos años se desarrolló una enzima AGA recombinante humana para el tratamiento de la EP.^{2,5} Ante la posibilidad de ofrecer a los pacientes una opción terapéutica, el diagnóstico

* Departamento de Pediatría del Hospital Alemán.

precoz de la EP cobra mayor importancia. El objetivo fue presentar un recién nacido con enfermedad de Pompe a partir del diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica (MH).

HISTORIA CLÍNICA

Se presenta el caso de un recién nacido, quien a los dos días de vida presentó temblores finos, con valores normales de glucemia. Al cuarto día tuvo un episodio de cianosis peribucal, palidez, hipotonía y bradicardia marcada, del cual se recuperó espontáneamente. Al examen físico se constató hepatomegalia, bradicardia y desdoblamiento del segundo ruido. En la radiografía de tórax no se observó cardiomegalia, el electrocardiograma (ECG) mostró frecuencia cardíaca (FC) de 80 latidos por minuto (lpm), eje QRS a 150°, intervalo PR ligeramente acortado e hipertrofia de cavidades derechas y del septum interventricular (SIV), con alteración de la repolarización ventricular. El ecocardiograma informó MH no obstructiva (compromiso biventricular), leve dilatación del ventrículo derecho, SIV hipertrófico, disfunción diastólica, función sistólica conservada. Nunca presentó hipoglucemia. Entre los diagnósticos diferenciales de miocardiopatía hipertrófica neonatal se planteó la EP; se completaron exámenes de laboratorio y se solicitó estudio metabólico. Se hallaron valores de transaminasas elevados y valor de CPK de 1576 UI/l (rango 24-190). La fracción CPK-MB al séptimo día fue de 29 UI/l, para una CPK total de 974 UI/l. Todos los hallazgos fueron compatibles con EP. El Holter ECG informó ritmo sinusal, arritmia sinusal marcada, descenso de la FC hasta 66 lpm. El paciente comenzó tratamiento para insuficiencia cardíaca. La confirmación diagnóstica se obtuvo del estudio metabólico en leucocitos de sangre periférica, que informó déficit de enzima AGA lisosómica. Se estudiaron los padres y se encontró que la madre era portadora sana de una mutación para EP y el padre, enfermo con la variedad del adulto. Esta situación, en donde en una misma familia se presentan las dos formas de la enfermedad, es muy infrecuente.

DISCUSIÓN

La glucogenosis tipo II o EP es una enfermedad metabólica autosómica recesiva (AR) en la que la actividad de la enzima AGA lisosómica se encuentra notablemente disminuida y en la variedad infantil, prácticamente ausente.¹ La consecuencia de este déficit es una miopatía grave con depósito de glucógeno, ya que la AGA normalmente degrada el glucógeno lisosómico. La gravedad de la EP se

relaciona con la actividad residual de la enzima.⁶ El gen que codifica esta enzima se encuentra en el cromosoma 17q23^{1,6} y las mutaciones son múltiples, por lo que el diagnóstico se realiza mediante el dosaje de AGA en leucocitos o en fibroblastos obtenidos de biopsia de piel.^{1,6,7} El estudio enzimático en gotas de sangre en papel de filtro posibilita la pesquisa de la enfermedad.⁸

Existen dos formas de presentación de EP: la variedad infantil y la del adulto. La forma infantil evoluciona rápidamente a insuficiencia cardíaca, miopatía grave y muerte; la bibliografía^{1,3,5,7-9,10} describe síntomas desde el primer mes de vida, con una supervivencia promedio entre 6 y 9 meses. Los signos y síntomas más frecuentes son hipotonía, ausencia de reflejos osteotendinosos profundos, dificultad para alimentarse, llanto débil, síntomas respiratorios, hepatomegalia en relación con la insuficiencia cardíaca y arritmias. La muerte sobreviene en el primer año por fallo cardíaco y complicaciones respiratorias.⁷ En la variedad del adulto existiría actividad residual de la AGA, con presentación más tardía y expresión clínica luego de la segunda o tercera décadas. Los adultos afectados no presentan compromiso cardíaco y la manifestación clínica predominante es la debilidad muscular proximal. Encontramos en la literatura un solo caso en el que se informan ambas variedades de la EP en una misma familia,⁶ como en el caso de nuestro paciente, hijo de padre enfermo y madre portadora. El padre del paciente fue evaluado mediante electromiograma y examen funcional respiratorio, ambos alterados y con características compatibles con EP, variedad del adulto y presentaba alteraciones de laboratorio, incluida la elevación de la CPK.

En nuestro paciente, la enfermedad se expresó clínicamente en los primeros días de vida, con temblores, hipotonía y manifestaciones de insuficiencia cardíaca. Tanto el ECG como el ecocardiograma eran característicos de EP (PR corto, miocardiopatía hipertrófica biventricular); sin embargo no son patognomónicos de esta patología. El diagnóstico de EP requiere un alto índice de sospecha clínica ya que la miocardiopatía y las alteraciones eléctricas pueden obedecer a otras patologías: miocarditis infecciosa o miocardiopatía hipertrófica idiopática, entre otras. La bradicardia sinusal puede estar presente o no y la cardiomegalia no siempre es evidente en el período neonatal. Con respecto a la hipotonía, ausencia de reflejos osteotendinosos profundos y temblores, pueden estar presentes en otras glucogenosis (miopatías metabólicas), enferme-

dades mitocondriales (comparten tanto la miocardiopatía como la miopatía, elevación de CPK, hepatomegalia) y la enfermedad de Danon¹¹ (presenta las características clínicas de la EP pero la actividad de la AGA está conservada). Como se mencionó anteriormente, nuestro paciente nunca presentó hipoglucemia. Este dato diferencia a la EP de otras glucogenosis, ya que los tipos III y VI, que se presentan en los primeros meses de vida, se caracterizan por presentar hipoglucemia.⁹ La EP es la única glucogenosis lisosómica con acumulación del glucógeno en los lisosomas. Los pacientes con fibroelastosis endocárdica presentan disnea, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca, pero no miocardiopatía hipertrófica sino dilatación de cavidades.¹² Los hijos de madres diabéticas comparten características clínicas con la EP, pueden presentar MH pero el antecedente materno y la frecuente macrosomía fetal e hipoglucemia orientan al diagnóstico.

El desarrollo de la enzima AGA recombinante humana inicia una nueva era en la historia natural de la enfermedad: la posibilidad de un tratamiento que mejora la calidad de vida y supervivencia. La primera enzima comenzó a probarse en humanos en el año 1999, con resultados promisorios. Esto se debe en gran parte a que el tratamiento enzimático reduce la hipertrofia miocárdica con la consiguiente mejoría de la función cardíaca. Se vio que los pacientes tratados adquieren pautas madurativas motrices, como sentarse y gatear, demostrando la eficacia del tratamiento sobre la función motriz de los pacientes.⁵

CONCLUSIÓN

La EP es una enfermedad autosómica recesiva que, en su forma infantil, lleva a la muerte precoz con gran discapacidad previa. La incidencia global se calcula en 1 en 40.000 recién nacidos vivos para todas las formas de presentación y en 1 en 100.000 recién nacidos vivos para la variedad infantil.⁴ Por todo lo antes expuesto y por la posibilidad de realizar el diagnóstico prenatal y el consejo genético a la familia, la EP debe considerarse como diag-

nóstico diferencial de las miocardiopatías de presentación neonatal. El tratamiento con AGA recombinante humana es la única opción vigente para lograr una mejor sobrevida para estos pacientes. El diagnóstico precoz es fundamental para poder ofrecer al paciente y a su familia una opción terapéutica. Nuestro paciente ya se encuentra recibiendo tratamiento. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirshhorn R, Reuser A. Glycogen storage disease type II: Acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8ª ed. Nueva York, NY: McGraw-Hill 2001:3389-3420.
2. Overview of Pompe Disease, Diagnosing Pompe, Treating Pompe. Disponible en <http://www.pompe.com/healthcare>. Consultado: Marzo 2005.
3. Van den Hout HMP, Wim H, Van Diggelen OP. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; 112:332-340.
4. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 1999; 7(6):713-6.
5. Van den Hout JMP, Kamphoven JHJ. Long term intravenous treatment of Pompe's disease with recombinant alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004; 113:e448-456.
6. Kroos MA, van der Kraan M, van Diggelen OP. Two extremes of the clinical spectrum of glycogen storage disease type II in one family: A matter of genotype. *Hum Mut* 1997; 9:17-22.
7. Wiliam L. Nyham, Pinar T Ozand. Atlas of Metabolic Diseases. 1ª Ed Chapman and Hall, 1998.
8. Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Glycogen storage disease type II. enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2004; 347(1-2):97-102.
9. Behram RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Tratado de Pediatría, 15ª ed. Mc Graw Hill-Interamericana. Cap 73, 1998, 489-493.
10. Anderson WE. Glycogen storage disease type II. eMedicine specialties. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic908.htm>. Consultado: Noviembre 2002.
11. Danon MJ, Oh SJ, Di Mauro S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology* 1981; 31(1):51-57.
12. Maron, BJ. Hypertrophic cardiomyopathy en Mass and Adams Heart Disease Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult. 5ª Ed. Williams & Wilkins, sección IV, 1994, (81):1337-61.