

La afectación aórtica complicada existe en la enfermedad de Pompe de inicio tardío. ¿Debemos tratarla?

Roberto Pertusa-Mataix^{ID}, Manuel Garrido-Montes^{ID}, José Salvador García-Morillo^{ID}

Unidad de Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes Raras en Adultos, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido: 08/10/2024

Aceptado: 13/11/2024

En línea: 31/12/2024

Citar como: Pertusa-Mataix R, Garrido-Montes M, García-Morillo JS. La afectación aórtica complicada existe en la enfermedad de Pompe de inicio tardío. ¿Debemos tratarla? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 147-149. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a13>.

Cite this as: Pertusa-Mataix R, Garrido-Montes M, García-Morillo JS. Complicated aortic involvement in late-onset Pompe disease. Should we treat it? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 147-149. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a13>.

Autor para correspondencia: Roberto Pertusa-Mataix. roberpm97@gmail.com

Palabras clave

- Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II
- Anormalidades cardiovasculares
- Terapia de reemplazo enzimático

Resumen

La enfermedad de Pompe de inicio tardío (*late-onset Pompe disease*, LOPD) es un trastorno raro caracterizado por acumulación de glucógeno en el tejido muscular. Presentamos un caso con afectación vascular aórtica, manifestada como úlcera aórtica y hematoma intramural. Las pruebas genéticas confirmaron mutaciones en el gen GAA (ácido alfa glucosidasa), y la paciente fue diagnosticada con LOPD. Se optó por un manejo conservador, con control estricto de la presión arterial. Tras 12 meses, la evolución fue estable sin necesidad de terapia de reemplazo enzimático. Este caso resalta la importancia de considerar complicaciones vasculares en la LOPD.

Keywords

- Glycogen storage disease type II
- Cardiovascular abnormalities
- Enzyme replacement therapy

Abstract

Late-onset Pompe disease (LOPD) is a rare disorder characterized by glycogen accumulation in muscle tissue. We present the case of a patient with aortic vascular involvement, manifested as an aortic ulcer and intramural hematoma. Genetic testing confirmed mutations in the GAA (acid alpha-glucosidase) gene, and the patient was diagnosed with LOPD. A conservative management approach was chosen, with strict blood pressure control. After 12 months, the patient's condition remained stable without the need for enzyme replacement therapy. This case highlights the importance of considering vascular complications in LOPD.

Puntos destacados

- Este caso de enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD) con afectación vascular aórtica es raro y subraya la importancia del enfoque multidisciplinario. Muestra el potencial de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y resalta la necesidad de un manejo integral de factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Introducción

La enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD) es un trastorno metabólico hereditario causado por la deficiencia de la enzima ácido alfa glucosidasa (GAA), lo que conduce a la acumulación de glucógeno en los lisosomas de las células musculares¹. Clínicamente, la LOPD se manifiesta principalmente por debilidad muscular progresiva y compromiso respiratorio². Sin embargo, en años recientes se han documentado casos que evidencian una afectación vascular, particularmente en la aorta, lo cual es una manifestación clínica inusual en la LOPD³.

Estudios recientes sugieren que la acumulación de glucógeno en las células de músculo liso vascular podría predisponer a alteraciones estructurales en

la aorta, como la formación de aneurismas y úlceras aórticas. Por ejemplo, se ha reportado un caso de un aneurisma gigante de la aorta ascendente en un paciente con LOPD, cuyos hallazgos histológicos imitaban una fibrilinoopatía². Además, se ha observado un aumento de la rigidez aórtica y de la presión arterial en pacientes con LOPD, lo que sugiere una posible relación entre la enfermedad y la afectación vascular^{3,4}.

Este caso clínico ilustra una complicación excepcional de la LOPD, presentándose como un síndrome aórtico agudo. La literatura actual destaca que la afectación vascular en la LOPD aún no está bien caracterizada, lo que refuerza la importancia de considerar esta patología en pacientes con antecedentes familiares de enfermedades vasculares.

Caso clínico

Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Mujer de 53 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, hipotiroidismo y síndrome ansioso-depresivo, en tratamiento habitual con levotiroxina y un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. No refería hábitos

tóxicos como consumo de tabaco o alcohol. Al momento de la consulta en el servicio de Urgencias presentaba dolor torácico intenso, de carácter penetrante, irradiado hacia la espalda, acompañado de malestar general y palpitaciones. No refería síntomas previos compatibles con la LOPD, como debilidad muscular, disnea, disfagia o pérdida de peso. En la exploración física, se constató hipertensión arterial con cifras de presión sistólica entre 170-180 mmHg, que requerían control con labetalol intravenoso. La exploración neuromuscular no mostraba pérdida de fuerza ni alteraciones neurológicas.

Pruebas complementarias

La paciente se sometió a una tomografía computarizada (TC) de tórax con contraste, que mostró una úlcera aórtica penetrante de 2 mm localizada en la pared lateral izquierda de la aorta descendente proximal, sobre una placa de arteriosclerosis, sin signos de disección (figura 1). Las pruebas de laboratorio incluyeron un hemograma, función renal, hepática y niveles de enzimas cardíacas y musculares, y creatinquinasa, todos con valores dentro de la normalidad. En el electrocardiograma se observó un bloqueo completo de la rama izquierda, un hallazgo conocido en la paciente por estudios previos, y un intervalo QT corregido prolongado.



Figura 1. Examen de imagen durante el episodio clínico agudo.

Placa ateroesclerótica presente en la pared lateral izquierda de la aorta descendente proximal, acompañada de una pequeña ulceración de 2 mm.

Como parte de la evaluación del síndrome aórtico agudo, se realizaron pruebas genéticas que identificaron dos mutaciones patogénicas en el gen GAA asociadas a la enfermedad de Pompe: -32-13T>G y 2237G>C. La actividad enzimática de la alfa glucosidasa ácida se midió en 3,2 nmol/h/mg (rango normal: 15-35), confirmando el diagnóstico de LOPD. Cabe destacar que una hermana de la paciente también era portadora de la misma mutación genética.

Evolución

La paciente fue manejada conservadoramente, con control estricto de la presión arterial debido al riesgo de progresión de la lesión aórtica. Tras 12 meses de seguimiento con tratamiento conservador, la evolución de la úlcera aórtica fue favorable, sin evidencia de expansión o complicaciones adicionales (figura 2).

Se observa una ulceración mínima junto con un trombo mural ipsilateral, con un grosor máximo de aproximadamente 6 mm.

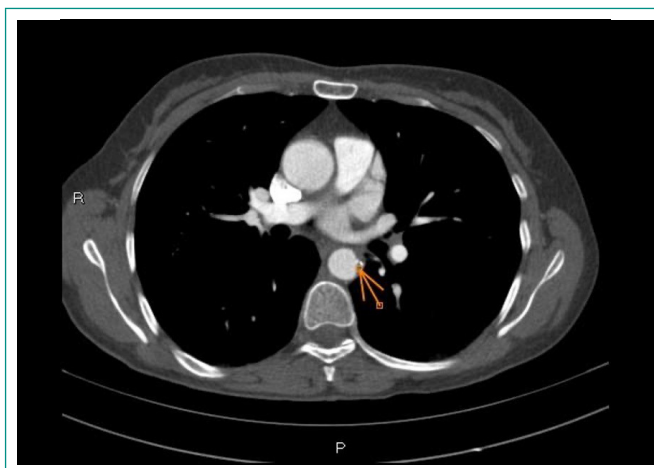


Figura 2. Prueba de imagen a los 12 meses de tratamiento conservador.

Diagnóstico

Enfermedad de Pompe de inicio tardío con afectación vascular aórtica.

Discusión

La identificación de casos de LOPD con afectación vascular, especialmente a nivel de la aorta, constituye un hallazgo clínico relevante que plantea importantes desafíos diagnósticos y terapéuticos. Este caso subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el manejo de la LOPD, dada la complejidad que puede implicar su presentación clínica variada y sus posibles complicaciones cardiovasculares.

El diagnóstico de anomalías aórticas en pacientes con LOPD puede requerir técnicas de imagen avanzadas, como la angiotomografía computarizada o la resonancia magnética cardiovascular, para evaluar la morfología y la extensión de las lesiones aórticas. En nuestro caso, la combinación de antecedentes familiares y síndrome aórtico agudo fueron datos clave para el diagnóstico de LOPD con manifestación vascular como síntoma inicial. Por lo tanto, tras un diagnóstico temprano en un paciente con sospecha clínica, puede existir la posibilidad de realizar pruebas genéticas, especialmente en pacientes jóvenes, aunque aún no está recomendado. Esto representa un área potencial de investigación dada la gravedad de esta condición clínica y la necesidad imperiosa de un diagnóstico y tratamiento precoz para detener su progresión.

La LOPD, al estar caracterizada por la deficiencia de GAA, genera una acumulación de glucógeno en los lisosomas, afectando principalmente el tejido muscular esquelético y, en ocasiones raras, la vasculatura⁵. La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con D-glucosidasa recombinante humana ha mostrado eficacia en la reducción de la carga de glucógeno en el tejido muscular⁶. Los tratamientos recientes, como la avalglucosidasa alfa y la cipaglusosidasa alfa en combinación con miglustat han demostrado mejoras significativas en los resultados clínicos de los pacientes con LOPD⁶. Sin embargo, el efecto de la TRE sobre la afectación vascular continúa siendo un área en desarrollo, y su eficacia en estos casos aún debe ser evaluada en mayor profundidad. Los criterios actuales para iniciar TRE incluyen la presencia de síntomas clínicamente relevantes, como la debilidad muscular progresiva o la insuficiencia respiratoria, junto con evidencias de afectación funcional específica⁶⁻⁷.

En nuestro caso, se adoptó un enfoque conservador, priorizando un control meticuloso de la presión arterial debido al riesgo de complicaciones aórticas. Sin embargo, la decisión de posponer la terapia de reemplazo enzimático ante la ausencia de criterios específicos resalta la importancia de evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de esta intervención en pacientes con LOPD

y afectación aórtica. Esto subraya la notable escasez de ensayos clínicos en pacientes con LOPD y complicaciones vasculares o valvulares, lo que sugiere un área propicia para una mayor exploración.

La literatura ha documentado una amplia variabilidad en la presentación clínica de la LOPD, con manifestaciones que van desde problemas neuromusculares hasta complicaciones respiratorias y cardiovasculares⁶ (tabla 1).

Sistema musculoesquelético
Debilidad progresiva de las extremidades (cinturas)
Atrofia muscular
Hiporreflexia
Alteraciones en la marcha
Intolerancia al ejercicio (cansancio y fatiga temprana)
Dolor muscular y calambres
Contracturas y deformidades (ej., escoliosis)
Retraso en el desarrollo motor (principalmente en niños)
Sistema respiratorio
Disnea de esfuerzo
Ortopnea
Trastornos respiratorios durante el sueño (hipoventilación)
Tos débil
Infecciones respiratorias recurrentes
Otros
Hemorragia subaracnoidea (posible aneurisma cerebral)
Disfagia
Pérdida de peso

Tabla 1. Signos y síntomas más comunes en la evaluación inicial de la LOPD.

En el caso de pacientes con afectación vascular, se ha observado que la acumulación de glucógeno en las células de músculo liso de la aorta puede predisponer a un aumento de la rigidez arterial, lo que incrementa el riesgo de desarrollar aneurismas y úlceras aórticas⁶⁻⁷. Además, la coexistencia de factores de riesgo como hipertensión arterial y dislipidemia pueden agravar el riesgo cardiovascular en estos pacientes, lo cual enfatiza la importancia de un manejo integral de los factores de riesgo en esta población. En este caso, la hipertensión arterial fue inicialmente manejada con labetalol intravenoso en el contexto agudo en urgencias. En la literatura se sugiere, como alternativas terapéuticas para el control de la presión arterial en pacientes con LOPD, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta y bloqueadores de los canales de calcio⁷⁻⁸.

El manejo de los pacientes con LOPD debe ser altamente individualizado, integrando no solo la TRE cuando esté indicada, sino también el tratamiento nutricional y la incorporación de ejercicio físico, factores esenciales para optimizar la función muscular y mejorar la calidad de vida. La terapia génica representa un avance terapéutico prometedor para el futuro, con el potencial de corregir de manera específica el defecto enzimático, lo cual podría beneficiar tanto al tejido muscular como a la vasculatura en los pacientes con LOPD.

Conclusiones

La LOPD con afectación vascular se presenta como una manifestación clínica atípica, que afecta predominantemente a adultos y conlleva una alta tasa de morbilidad y mortalidad. El diagnóstico es desafiante debido a su baja prevalencia, requiriendo una amplia experiencia clínica y un alto nivel de sospecha. El manejo de estos pacientes requiere de equipos multidisciplinares. Actualmente, la terapia de reemplazo no tiene indicación en este perfil clínico. Es imperativo realizar más estudios observacionales para esclarecer los posibles beneficios clínicos de la terapia de reemplazo en esta forma de enfermedad de Pompe.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

- Goeber V, Banz Y, Kaeberich A, Carrel T. Huge aneurysm of the ascending aorta in a patient with adult-type Pompe's disease: histological findings mimicking fibrillinopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43: 193-195. doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs489> (último acceso nov. 2024).
- van Kooten HA, Roelen CHA, Brusse E, van der Beek NAME, Michels M, van der Ploeg AT, et al. Cardiovascular disease in non-classic Pompe disease: a systematic review. *Neuromuscul Disord.* 2021; 31: 79-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.10.009> (último acceso nov. 2024).
- Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med.* 2019; 7: 284. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.24> (último acceso nov. 2024).
- Belfiore MP, Iacobellis F, Acampora E, Caiazza M, Rubino M, Monda E, et al. Aortopathies in mouse models of Pompe, Fabry and Mucopolysaccharidosis IIIB lysosomal storage diseases. *PLoS One.* 2020; 15: e0233050. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233050> (último acceso nov. 2024).
- van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 362(15): 1396-1407. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61555-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61555-x) (último acceso nov. 2024).
- Schofer B, Kishnani PS, Bratkovic D, Byrne BJ, Claeys KG, Díaz-Manera J, et al. 104-week efficacy and safety of cipaglucosidase alfa plus miglustat in adults with late-onset Pompe disease: a phase III open-label extension study (ATB200-07). *J Neurol.* 2024;271(5):2810-2823. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12236-0> (último acceso nov. 2024).
- Díaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladhani S, Mozaffar T, Straub V, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurology.* 2021; 20(12): 1012-1026. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00241-6) (último acceso nov. 2024).
- van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, van der Beek NAME, Brusse E, Roelen CHA, van Doorn PA, et al. Cardiovascular disease in non-classic Pompe disease: a systematic review. *Neuromuscul Disord.* 2021; 31: 79-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.10.009> (último acceso nov. 2024).