Caso clínico
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (7): 484-487.

Enfermedad de Pompe: detección de portadores en un estado del sureste de México: reporte de un caso

Pompe disease: carrier detection in a southeastern state of Mexico: a case report.

Margarita Josefina Hernández-Morales,[1] Ever Domínguez-Morales,[2] Leonardo Ulises García-Pérez,[3] Clara Magdalena Martínez-Hernández[4]

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Pompe es un padecimiento autosómico recesivo del metabolismo del glucógeno causado por la deficiencia parcial o total de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida (*GAA*). Su incidencia es variable y depende de la región geográfica y el origen étnico.

OBJETIVO: Reportar un caso de mutación previamente descrita en población mexicana relacionada con enfermedad de Pompe.

CASO CLÍNICO: Paciente de 21 años, llegó al servicio de Genética enviada de un centro de salud por el antecedente de dos muertes perinatales. En la evaluación de la pareja se encontraron antecedentes de importancia de consanguinidad (primos hermanos) y ginecoobstétricos: dos embarazos, dos partos y dos muertes perinatales por miocardiopatía de causa desconocida. Las ecografías de los embarazos previos no reportaron alteraciones, tampoco en la exploración física. Debido a los antecedentes se decidió la búsqueda de portadores de la enfermedad de Pompe en la rama materna.

CONCLUSIÓN: Se tomaron en consideración la detección y diagnóstico de portadores de errores innatos del metabolismo debido a los antecedentes recopilados en la historia clínica (muertes perinatales, consanguinidad). Se reporta una mutación previamente descrita en población mexicana relacionada con la enfermedad de Pompe.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Pompe; glucógeno; lisosomal; alfa-glucosidasa ácida; etnicidad; mutación; muertes perinatales.

Abstract

BACKGROUND: Pompe's disease is an autosomal recessive disease of glycogen metabolism; caused by partial or total deficiency of the lysosomal enzyme alpha-glucosidase acid (GAA). Its incidence is variable and depends on the geographical region and ethnicity.

OBJECTIVE: Report a case of previously described mutation in Mexican population related to Pompe disease.

CLINICAL CASE: A 21-year-old female who attends first-time genetics services, with reference to a health center due to a history of two perinatal deaths. An evaluation of the couple is performed, with a history of the importance of consanguinity (first cousins), a gynecoobstetric history: pregnancy 2, births 2. Two perinatal deaths due to cardiomyopathy of unknown cause. Ultrasound findings of previous pregnancies, without report of alterations. A physical examination of both patients, without phenotypic alteration. Due to the aforementioned background, it is decided to search for carriers of Pompe disease in the maternal branch.

CONCLUSION: In this case the detection and diagnosis of carriers of inborn errors of metabolism, the antecedents collected in the clinical history (perinatal deaths, consanguinity) were taken into consideration. Publicizing a mutation previously described in the Mexican population, which is related to Pompe disease.

KEYWORDS: Pompe Disease; Glycogen; Lysosomal; Alpha Glucosidase Acid; Ethnicity; Mutation; Perinatal Deaths.

[1] Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.
[2] Adscrito al Departamento de Genética Médica.
[3] Jefe del servicio de Biología de la Reproducción.
[4] Jefa de investigación.
Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer, Villahermosa, Tabasco, México.

Recibido: febrero 2020

Aceptado: marzo 2020

Correspondencia
Margarita Josefina Hernández Morales
drama_089m@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Hernández-Morales MJ, Domínguez-Morales E, García-Pérez LU, Martínez-Hernández CM. Enfermedad de Pompe: detección de portadores en un estado del sureste de México: reporte de un caso. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (7): 484-487.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i7.3923

ANTECEDENTES

La enfermedad de Pompe (glucogenosis tipo ll, deficiencia de maltasa ácida; OMIM #232300)[1,2] es un padecimiento autosómico recesivo del metabolismo del glucógeno causado por la deficiencia parcial o total de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida (*GAA)* debida a mutaciones del gen *GAA,* localizado en 17q25.3.[3,4]

La enfermedad de Pompe puede afectar de manera indistinta a mujeres y hombres. Su incidencia es variable y dependiente de la región geográfica y del origen étnico. La incidencia prevista, basada en la frecuencia de portadores es de 1 caso por cada 138,000 para la enfermedad infantil clásica y 1 en 57,000 para la enfermedad de inicio tardío.[5,6]

El objetivo es: reportar un caso de mutación previamente descrita en población mexicana relacionada con enfermedad de Pompe.

CASO CLÍNICO

Paciente de 21 años, con antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus por parte de la abuela paterna, padre con hipertensión arterial crónica. Antecedentes personales patológicos: hipertensión arterial crónica sin tratamiento establecido y sobrepeso. Antecedentes gineco-obstétricos: menarquia a los 12 años, con ciclos regulares de 6 días de duración; telarquia a los 12 años; inicio de la vida sexual activa a los 16 años; dos embarazos y dos partos.

Ingresó al Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer referida de un centro de atención de segundo nivel debido al antecedente de dos muertes perinatales, con datos de hipertrofia miocárdica e hipotonía. En la evaluación de la pareja, en el interrogatorio directo, negaron antecedentes familiares de patología genética-reproductiva. Se corroboró el antecedente de consanguinidad positiva (primos hermanos) (**Figura 1**). Los reportes ecográficos de los embarazos previos no informaron alteraciones. En la exploración física de ambos no se encontraron datos fenotípicos de importancia. Debido a los antecedentes descritos se decidió que fueran evaluados por un equipo multidisciplinario; se solicitaron pruebas bioquímicas para confirmar o descartar la sospecha de portador de error innato del metabolismo.

De la muestra de gota en sangre seca de la paciente se reportó: alfa-glucosidasa ácida: 1.13 µmol/L/h (más de 4.46); del hombre: alfa-glucosidasa ácida: 8.71 µmol/L/h. Debido a la baja actividad enzimática se llevó a cabo la secuenciación para caracterizar el genotipo de la paciente (**Cuadro 1**). Ante la complejidad del caso se decidió la búsqueda de portadores de enfermedad de Pompe en la rama materna (**Cuadro 2**). Con base en el reporte no se emprendió la búsqueda de portadores en la rama paterna.

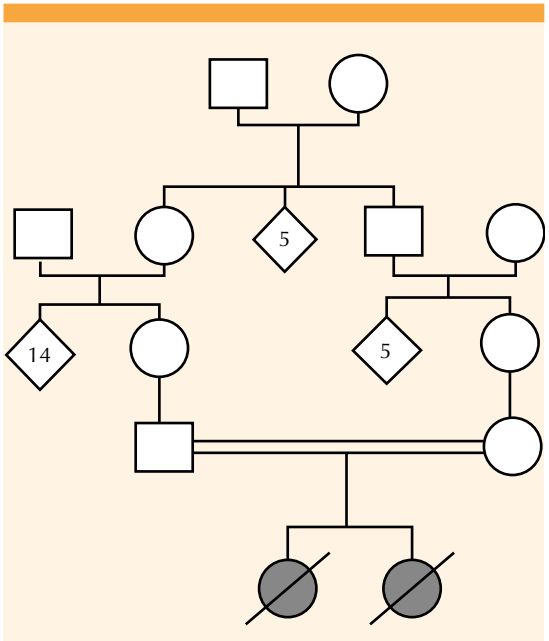


Figura 1. Árbol genealógico.

Cuadro 1. Reporte final de la secuenciación del gen *GAA* en la paciente del caso clínico

Clasificación	Cigosidad	Cambio de nucleótido	Efecto de la proteína-cambio del aminoácido	Localización
Predictiva patogénica	Heterocigoto	C.1719c>a	Asn573lys	Exón 12

Cuadro 2. Actividad enzimática de la alfa-glucosidasa ácida en la familia materna

Parentesco	Código	Reporte	Valor	Unidades
Padre	GAA	6.93	> 4.46	µmol/L/h
Madre	GAA	4.94	> 4.46	µmol/L/h
Hermana	GAA	6.27	> 4.46	µmol/L/h

DISCUSIÓN

La enfermedad de Pompe tiene un amplio espectro clínico porque deriva del depósito de glucógeno en el tejido muscular y visceral. Es evidente que la función cardiaca, en la variante de inicio temprano, tiene un daño considerable; aun así pueden conseguirse desenlaces satisfactorios con la terapia de reemplazo enzimático, con la que se consigue el remodelamiento del miocardio y de la función ventricular; por lo tanto, disminución del grosor de la pared ventricular.[7,8]

Para la forma infantil, la edad promedio al momento del diagnóstico se encuentra entre los 4.5-5.3 meses, en coincidencia con el inicio de los síntomas y el fallecimiento de los recién nacidos aquí reportados debido a miocardiopatía hipertrófica e hipotonía (fallecimiento a los 4 y 5 meses).[9,10]

La demostración de la reducción de la actividad de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida (GAA) en una mancha de sangre seca o leucocitos, seguida de la secuenciación del gen *GAA*, confirma la enfermedad. Los ensayos de actividad enzimática que utilizan fibroblastos de la piel o tejido muscular son alternativas a las pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico.[9,11] En la población mexicana se han descrito mutaciones previas del gen *GAA*;[12,13] en nuestro caso comunicamos una mutación previa (C.1719c>a), similar a la mencionada en la bibliografía.[14]

Luego de caracterizar genéticamente el caso índice se recomienda, en los familiares en riesgo, la búsqueda y detección de portadores. En el caso aquí comunicado se efectuó la búsqueda intencionada de portadores en familiares de la rama materna. La identificación y clasificación de la mutación del gen *GAA* permitió establecer el pronóstico desde el punto de vista reproductivo.[15]

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de portador de errores innatos del metabolismo se establece con base en los antecedentes de la historia clínica (muertes perinatales, consanguinidad). La aplicación del método clínico, junto con los hallazgos bioquímicos, es indispensable para el diagnóstico de esta enfermedad genética. El reporte de la secuenciación del gen *GAA* en la paciente fue previamente informado en la población mexicana.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i7.3923

REFERENCIAS

1. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: (acid maltase) deficiency. In: Valle D, et eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID). New York: McGraw-Hill. Chap 135. doi: 10.1036/ommbid.417.
2. Tortorelli S, et al. Moonlighting newborn screening markers: the incidental discovery of a second-tier test for Pompe disease. Genet Med. 2018; 20 (8): 840-46. https://doi.org/10.1038/gim.2017.190
3. Moravej H, et al. A New mutation causing severe infantile-onset pompe disease responsive to enzyme replacement therapy. Iran J Med Sci. 2018; 43 (2): 218-22. PMID: 29749992
4. Löscher WN, et al. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. J Neurol. 2018; 265 (1): 159-64. https://doi.org/10.1007/s00415-017-8686-6
5. Van den Hout H, et al. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. Lancet 2000; 356 (9227): 397-8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02533-2
6. Burton BK, et al. The Initial Evaluation of Patients After Positive Newborn Screening: Recommended Algorithms Leading to a Confirmed Diagnosis of Pompe Disease. Pediatrics 2017; 140 (Suppl 1): S14-S23. https://doi.org/10.1542/peds.2016-0280D
7. Howell RR, et al. Diagnostic challenges for Pompe disease: an under-recognized cause of floppy baby syndrome. Genet Med 2006; 8 (5): 289-96. https://doi.org/10.1097/01.gim.0000204462.42910.b8
8. Chan J, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. Mol Genet Metab 2017; 120 (3): 163-72. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.004
9. Byrne BJ, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. Mol Genet Metab 2011; 103 (1): 1-11. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.02.004
10. Capelle CI, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. Orphanet J Rare Dis 2016; 65: 1-11. https://doi.org/10.1186/s13023-016-0442-y
11. Kishnani PS, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 2006; 148 (5): 671-6. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.033
12. Esmer C, et al. A novel homozygous mutation at the GAA gene in Mexicans with early-onset Pompe disease. Acta Myol 2013; 32 (2): 95-99. PMID: 24399866
13. Grijalva A, et al. Prevalence and ancestral origin of the c.1987delC GAA gene mutation causing Pompe disease in Central Mexico. Meta Gene 2018; 15: 60-64. https://doi.org/10.1016/j.mgene.2017.11.005
14. Bali DS, et al. Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: Lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2012; 160 (1): 40-49. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31319
15. Atherton AM, Salvatore D. The role of genetic counseling in Pompe disease after patients are identified through newborn screening. Pediatrics 2017; 140 (1): 46-50. https://doi.org/10.1542/peds.2016-0280F

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015.