

# **Las Glucogenosis en España: Últimos Avances y Guías Actualizadas**

**Javier Fernández Salido  
Alberto Molares Vila  
Jesús Sueiro Justel  
Juan J. Albero Samper  
Benjamín Antón  
Antonio M. Bañón Hernández  
Laura Castells Molines  
José Luis Ceide Arias  
Leonor Fernández Marcos  
María José Santos García**

**Las Glucogenosis en España:  
Últimos Avances y Guías Actualizadas**

**Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis**

**Javier Fernández Salido, Alberto Molaes Vila,  
Jesús Sueiro Justel, Juan J. Albero Samper,  
Benjamín Antón, Antonio M. Bañón Hernández,  
Laura Castells Molines, José Luis Ceide Arias,  
Leonor Fernández Marcos, María José Santos García  
(editores)**

Esta edición cuenta con la colaboración de:

genzyme

# ÍNDICE

## I. ÚLTIMOS AVANCES

1. Centro de referencia estatal de personas con enfermedades raras y sus familias. **MA. Ruiz Carabias** .....2
2. Variedades de debut temprano en la enfermedad de Pompe. **M. Ley Martos** .....22
3. Complicaciones a largo plazo de las glucogenosis hepáticas tipo I, III, VI y IX. **E. Martín Hernández** ..... 41
4. Enfermedad de Pompe: Actualización. **C. Martínez** .....53
5. Alimentación en el paciente con glucogenosis hepática. **JM. Moreno Villares**.....59
6. Glycogen storage disease type 1a: from bench to clinic. **A. Eva, R. Lavieri, R. Resaz y L. Varesio** ..... 73
7. Investigación terapéutica en enfermedades raras: fertilización cruzada entre campos. La experiencia en hiperoxaluria primaria y posibles aplicaciones para la enfermedad de Pompe. **E. Salido** .....84

## II. GUÍAS ACTUALIZADAS

1. Guía informativa para la glucogenosis tipo I (enfermedad de von Gierke). **J. Sueiro et al** .....93
2. Guía informativa para la glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe). **J. Fernández Salido** .....113
3. Guía informativa para la glucogenosis tipo III (enfermedad de Cori- Forbes). **A. Molares Vila** .....150
4. Guía informativa para la glucogenosis tipo IX (deficiencia de fosforilasa kinasa). **L. Castells Molines et al** ..... 172

# **CENTRO DE REFERENCIA ESTATAL DE PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS Y SUS FAMILIAS**

**Miguel Ángel Ruiz Carabias**

Director del Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras. Burgos.

## **1.- Introducción**

Una enfermedad es catalogada como rara en base a la baja frecuencia de aparición en la población, en concreto cuando es menor a 5 casos por 10.000. Existen más de 6.000 enfermedades poco comunes y entre ellas una gran heterogeneidad en cuanto a presentación, edad de aparición, síntomas y niveles de deficiencia y discapacidad a las que pueden dar o no dar lugar.

Según EURORDIS se estima que hoy existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras diferentes, que afectan entre el 6% y 8% de la población total, en otras palabras, entre 24 y 36 millones de personas en la Comunidad Europea.

Conforme a las primeras estimaciones de Eurostat, la actual Unión Europea tenía una población de 378.5 millones de habitantes el 1 de enero de 2003. Si estimamos, en el mejor de los casos, un 6% de afectados por estas dolencias, unos 23 millones de ciudadanos de la actual Unión Europea (15 Estados miembros) se ven afectados por enfermedades raras.

Es nuestro país tampoco existen estudios que faciliten cifras precisas, pero siguiendo los datos de la UE y teniendo en cuenta que la población total de España en 2003, según datos oficiales del INE, es de 42.717.065 personas, se puede deducir que el número total de españoles afectados por estas dolencias, sería de 2.563.024 personas. Si estimamos la población mayor de 65 años en un 17%, según datos del INEM, y restamos esta cifra, por no ser población susceptible de intervención en el Centro, la población diana, a la que va dirigida su acción, sería de 2.127.310 personas de entre 0 y 65 años afectadas por estas patologías minoritarias.

Dentro de la diversidad de características mostrada por las distintas enfermedades denominadas raras o poco comunes, hay un elemento común que es la necesidad de promover la atención sociosanitaria mediante el desarrollo de programas integrales destinados a grupos monográficos de una enfermedad rara determinada o grupo de enfermedades similares, priorizando la atención a niños y jóvenes afectados, especialmente a los dependientes, y a sus familias.

El Centro de Referencia de personas con enfermedades raras y sus familias es un recurso estatal, creado por la Administración General del Estado, para la promoción de recursos (servicios, equipamientos, métodos y técnicas de intervención, etc) en todo el territorio del Estado. Desarrollará experiencias piloto y buenas prácticas en asociación con diferentes redes de recursos.

Existe además una absoluta necesidad de equiparar la investigación y atención con la de enfermedades más comunes, igualando así los derechos de estas personas con el resto de ciudadanos garantizando la equidad, calidad, seguridad y eficiencia en la atención.

De ahí la importancia de las funciones que como centro de referencia en materia de difusión y divulgación, recopilación de información e investigación sobre todos aquellos aspectos sociosanitarios relacionados con las enfermedades raras.

Para el cumplimiento de estas misiones de carácter sociosanitario, se hace imprescindible la cooperación y coordinación con otras instancias. Esta colaboración se articulará mediante una organización en red que posibilite la coordinación de todos los recursos de los distintos ámbitos de actuación.

Del mismo modo, este Centro de Referencia Estatal, no desarrollaría adecuadamente sus misiones sin la estrecha y continua colaboración con el movimiento asociativo y más en concreto con la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) que, actualmente, está integrada por más de 180 asociaciones españolas de afectados por diferentes Enfermedades raras.

El hecho de intervenir, con población infantil y juvenil, hace también imprescindible la estrecha cooperación con las Administraciones competentes en materia de educación y más en concreto con los equipos de orientación educativa y psicopedagógica tanto generales como específicos según los casos.

El Centro de Referencia en Enfermedades Raras es un recurso estatal especializado en la atención sociosanitaria de personas con enfermedades raras y sus familias, con el fin de mejorar su calidad de vida e integración social.

Se crea con la finalidad de promover en todos los territorios del Estado la integración social y la mejora en la calidad de vida de estas personas y de sus familias cuidadoras.

Desarrollará una doble misión:

Como Centro de Referencia tiene encomendadas misiones de coordinación, investigación, innovación, formación de profesionales, divulgación y sensibilización, apoyo a otros recursos y otras que se irán especificando, destinado a profesionales, Instituciones y usuarios y sus familias.

Como Centro especializado en la atención integral a personas con enfermedades raras y a sus familias. En este sentido pondrá en marcha distintos programas destinados a las diferentes enfermedades raras. desde una concepción sociosanitaria.

Asimismo este Centro cumplirá una importante función a través de los programas previstos de respiro para las familias que además promoverá entre los afectados el mutuo conocimiento e intercambio de experiencias.

El Instituto de Mayores y Servicios Sociales asume esta iniciativa en uso de las competencias que le confiere en su artículo 16.2 la Ley Orgánica 9/1992, de transferencia de competencias del Estado a las Comunidades Autónomas que accedieron a la autonomía por la vía del artículo 143 de la Constitución.

## **2.- Naturaleza del centro**

## 2.1.- Fines y objetivos

El Centro de Referencia Estatal, se crea con la doble finalidad de promover la información, investigación y formación de los profesionales y prestar apoyo a los afectados y sus familias cuidadoras para la mejora de su calidad de vida.

Es necesario diferenciar y **conceder rango propio a las enfermedades raras** como una de las líneas de intervención social y soporte comunitario más importantes y prioritarias en la esfera de los poderes públicos y del sistema de protección social.



El Centro pretende conseguir la **especialización sectorial** de la intervención en el sistema de atención a la discapacidad y **promover e impulsar, de una forma coordinada**, foros de encuentro, intercambio de conocimientos y cooperación con todos los actores relacionados con las enfermedades raras: usuarios, familias, profesionales, administraciones públicas, movimiento asociativo etc.

## 3.- Estructura del centro de referencia estatal

Para el logro de sus fines, contará con dos unidades diferenciadas aunque relacionadas entre sí, que desarrollaran los siguientes servicios:

- Servicios de Referencia
- Servicios de Intervención Integral con las familias

Además, contará con un Área de Dirección y Administración que será común para ambas unidades. El Organigrama del Centro de Referencia figura en el Anexo II.

## 4.- Servicios de referencia

### 4.1.- Fines y objetivos

Los Servicios de Referencia se plantean como recursos especializados para la investigación, el estudio y conocimiento de las enfermedades raras, así como para la

formación de los profesionales que trabajan en este sector y la difusión de sus conocimientos para mejorar la situación de estas personas y sus familias cuidadoras.

Se crean con la finalidad de ofrecer a todo el territorio español la información, el asesoramiento, la formación, el apoyo y el impulso necesario para la optimización de la atención a estas personas en términos de calidad, innovación y adecuada gestión del conocimiento. Pretenden, por tanto, apoyar la mejora de la calidad de vida y la plena integración como ciudadano de las personas afectadas por enfermedades raras.



El Centro de Referencia podrá establecer con otras entidades públicas o privadas colaboraciones para impulsar investigaciones, programas específicos y proyectos de atención a los afectados y a sus familias. Las instituciones con las que se convenie tendrán la consideración de **Centros Asociados al Centro de Referencia**.

Para el logro de sus fines, el Centro en su función de Referencia pretende alcanzar, entre otros, los siguientes objetivos:

- **Crear un gran centro de información, orientación y documentación sobre las enfermedades raras:** que dispondrá de una base de datos, permanentemente actualizada, que describa las características de cada una de las enfermedades catalogadas como raras, los recursos, nacionales e internacionales, sociosanitarios disponibles, y los programas que se estén llevando a cabo para el mejor tratamiento de estas enfermedades. Esta información se facilitará a toda la persona que la demande y especialmente a los afectados, a las familias, a los profesionales, a las administraciones publicas y a las ONG que trabajan en esta área.
- **Promover la investigación y la evaluación:** impulsando proyectos e iniciativas relacionados con la atención a las personas con enfermedades raras, con el fin de contrastar y evaluar procesos asistenciales, mecanismos de evaluación y resultados de las intervenciones. Estas investigaciones las realizara en colaboración con el Instituto de Enfermedades Raras y con otras entidades públicas o privadas especializadas en la enfermedad de que se trate.

- **Prestar asesoramiento y asistencia técnica:** al conjunto de organismos o entidades interesadas sobre la cualquier tema relacionado con la enfermedad y especialmente acerca de la creación de recursos sociosanitarios, diseño y planificación técnico-funcional de los dispositivos, presupuestos, recursos humanos, etc.
- **Elaborar un plan de formación de especialistas para la integración psicosocial de las personas afectadas:** dirigido tanto a los profesionales de las entidades públicas o privadas relacionados con la atención como a otros profesionales y entidades que estén trabajando o vayan a trabajar en esta área.
- **Establecer una red de colaboración para el intercambio de experiencias:** a nivel nacional e internacional, que recoja las buenas prácticas desarrolladas en la atención sociosanitaria de estas personas y de las familias cuidadoras.
- **Crear cauces de colaboración intersectoriales:** entre organismos públicos a través de la promoción de iniciativas destinadas a lograr una atención coordinada, especialmente con los Ministerios de Sanidad y Consumo y de Educación.
- **Establecer cauces de cooperación permanente con el movimiento asociativo:** especialmente con las ONG de ámbito nacional para impulsar los proyectos e iniciativas que este sector demande.
- **Realizar campañas de difusión sobre las enfermedades raras que eviten y eliminen la discriminación:** se trata de informar a la sociedad sobre las enfermedades raras y concienciarla para que estas personas sean aceptadas y tratadas como ciudadanos de pleno derecho y transmitir el mensaje de que es obligación de todos hacerles la vida más fácil.

Además de estos objetivos, el Centro de Referencia podrá establecer, con otras entidades públicas o privadas, colaboraciones especiales para impulsar la implantación de proyectos piloto o novedosos en la atención de estos pacientes y de sus familias. Estos centros tendrán la consideración de “**Centros Asociados**” al Centro de Referencia.

#### **4.2.- Estructura de los servicios de referencia**

Los Servicios de Referencia pondrán a disposición de los profesionales, de las organizaciones e instituciones, de los usuarios y de sus familias un servicio de información, investigación y documentación, un plan de formación de especialistas y un servicio de asistencia técnica.



Existirá una Carta de Servicios en la que se relacionaran y describirán los servicios ofertados por el Centro y en la cual se harán explícitos los compromisos de gestión y de calidad, así como los mecanismos de seguimiento y de mejora continua de las atenciones.

Los Servicios de Referencia se estructurarán atendiendo a los objetivos planteados anteriormente en las siguientes áreas:

- Área de Información, Documentación, Investigación y Evaluación
- Área de Formación, Asistencia Técnica y Cooperación intersectorial

#### **4.2.1.- Área de información, documentación, investigación y evaluación**

Esta área, está dirigida a recopilar, sistematizar, informar y difundir todos los datos, publicaciones y estudios relacionados con la atención a personas afectadas por enfermedades raras. Se procurará la máxima accesibilidad al material, para lo cual dicha documentación se archivará tanto en formato de papel, CD, vídeo y DVD y en soporte informático colocado en la página web del Centro.

Esta área será la responsable y encargada de desarrollar al menos los siguientes servicios:

- **Centro de documentación.** Encargado de recopilar, sistematizar y difundir los conocimientos, datos e informaciones sobre todo lo relacionado con cada una de las enfermedades consideradas como raras. El centro de documentación contará con Biblioteca, Hemeroteca y Videoteca especializadas en el tema.
- **Espacio Web.** Consiste en la creación y mantenimiento de un servicio de información y consulta en Internet sobre las enfermedades raras coordinado desde el IMSERSO y vinculado a otros recursos de internet.
- **Departamento de prospecciones y análisis situacionales.** Encaminado a recabar datos y a conocer y analizar de manera sistemática la situación de las personas con enfermedades raras en todos los ámbitos.

- **Publicaciones.** El Centro, llevará a cabo la edición y difusión (en el marco del Plan Editorial del IMSERSO) de libros, documentos y revistas sobre aspectos actuales de interés e innovadores en lo relacionado con las enfermedades raras.

Asimismo, esta Área fomentará la investigación científica y el desarrollo de métodos y técnicas de intervención a través de la promoción de estudios, investigaciones y experiencias piloto en el ámbito de la atención sociosanitaria y la inserción sociolaboral a personas afectadas por alguna enfermedad rara, que sirvan para mejorar la calidad de la atención y de los servicios ofertados a este colectivo y optimizar su integración sociolaboral. Esta área será la responsable y encargada de impulsar las siguientes actuaciones:

- **Proyectos de investigación.** Se realizarán proyectos de investigación de interés general en dos ámbitos principales: en el propio Centro por los profesionales adscritos al mismo y en colaboración con el Instituto de Enfermedades Raras, las Comunidades Autónomas, Universidades, grupos acreditados de trabajo y otras entidades públicas o privadas, especializadas en esta materia. Esta colaboración se podrá llevar a cabo a través de convenios o contratos.

- **Estudios.** Se promoverán y realizarán estudios sobre temas concretos relacionados con las enfermedades raras, priorizándose, las de detección de las necesidades de este sector.

- **Evaluación de programas, métodos y dispositivos.** Se establecerán sistemas de evaluación en las siguientes líneas:

- a. De los avances científicos y las evidencias en el campo de la atención a personas afectadas por una enfermedad rara.

- b. De servicios y modelos de planificación y gestión (cobertura, efectividad, calidad y variabilidad).

- c. De la relación eficiencia, coste-utilidad, impacto social..., de las diversas alternativas y propuestas desarrolladas en los distintos ámbitos nacionales.

- **Elaboración de protocolos de actuación.** En base a los resultados obtenidos de las distintas investigaciones y estudios, se diseñarán, en los casos que sea posible, protocolos de actuación, métodos de trabajo y dispositivos para la atención de las necesidades de las personas afectadas por alguna enfermedad rara.

- **Implantación de sistemas de calidad y acreditación de los servicios.** Para conocer la gestión y eficacia de los servicios prestados se establecerá un sistema de calidad que permita realizar una evaluación continua del centro.

#### **4.2.2.- Área de formación, asistencia técnica y cooperación intersectorial**

Esta Área desarrollará un programa de formación de especialistas para la atención a personas afectadas por una enfermedad rara y a sus familias. La formación se impartirá de manera presencial y a distancia.



- **Formación.** Se llevará a cabo tanto en el propio Centro como en las sedes de las instituciones u organizaciones que así lo soliciten. A estos efectos se dispondrá de equipos de profesionales, propios y externos, especializado en las distintas materias, con disponibilidad para desplazarse.

**La formación se desarrollará en las siguientes modalidades:**

- **Formación presencial:**

- Formación en el Centro. Se establecerá un programa de formación anual que se desarrollara en la sede del propio Centro, al que podrán asistir tanto los trabajadores del mismo como profesionales externos interesados.

- Formación itinerante disponible para todo el territorio nacional: La impartición de cursos podrá realizarse en la sede de las instituciones u organizaciones que lo soliciten. A estos efectos se dispondrá de equipos de profesionales, externos o del propio Centro, especializados en la materia de que se trate, que se podrán desplazar a las distintas Comunidades o Ciudades Autónomas.

- **Formación a distancia:**

Se establecerá un plan de formación a distancia con el fin de garantizar la accesibilidad a la formación. Para ello se dispondrá, además de la documentación pertinente, de tutorías individualizadas.

- **Asistencia técnica a las diferentes Comunidades Autónomas y a entidades públicas y privadas.** Con funciones de apoyo, asesoramiento y asistencia técnica a entidades públicas o privadas, profesionales independientes, centros, recursos sociosanitarios, etc., dirigidos a la atención de personas con alguna enfermedad rara.

La asistencia se prestará tanto en el propio centro como a distancia, utilizando los medios técnicos disponibles.

- **Sensibilización de la sociedad.** Se desarrollarán actuaciones dirigidas a promover el conocimiento de estas enfermedades. Estos programas se desarrollarán en los ámbitos educativos, laborales, jurídicos, de la comunicación, etc.

Asimismo, los servicios de referencia promoverán la colaboración entre los principales agentes e instituciones responsables de la atención a personas afectadas por una enfermedad rara. El Centro de Referencia cuidará muy especialmente la coordinación socio-sanitaria, la cooperación interterritorial y la colaboración con las ONG de familias y afectados por enfermedades raras.

Para ello, esta área dispondrá de los siguientes servicios:

- **Centro de encuentro para el intercambio de conocimientos y experiencias.** Se dotará de infraestructura adecuada para fomentar el intercambio de conocimientos y experiencias tanto a nivel nacional como internacional. De este modo el centro contará con espacios residenciales, para facilitar estancias temporales de los representantes de las ONG que participen en los encuentros.

- **Red de intercambio de conocimientos y experiencias.** Se contará con un sistema informático que permita sustentar una red rica y fluida, de Agentes e Instituciones especializadas en este tema que permita el intercambio de ideas y conocimiento. En esta red se podrán crear espacios para consultas, foros de debate, sugerencias, propuestas, etc.

- **Apoyo a iniciativas de Comunidades Autónomas y Corporaciones Locales.** Como centro de referencia estatal, su cometido estará dirigido a apoyar y difundir iniciativas de las distintas CC.AA. y CCLL que vayan en beneficio de la mejor calidad de vida de este colectivo.

- **Fomento de redes de colaboración entre los sectores implicados en la atención a personas con enfermedades raras,** con el fin de completar redes integrales de actuación en la atención a este colectivo, que sean efectivas y den respuesta a las necesidades reales de los ciudadanos, se fomentarán cauces de colaboración intersectorial entre los organismos públicos, competentes en esta materia, y con las entidades privadas.

- **Apoyo y asesoramiento al movimiento asociativo.** Se prestará asistencia técnica a las organizaciones no gubernamentales que trabajan en este sector, especialmente a la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y a todos los colectivos implicados en el tema con el fin de fomentar la estrecha colaboración e intercambio de información entre las distintas organizaciones. Se promoverán básicamente tres tipos de intervención:

- Intercambio de información.
- Participación y programación de actividades conjuntas.
- Apoyo técnico.

## **5.- Servicios de intervención integral con las familias**

Los Servicios de Intervención Integral con las familias, se crean con la finalidad de lograr que las personas afectadas por enfermedades raras, alcancen el máximo nivel de desarrollo y de realización personal, de forma que mejore su autonomía, integración social y mejore su calidad de vida y la de las familias cuidadoras.

Dispondrán de una Carta de Servicios en la que se relacionaran y describirán los servicios ofertados por el Centro y en la que se harán explícitos los compromisos de gestión y de calidad, así como los mecanismos de seguimiento y de mejora continua de las actividades que se realicen.

Se trata de poner a disposición de las familias una serie de servicios específicos que llevaran a cabo actividades durante todo el año, incluso verano y fines de semana, donde estas personas puedan participar y compartir impresiones con otras personas enfermas y sus familias así como con los profesionales y expertos en la materia que se trate.

Organizará programas de Respiro Familiar donde las personas afectadas puedan ser atendidas facilitando a las familias y cuidadores un periodo de descanso.

Además, se establecerán programas dirigidos a ONG con el objeto de prestarles asesoramiento técnico y establecer cauces de colaboración en el desarrollo de los restantes programas.

La metodología de trabajo de estos Servicios, será flexible, constituyéndose grupos homogéneos, por enfermedades raras similares, en función del estadio de la enfermedad y de la edad de los afectados.

En los programas que se implanten, intervendrán tanto el equipo de profesionales de los Servicios de Referencia como profesionales invitados de distintos ámbitos, como: la salud, educación, servicios sociales y de diversas especialidades en el estudio y tratamiento integral de la enfermedad de que se trate.

Además, mantendrá una constante coordinación con los citados Servicios de Referencia, no sólo para recibir información y asistencia técnica sino también para contrastar y evaluar los distintos programas de actividades que se implementen en el centro.

En todas las actividades en las que participen afectados, los responsables de los programas contactaran previamente, con los Servicios Sociales, Sanitarios y Educativos que atiendan habitualmente al enfermo, con el fin de conocer mejor sus características para la organización y cobertura de sus necesidades durante su estancia.

### **5.1.- Fines y objetivos**

Los Servicios de Intervención Integral con las Familias tendrán los siguientes objetivos:

- **Informar y asesorar a los afectados, y a las familias y cuidadores principales** sobre las características, sintomatología y posibles secuelas de la enfermedad, así como de los recursos sociosanitarios existentes tanto a nivel nacional como internacional.

- **Entrenar a las personas afectadas** en las mejores habilidades para su autonomía personal y **a las familias y a los cuidadores principales** en el cuidado cotidiano y en la atención a estos enfermos de manera que puedan ser más competentes en el manejo de los problemas derivados de la misma.
- **Organizar estancias breves** para familias con sus hijos, afectados y no afectados por una enfermedad rara, donde puedan conocer a otras familias con su mismo problema y poder intercambiar sus experiencias. Los encuentros se organizarán reuniendo a familias con afectados de idéntica o similar patología, o discapacidad, a las que podrán asistir también, los profesionales en la materia.
- **Establecer programas de respiro familiar** donde los afectados con patologías similares, puedan participar en actividades formativas, educativas y de ocio que les estimulen y que les permita salir de la rutina diaria. Estas estancias, a su vez, permitirán a las familias tener un descanso de su tarea habitual.
- **Colaborar y coordinarse con los servicios sociales, sanitarios y educativos** que atienden habitualmente al enfermo, con el fin de conocer mejor su situación y poder organizar y programar las actividades mas adecuadas para él.
- **Apoyar, informar y asesorar a las ONG** del sector con el fin de que puedan conocer mejor la enfermedad y prestar una buena atención al paciente. También se establecerán con ellas, cauces de colaboración, que permitan implantar nuevos programas de forma conjunta.
- **Impulsar la creación y encuentro de grupos y redes de autoayuda** de familiares y de personas enfermas. Grupos que serian tanto de menores como de adultos.
- **Crear Foros Temáticos** donde se impartan conferencias sobre distintas enfermedades raras y donde se pueda establecer un dialogo entre las familias, los expertos y los profesionales.

## **5.2.- Sistemas de intervención con los usuarios**

Las enfermedades raras presentan una amplia diversidad de alteraciones y síntomas que varían no sólo de una enfermedad a otra sino también de un paciente a otro que sufre la misma enfermedad en diversidad de grado de afección y de evolución.

Esto hace que las necesidades en el ámbito sociosanitario, sean también diversas. Y que el enfoque en la intervención individualizada no pueda nunca perderse de vista.

Sin embargo hay aspectos comunes que facilitarán la intervención que aportará el Centro, intervención que irá en distintas direcciones, pero integrada y coordinada en una acción común.

### **Intervención social**

La necesidad de apoyo social como promotor de la salud y el bienestar, es indudable en estos casos.

Se contará con personal especializado invitado tanto del ámbito de servicios sociales como del movimiento asociativo.

Sin descuidar las necesidades individuales, desde el centro se propiciarán:

Intervenciones con grupos de sujetos que se enfrentan a situaciones similares en edades homogéneas y que comparten los problemas derivados de su enfermedad. Cuyo objetivo sería minimizar la amenaza de estresores presentes y futuros relacionados con la enfermedad.

**Intervenciones comunitarias** destinadas a la reestructuración u optimización de las redes sociales dentro de comunidad en donde la persona con enfermedad rara y su familia desarrollan su vida, intentando incrementar y optimizar el apoyo social en la comunidad de origen.

### **Intervención educativa**

Se promoverá el intercambio de información con las distintas instancias educativas.

Durante la estancia en el centro se seguirán los aspectos formativos de cada niño/ joven, para que la no asistencia a clase durante este periodo no haga perder el ritmo habitual de la escolarización.

Se requerirá personal especializado invitado, procedente del ámbito educativo que facilitará su experiencia y conocimientos tanto en posibles reajustes de los programas educativos ya instaurados en cada usuario, como información a familias y menores que facilite y mejore su proceso educativo (ayudas técnicas, recursos educativos específicos, técnicas que faciliten el proceso formativo, etc.)

### **Intervención sociosanitaria**

Se desarrollarán para cada grupo de enfermedades una doble intervención, íntimamente relacionada con las anteriores, psicológica y rehabilitadora.

#### ***Psicológica***

**Intervención psicológica de Grupo**, tanto de los niños/ jóvenes como de sus familiares, facilitando así una mejor aceptación y adaptación al proceso de la enfermedad. Se promoverán grupos de adiestramiento en competencia social, manejo de estrés, afrontamiento de procedimientos médicos y quirúrgicos y de hospitalizaciones, grupos para mejorar la autoestima, etc.

**Asesoramiento psicológico individualizado** en los casos que así se requiera. Con estrategias específicas según la necesidad detectada y/o información sobre recursos existentes en su comunidad de origen.

**Intervención con familias** en aspectos clave tales como sobreprotección/ autonomía, manejo de problemas conductuales, estrategias cognitivas que faciliten los aprendizajes, juegos más adecuados en cada caso, etc.

## ***Rehabilitadora***

Coordinada por el médico rehabilitador, se desarrollarán programas, tanto destinados a la formación de padres en las distintas técnicas, desde intervención con fisioterapeuta, terapeuta ocupacional y logopeda, hasta entrenamiento en habilidades de cuidado por parte de personal auxiliar de enfermería.



En ella se verán implicados todos los profesionales del centro con su asesoramiento en los distintos programas.

Se facilitarán asimismo programas de habilitación de usuarios en estrategias para mejorar la autonomía personal y el autocuidado y para minimizar los efectos de la enfermedad, con estrategias tanto preventivas como rehabilitadoras incluyendo la adecuada implantación de ayudas técnicas.

### **5.3.- Usuarios**

Dada la complejidad para establecer una clasificación de estas enfermedades, se ha realizado siguiendo un criterio, no sólo operativo sino de diagnóstico similar.

#### ***Población infantil y juvenil***

##### ***criterios generales:***

- Desde el nacimiento hasta los 18 años.
- Afectados por una de las denominadas enfermedades raras o de baja frecuencia que debuten en la infancia y adolescencia.
- Grupos homogéneos en cuanto a edad, enfermedad o grupo de enfermedades similares en cuanto a manifestación o limitaciones que comporta, estadio de la enfermedad, etc.

- Que presenten secuelas susceptibles de intervención tanto intelectuales, motoras, como sensoriales y/o mixtas.
- Formas orgánicas de las enfermedades, que requieran pautas educativas, intervención psicológica o cualquier otra que facilite la adaptación a su estado y la de la familia.

### ***Población adulta***

#### ***critérios generales:***

Para los programas de habilitación y respiro familiar se incluirá población adulta, con las siguientes características:

- Personas de 18 a 65 años.
- Afectados por una de las denominadas enfermedades raras o de baja frecuencia.
- Grupos homogéneos en cuanto a edad, enfermedad o grupo de enfermedades similares en cuanto a manifestación o limitaciones que comporta, estadio de la enfermedad, etc.

### **5.4.- Perfil de los profesionales**

En este apartado, cabe destacar que, en función de la enfermedad o grupo de enfermedades, edades y estadios de evolución, en los distintos programas de intervención directa con familias y usuarios, así como en las funciones de referencia (formación, divulgación, investigación...), serán invitados profesionales de reconocido prestigio y con experiencia demostrada en las distintas áreas de intervención.

### **5.5.- Estructura de los servicios de intervención integral con las familias**

Estos Servicios se estructurarán en:

- Un Área de Programación y organización de Estancias Temporales y de Respiro Familiar con los siguientes servicios de apoyo:
- Servicio de Familias con menores afectados.
- Servicio de Respiro Familiar, Escuela de Padres y ONG.

### **5.6.- Contenido de los programas**

Los programas de estos Servicios, tendrán el contenido que a continuación se detalla:

#### **5.6.1.- Programas dirigidos a familias con menores afectados**

Cada estancia estará dedicada a la intervención de una enfermedad rara, concreta, o de un grupo de enfermedades raras de características similares. En ella, participarán, además del afectado, los padres, hermanos y, en su caso, los cuidadores principales. Para estas familias es muy importante este encuentro porque es la única oportunidad que tienen para conocerse personalmente e intercambiar experiencias.

Las estancias tendrán una duración de lunes a viernes en las que se llevaran a cabo, entre otras, las siguientes actividades:

- Día de llegada: recepción, acogida y presentación del programa por el Director y responsables del programa, visita al Centro y distribución de las habitaciones.
- Días siguientes: durante los restantes días se llevaran a cabo, simultáneamente, actividades para los padres y cuidadores y actividades para los menores.

### **Actividades dirigidas a los padres y cuidadores**

Las actividades dirigidas a los padres y cuidadores, en el tiempo de permanencia en el centro, serán, entre otras las siguientes:

- Conferencia de un experto, profesional de la salud, sobre la enfermedad, diagnóstico, tratamiento, evolución de la misma y consecuencias en la vida diaria y cómo afrontarla. Se planteará con tiempo suficiente para que pueda producirse un debate entre los asistentes y el ponente de la Conferencia.
- Conferencia de otros profesionales necesarios en el tratamiento de la enfermedad: Rehabilitador, Pedagogo, Fisioterapeuta, Logopeda, y otros.
- Reunión o mesa redonda con el Psicólogo.
- Información sobre cuestiones legales, sociales, ayudas técnicas y otras, facilitada por asesores jurídicos, por trabajadores sociales y por profesionales del sector.
- Mesa Redonda de padres y cuidadores donde tendrán la oportunidad de conocerse mejor e intercambiar información y experiencias.
- Actividades de ocio y tiempo libre entre las que estarán: manualidades, deportes, juegos etc., fomentando la cohesión del grupo.

### **5.6.2.- Programas específicos**

El Centro tendrá a disposición de las familias y afectados una serie de programas específicos que se realizarán a lo largo de todo el año en función de la demanda existente.



A continuación se detallan una serie de programas a título orientativo, que podrán ampliarse de acuerdo con la experiencia y necesidades de los usuarios y de la población afectada.

### **Programas de información y orientación de recursos sociales**

El objetivo de estos programas es prestar apoyo a las familias y personas afectadas adultas facilitándoles información y orientación sobre los siguientes contenidos:

- Recursos Sociales: Se informará de los servicios existentes en su lugar de origen, como acceder a ellos, que beneficios pueden obtener, calificación del grado de minusvalía, programas de vacaciones, termalismo, asociaciones del sector, cumplimentación de formularios etc.
- Asesoramiento jurídico: se orientará sobre beneficios fiscales, prestaciones económicas, ley de protección patrimonial, procedimientos de incapacitación etc.
- Aspectos educativos: sobre la nueva Ley de calidad en la educación, centros de integración y de educación especial etc.
- Recursos sanitarios: unidades hospitalarias de referencia, centros de diagnóstico nacionales e internacionales etc.
- Accesibilidad y ayudas técnicas: recursos existentes, ayudas para la adaptación del hogar, de los puestos de trabajo, autonomía para el desplazamiento, para la vida diaria, para facilitar el aprendizaje etc.

### **Programas de rehabilitación**

Estos programas tendrán como finalidad trabajar, de forma práctica, con las familias y afectados los siguientes aspectos:

- Aprendizaje de métodos específicos para prevenir o paliar las secuelas de la enfermedad a través de técnicas de fisioterapia, hidroterapia, ortopedias, prevención,

desarrollo de capacidades manipulativas, control postural, posibles adaptaciones, ergonomía etc.

- Aprendizaje para la utilización y adaptación a las diversas ayudas técnicas.

### **Programas de apoyo a la educación y a la inserción laboral**

Estos programas tendrán como objetivo prestar orientación y apoyo a los afectados para conseguir la mejor inserción escolar y laboral, en temas como: la incidencia de los efectos de la enfermedad, adaptación del puesto escolar, técnicas y programas para la consecución de empleo.

Asimismo, los profesionales del Centro podrán orientar a los centros escolares y de empleo sobre las características y necesidades del afectado para su adecuada integración en estos medios.

### **Programas de entrenamiento para conductas desadaptadas**

Se trataría de instruir a padres y cuidadores en las técnicas y habilidades necesarias para modificar y mantener el comportamiento más ajustado de su hijo en función de su edad y etapa evolutiva.

### **Programas de adiestramiento para la autonomía personal y el cuidado diario**

Se establecerá un programa general dirigido a familias, cuidadores principales y afectados, sean menores o adultos, sobre higiene, vestido, alimentación, sueño y otro más específico que podría incluir, control de esfínteres, técnicas de autocuidado, situaciones especiales (crisis epilépticas, etc).

### **Programas de entrenamiento en habilidades sociales**

Se establecerán grupos diferenciados en el tiempo, de adultos y de menores afectados con el objetivo de conseguir mejorar las relaciones con los demás, facilitando las habilidades y estrategias necesarias. Las sesiones de trabajo serán eminentemente prácticas, atendiendo al nivel de los componentes del grupo.

### **Programas de control de estrés**

El programa tendrá un doble objetivo, mitigar los efectos que en las familias y cuidadores tiene la sobrecarga que implica el cuidado continuo de las personas enfermas e impartir, en el caso de los afectados, divididos en grupos diferenciados de adultos y menores, técnicas generales de reducción de estrés y técnicas para el control de estrés en situaciones específicas, como por ejemplo: control del dolor, adaptación a ingresos hospitalarios, procedimientos quirúrgicos etc.

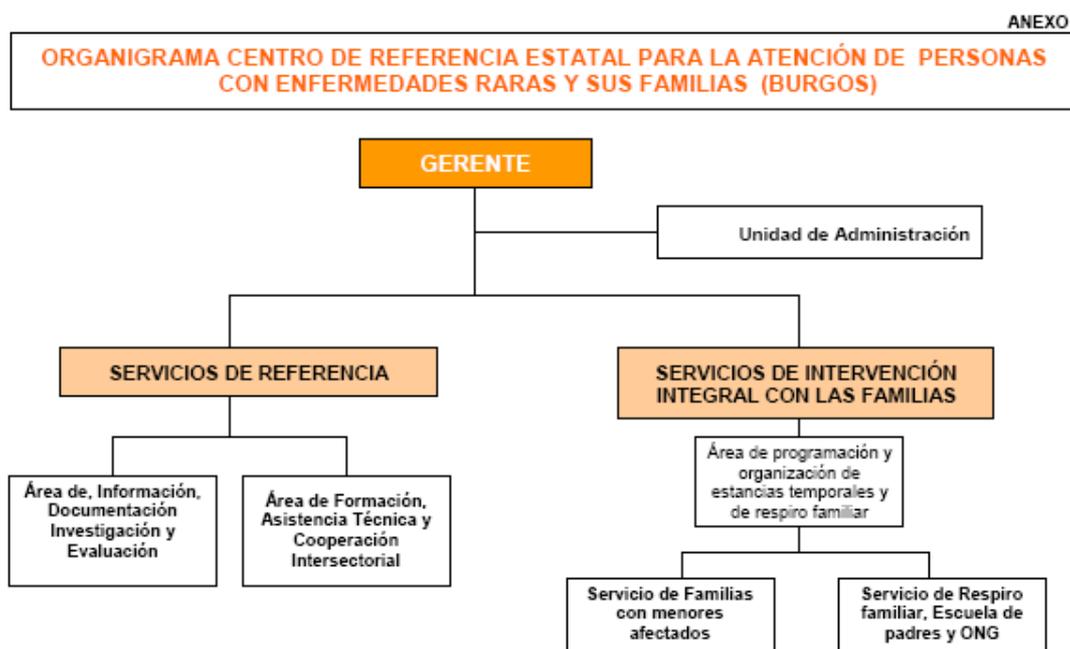
### **Programas de comunicación**

En este programa se trataría de orientar e informar a las familias y a las personas afectadas sobre las ayudas técnicas para la comunicación, principales alteraciones y como abordarlas para mejorar tanto el habla como la comprensión, etc.

### 5.6.3.- Programas de respiro familiar

Tiene como objetivo poner a disposición de las familias y cuidadores un programa de vacaciones para las personas afectadas por alguna enfermedad rara, con el fin de que interrumpen su rutina diaria y puedan disfrutar de un periodo de descanso.

Pretende que las familias y personas cuidadoras puedan disponer de un espacio donde puedan ser atendidos sus hijos afectados durante los periodos vacacionales.



Los grupos que participen en estas estancias, deberán ser homogéneos, en cuanto a enfermedades, estadio de las mismas y en el caso de menores, por edades. Para ello se requerirá a los solicitantes, informe actualizado del médico o del centro que los atienda habitualmente, con el fin de que el equipo del Centro pueda valorar previamente los cuidados que van a requerir, con la suficiente antelación, para poder contar con el personal adecuado y establecer los grupos de cada periodo de descanso.

Las estancias podrán organizarse en turnos de hasta un máximo de quince días, preferentemente en los meses de julio a septiembre y Semana Santa. Excepcionalmente, podría organizarse alguna estancia con una duración inferior a una semana.

Durante la estancia, el Centro organizará un programa, adecuado a las características del grupo, en el que se incluirán actividades de ocio y tiempo libre, y en el caso de los menores, además, educativas y formativas.

En todo caso, para posibles situaciones que requieran asistencia sanitaria urgente, se contará con la colaboración del Hospital de Burgos, que tendrá la condición de Centro Asociado.

Para las personas adultas que asistan al programa se programaran además, sesiones de entrenamiento y mejora de sus habilidades para la vida diaria.

#### **5.6.4.- Programas de escuela de padres y cuidadores**

Pretende facilitar a los padres, cuidadores y otros familiares interesados, un entrenamiento práctico en habilidades para el mejor cuidado y atención de los hijos afectados. Se formarán grupos homogéneos, dependiendo de las características de la enfermedad de que se trate.

También se pretende orientarles sobre como tratar a los demás miembros de la familia para que el impacto de la enfermedad distorsione lo menos posible el ritmo familiar y aprendan a compartir la responsabilidad.

Además, se les informará sobre las ayudas técnicas existentes y su uso, así como los recursos sociosanitarios disponibles.

Se facilitará una sesión informativa con la Federación Española de Enfermedades Raras para que les asesore sobre sus fines, objetivos y cauces de participación. Así como con la asociación o asociaciones de la enfermedad de que se trate.

La duración de este programa será de uno o dos días, pudiendo pernoctar en el Centro si fuera necesario (sobre todo los que vienen de otras provincias).

Esta actividad podría realizarse en los primeros o últimos días del programa de Respiro o Vacaciones, si ello fuera conveniente, para evitar desplazamientos innecesarios.

#### **5.6.5.- Programa dirigido a ONGs del sector**

Pretende organizar sesiones informativas sobre la enfermedad, prestarles asesoramiento técnico que les facilite el cumplimiento de sus fines y objetivos y establecer cauces de colaboración.

Para ello, se organizaran encuentros de corta duración, de dos o tres días, en los que se podrá tratar, entre otras, de las siguientes cuestiones:

- Información sanitaria sobre el grupo de enfermedades raras previamente determinado, prevalencia, sintomatología, patología y evolución de cada una de ellas.
- Información social sobre los servicios sociales, prestaciones, programas de apoyo a las familias, de respiro y otros recursos disponibles.
- Asesoramiento jurídico y fiscal sobre aspectos relacionados con la enfermedad y sus consecuencias.
- Información sobre las últimas investigaciones llevadas a cabo por los Servicios de Referencia del Centro o por otras instituciones, avances en el tratamiento sociosanitario de las enfermedades y sobre los programas de formación a profesionales que el propio Centro tenga programados.

- Establecer un foro de debate con los profesionales, del Centro y externos, para la puesta en común de nuevas iniciativas y programas que redunden a favor de los afectados y sus familias.
- Implantar vías de colaboración con los Servicios de Apoyo a las Familias, para establecer la participación de las familias y afectados en los programas.

# **VARIEDADES DE DEBUT TEMPRANO EN LA ENFERMEDAD DE POMPE**

**Myriam Ley Martos**

Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

## **1.- Introducción**

La enfermedad de Pompe (OMIM 131300) [1] es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara, incluida dentro de los errores innatos del metabolismo, que pertenece al grupo de las glucogenosis.

Las glucogenosis son enfermedades de depósito lisosomal que afectan a la formación y a la utilización del glucógeno, originando concentraciones o estructuras anormales del mismo [2].

Su origen es genético y se manifiesta con un espectro continuo de síntomas que van aumentando con el paso del tiempo.

Esta causada por un déficit de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida (GAA) también llamada Maltasa ácida.

Su frecuencia se estima entre 1/40.000 a 1/150.000 nacidos vivos. No hay preferencia en cuanto al sexo o el origen étnico.

Aún se está estudiando el perfil clínico por lo que es muy útil participar en el registro internacional de la enfermedad ([www.pomperegistry.com](http://www.pomperegistry.com)).

## **2.- Etiología**

La enfermedad de Pompe produce la acumulación progresiva de glucógeno en prácticamente todas las células del organismo, aunque las alteraciones más evidentes se producen en el corazón, el músculo esquelético y en el sistema nervioso.

Su herencia sigue un patrón autosómico recesivo. El gen afectado se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 (locus 17q25) y tiene 19 exones codificantes. En la actualidad hay descritas más de 340 mutaciones. La escasa frecuencia de la enfermedad dificulta su estudio, tanto desde el punto de vista clínico como en el de la investigación lo que ha llevado a formar un registro internacional. Este registro permite conocer las diferentes mutaciones que se relacionan con la enfermedad y la correlación con la gravedad clínica de la misma.

No todas las mutaciones son del mismo tipo. Se han descrito mutaciones missense, nonsense, defectos en splicing, deleciones e inserciones. Para que la enfermedad se manifieste tienen que estar afectados los 2 alelos [3]. Algunos trabajos indican que el curso clínico de la enfermedad se establece principalmente por la naturaleza de la mutación en los dos alelos lo que ocasiona diferentes grados de deficiencia enzimática [4,5]. De esta forma si las dos mutaciones son severas originará una clínica más grave y los síntomas aparecerán más precozmente en el tiempo debido a la falta total de

actividad enzimática. Si las mutaciones son menos agresivas puede haber actividad enzimática aunque deficiente, con lo que la clínica será menos agresiva y la progresión será mas lenta [6]. La enfermedad se desarrolla cuando la actividad de GAA es menor del 30% de la considerada normal. (Ver tabla I y II). No obstante, la correlación genotipo-fenotipo no es total ya que también intervienen factores moduladores genéticos y epigenéticos [7].

**Tabla I. Correlación genotipo-fenotipo**

	<b>MUTACION SEVERA</b>	<b>MUTACION LEVE</b>
<b>MUTACION SEVERA</b>	NO ACTIVIDAD ENZIMATICA <b>CUADRO SEVERO</b>	ACTIVIDAD ENZIMATICA RESIDUAL <b>CUADRO TARDIO</b>
<b>MUTACION LEVE</b>	ACTIVIDAD ENZIMATICA RESIDUAL <b>CUADRO TARDIO</b>	ACTIVIDAD ENZIMATICA RESIDUAL <b>CUADRO TARDIO</b>

**Tabla II. Correlación clínica-actividad enzimática residual**

<b>CLASE</b>	<b>SEVERIDAD</b>	<b>ACTIVIDAD RESIDUAL</b>
A	Muy severa	0-2%
B	Potencialmente menos severa	0-5%
C	Menos severa	2-10%
D	Potencialmente leve	5-30%
E	Probablemente no patogénica	30-60%
F	No patogénica	>60%

### 3.- Variedades clínicas

Clásicamente se han descrito dos formas clínicas según la edad de comienzo de los síntomas:

- Forma infantil precoz: cuando la clínica aparece antes del año de vida y
- Forma de inicio tardío: cuando los síntomas aparecen más tarde.

El momento de aparición y la gravedad en la progresión de la enfermedad depende del porcentaje de actividad enzimática, siendo las formas precoces las que tienen menor actividad y por tanto son las de peor pronóstico.

En realidad se produce un espectro continuo de síntomas que va desde la mayor posible, pudiendo aparecer incluso en período neonatal con actividad enzimática cero, hasta una forma mas leve que se inicia en el adulto, ocasionando solamente debilidad de la musculatura respiratoria y de los miembros [8]. Esta forma del adulto puede tener una progresión estable durante años siendo difícil establecer el momento exacto de aparición de los síntomas.

### **Forma infantil precoz**

Los síntomas aparecen antes del año de edad. Dentro de ella pueden verse dos tipos:

- Forma clásica del lactante, de inicio en los primeros meses y de extrema gravedad, llevando al paciente al fallecimiento en los 2 primeros años de la vida.
- Forma no clásica o atípica del lactante, de menor gravedad y evolución más lenta.

### **Forma infantil tardía**

Con aparición de los síntomas después del año, de las que se conocen dos variantes clínicas:

- Forma infantil o juvenil.
- Forma del adulto.

En las formas de curso lento es muy difícil definir si los síntomas empezaron antes o después del año ya que éstos no aparecen hasta que la deficiencia de la función del órgano llega a un determinado nivel.

## **4.- Síntomas**

En el recién nacido el síntoma más llamativo es la hipotonía y la debilidad. Los movimientos espontáneos y la refleja están disminuidos y son frecuentes los problemas con la alimentación por succión débil. Ello provoca escasa ganancia de peso. La debilidad a nivel del diafragma origina procesos respiratorios frecuentes, con tos débil y poco eficaz. La hipotonía, especialmente a nivel del tronco hace que tengan mal control cervical, con dificultad para mantener la cabeza erguida. Los reflejos musculares profundos están muy disminuidos o abolidos. Clínicamente se manifiesta como un retraso en el desarrollo motor puro, estando preservadas otras áreas del desarrollo, como el contacto afectivo y la sonrisa, la persecución ocular y el balbuceo.

En la forma clásica del lactante suele asociarse cardiomegalia antes de los 6 meses de vida generalmente por hipertrofia del tabique interventricular, por lo que son frecuentes encontrar síntomas cardiológicos asociados, como insuficiencia cardíaca congestiva.

Más de la mitad asocian macroglosia y hepatomegalia con elevación de las enzimas hepáticas y musculares. Pueden estar presentes además reflujo gastroesofágico y apneas de sueño.

En la forma atípica del lactante. Los síntomas son de inicio muy precoz pero de evolución lenta, sin miocardiopatía hipertrófica o muy leve afectación y sobreviven generalmente a los 2 años.

La enfermedad de comienzo tardío puede manifestarse en cualquier momento después del año, con clínica lentamente progresiva. (Tabla III).

**Tabla III. Sintomatología formas de comienzo infantil (clásica) y comienzo tardío**

	<b>COMIENZO INFANTIL</b>	<b>COMIENZO TARDIO</b>
Músculo esquelética	Debilidad progresiva Hipotonía Retraso motor Cara poco expresiva (miopática) Macroglosia	Debilidad progresiva proximal Hipotonía Alteraciones de la marcha Escoliosis. Lordosis Dolor de espalda Intolerancia al ejercicio
Pulmonar	Afectación respiratoria progresiva Infecciones frecuentes Muerte por fallo cardio-respiratorio	Infecciones respiratorias Insuficiencia respiratoria Ortopnea. Apnea del sueño Somnolencia Disnea de esfuerzo
Gastrointestinal	Dificultad en la alimentación Fallo crecimiento Hepatomegalia Esplenomegalia	Escasa ganancia ponderal Hepatomegalia
Cardiaca	Cardiomiopatía progresiva Fallo cardíaco	Cardiomegalia infrecuente (juveniles)

*Tomado de SI Pascual. Enfermedades metabólicas hereditarias (3ª edición) [9]*

Existen síntomas y signos guía que pueden orientar al clínico para el diagnóstico de la enfermedad de Pompe de inicio precoz clásica. Estos signos son:

- Debut 2 ó 3 meses.
- Poca movilidad.
- Dificultad para la succión y deglución.
- Escasa ganancia de peso.
- Retraso exclusivamente motor con preservación de otras áreas de desarrollo.
- Cardiomegalia (92%).
- Elevación transaminasas y enzimas musculares (GOT, GPT, LDH y aldolasa).
- Infecciones pulmonares repetidas.
- Macroglosia (50%).

En la variante tardía el motivo de consulta suele ser la debilidad y el escaso desarrollo muscular, la hipotonía y a veces las mialgias. Es también frecuente la dificultad para subir escaleras, la marcha anormal, las desviaciones de la columna, las escápulas aladas, la fatiga con el ejercicio, las apneas de sueño, las cefaleas matutinas o la somnolencia

diurna por hipoventilación durante el sueño. Estos síntomas son compartidos con otras enfermedades musculares. Este hecho unido a la baja frecuencia de la enfermedad y la progresión lentamente progresiva hace que el diagnóstico definitivo pueda retrasarse en el tiempo.

## **5.- Diagnóstico**

### **Análisis de laboratorio**

La primera aproximación diagnóstica en un lactante con hipotonía es la determinación analítica, con transaminasas y enzimas musculares (CPK, GOT, GPT, Aldolasa) que suelen estar elevadas.

### **Electromiografía-Electroneurografía**

El estudio electromiográfico-neurográfico (EMG-ENG) es de difícil interpretación en los lactantes pequeños. Puede ser normal al inicio o bien orientar a patología periférica de origen muscular (patrón miopático) con normalidad en el patrón neurógeno. Es característico aunque no frecuente la aparición de descargas pseudomiótónicas repetitivas. Esta característica cuando aparece puede ser muy valiosa para hacer el diagnóstico diferencial ya que no aparecen en otras enfermedades con participación muscular de inicio precoz. Puede apreciarse además potencial de fibrilación y excesiva irritabilidad eléctrica.

### **Estudio cardiológico**

Como en cualquier sospecha de enfermedad de probable origen muscular es necesario hacer un estudio cardiológico aunque aun se encuentre asintomático, que incluya radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) y ecocardiografía. El ECG en la enfermedad de Pompe muestra acortamiento del espacio P-R y complejos QRS gigantes [10 y 11].

### **Screening en papel de filtro (gota seca)**

El estudio en gota seca es un método de screening. En algunos países se está utilizando para detectar pacientes afectados por la enfermedad en período presintomático. También puede ser útil como primer paso en la orientación diagnóstica de un paciente con una clínica sugestiva. El estudio se hace con gotas de sangre seca en papel de filtro con técnicas fluorimétricas. Es una técnica de bajo costo y sobre todo rápida.

### **Screening por detección de tetrasacárido de glucosa (Glc4)**

Se ha desarrollado un test de Screening para el lactante que sirve además para monitorizar la respuesta al tratamiento enzimático sustitutivo basado en la detección en orina del tetrasacárido de glucosa (Glc4). Este sacárido está muy aumentado en los pacientes con enfermedad de Pompe y disminuye en los tratados con la enzima [12 y 13].

### **Determinación de la actividad enzimática de alfa glucosidasa ácida**

En caso de ser positivo la confirmación diagnóstica debe establecerse con el estudio de la actividad enzimática de la alfa glucosidasa ácida en linfocitos sanguíneos o

fibroblastos procedentes de biopsia de piel. Esta última técnica es lenta, ya que los fibroblastos tienen que ser cultivados y no es conveniente demorar el diagnóstico ya que la precocidad en la instauración del tratamiento es fundamental en el pronóstico de la enfermedad.

### **Biopsia muscular**

La biopsia muscular ha sido considerada hasta hace pocos años la prueba diagnóstica definitiva. Actualmente se considera que no es siempre necesaria si el diagnóstico está claro en la forma infantil precoz. Sí puede ser necesaria en las formas de inicio tardío aunque no es infrecuente que el resultado sea normal. En el análisis microscópico de la biopsia se pueden apreciar los depósitos vacuolares de glucógeno en las fibras musculares. En adultos con sospecha diagnóstica y biopsia muscular normal puede recurrirse al estudio de la actividad enzimática.

### **Estudio genético de las mutaciones**

Completa el estudio la investigación de las mutaciones génicas, debiendo ser portadores de una mutación cada uno de los progenitores. El estudio genético es fundamental al inicio del tratamiento (como confirmación diagnóstica), para el estudio de portadores y para el diagnóstico prenatal.

### **Síntomas y signos guía**

La hipotonía en el lactante es un signo neurológico frecuente e inespecífico que puede encontrarse en numerosas enfermedades. Para el pediatra, el hecho de la muy baja frecuencia de la enfermedad de Pompe de inicio precoz puede hacer difícil que piense en un primer momento en la enfermedad cuando detecta hipotonía en un lactante. En estos casos la confluencia en el paciente de varias características puede facilitar la orientación diagnóstica.

Estas características son:

- Normalidad al nacer.
- Debut temprano de los síntomas (2-4 meses).
- Ausencia de rasgos dismórficos.
- Retraso motor puro con debilidad proximal.
- No hipoglucemia.
- Macroglosia progresiva.
- Enfermedad muscular con afectación cardíaca muy precoz, especialmente.
- Miocardiopatía hipertrófica y alteraciones de la conducción, ECG con complejos QRS grandes, PR corto y trastornos de repolarización.
- EMG con patrón miopático y descargas pseudomiotónicas.

- Afectación de enzimas hepáticas con bilirrubina normal.
- Proporción entre transaminasas y CPK:(CPK/GOT 1/2; CPK/GPT 1/5).

*EMG: Electromiograma*

*EKG: Electrocardiograma*

*CPK: Creatin fosfoquinasa*

*GPT: Transaminasa glutámico pirúvica*

*GOT: Transaminasa glutámico oxalacética*

### **Diagnóstico prenatal**

Se recomienda que las familias con antecedentes de la enfermedad, especialmente la forma infantil precoz realicen diagnóstico prenatal en posteriores gestaciones. Puede realizarse midiendo la actividad enzimática a partir de amniocentesis, generalmente entre las semanas 15ª y 16ª de gestación, o por medición de la actividad enzimática por biopsia de vellosidades coriónicas, usando 4MUG como sustrato, entre las semanas 10ª y 11ª de gestación.

## **6.- Diagnóstico diferencial**

Diversas enfermedades pueden presentar una clínica parecida, teniendo en cuenta que uno de los síntomas más precoces es la hipotonía, signo muy frecuente pero poco específico.

Los principales trastornos que deben barajarse dependen de la forma de inicio.

### **Forma infantil precoz**

El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con:

- Atrofia muscular espinal tipo I (AME I): Afectación neurógena en el EMG-ENG.
- Fibroelastosis endocárdica: Miocardiopatía más acusada en cavidades izquierdas.
- Miocarditis.
- Distrofia muscular congénita.
- Miopatías congénitas.
- Enfermedades peroxisomales.
- Enfermedades mitocondriales: Frecuente oftalmoplejía. Algunas con crisis epilépticas.
- Hipotiroidismo: perfil tiroideo anormal.
- Miocardiopatía hipertrófica idiopática: Hipertrofia biventricular. No afectación músculo esquelético.

## Forma de comienzo tardío

Las enfermedades que se precisa diferenciar de la enfermedad de Pompe son:

- Distrofinopatías (Duchenne o Becker).
- Dermatomiositis, polimiositis.
- Distrofia muscular de cinturas.
- Síndrome escápulo perineal.
- Distrofia muscular congénita.
- Enfermedad de Danon (Tipo IIb). Gran cardiomiopatía hipertrófica, poca afectación muscular, retraso mental. Actividad AGG normal. Se diferencian por biopsia muscular.

La mayoría de las veces el diagnóstico precisa de la biopsia muscular.

## 7.- Tratamiento

En la actualidad no existe tratamiento curativo de la enfermedad. La terapia enzimática sustitutiva (TES) es una opción terapéutica actualmente disponible. Esta terapia si bien no es definitiva, sí enlentece la progresión de la enfermedad y mejora los síntomas en las formas infantiles precoces si se comienza antes del deterioro clínico. Esta circunstancia hace que la precocidad en el diagnóstico sea un elemento clave para mejorar el pronóstico y alargar la esperanza de vida ganando tiempo en espera de un tratamiento definitivo que actualmente están en fase de investigación.

### Tratamiento de mantenimiento

• **Terapia enzimática sustitutiva:** Alglucosidasa alfa (alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante ® Myozyme), intravenosa a una dosis media de 20 mg/Kg que se administra cada 2 semanas. Se recomienda un ritmo de infusión lento de aproximadamente 1 mg/Kg/hora con incremento gradual de 2 mg/Kg cada 30 minutos hasta llegar a 7 mg/Kg/hora. Para evitar reacciones adversas puede premedicarse con antitérmicos y antihistamínicos (cuando la edad del paciente lo permita). Cuando los pacientes adquieren un peso adecuado, para facilitar el acceso venoso, se les coloca un sistema tipo Port-a-cath ® implantado generalmente en la vena subclavia.

La enzima es mejor tolerada en los pacientes que tienen actividad enzimática a la creación de anticuerpos tipo IgG neutralizantes. Se está investigando la posibilidad de inmunomodulación, reducción o incluso inhibición de la respuesta inmunológica producida por la administración de la enzima [14 y 15].

Indicado en las formas infantiles precoces antes del deterioro. En las formas tardías se recomienda individualizar cada caso.

Son factores de mal pronóstico en cuanto a respuesta favorable al tratamiento:

- Ausencia de actividad enzimática residual (CRIM -).

- Determinados genotipos: stop codons, null mutation.
- Biopsia muscular con extenso daño y numerosas vacuolas en músculo.
- Comorbilidad; gastrostomía, traqueotomía.
- Severas alteraciones de la deglución.
- Shock cardiocirculatorio

Se recomienda discontinuar el tratamiento en los siguientes casos:

- Shock anafiláctico (posibilidad de desensibilización, con dilución).
- Escasa respuesta al tratamiento, valorado con escala de calidad de vida (ej. sf-36).
- Por deseo del paciente.
- Si hay pocas posibilidades de seguimiento.

Los efectos adversos mas frecuentes durante la administración del fármaco son rash cutáneo, fiebre, malestar, tos y taquicardia de leve a moderada y especialmente al principio del tratamiento. Se reducen con infusión más lenta del medicamento o con premedicación.

En caso de reacción adversa moderada, grave o recurrente por hipersensibilidad relacionada con la administración del fármaco es recomendable el estudio de IgE, de la activación del complemento y/o de la triptasa sérica. (Farmacovigilancia). Está contemplada también la posibilidad de realizar una prueba cutánea con Myozyme ® en determinados pacientes con reacción asociada a la perfusión e indicación clara de tratamiento. Por el riesgo que supone es recomendable seguir estrictamente las normas indicadas en el Dossier con información de seguridad facilitado por el laboratorio del fármaco y la supervisión de un alergólogo [16].

- ***Soporte ventilatorio***, en aquellos pacientes que lo necesiten. Es preciso tener en cuenta que las alteraciones se producen por debilidad de la musculatura respiratoria y no por broncoespasmo o por hipoxia, con desaturaciones y probable retención de carbónico. Si este hecho se produce habría que valorar la utilización de bipap o respirador volumétrico con mascarilla. En casos mas graves puede ser precisa la ventilación invasiva mediante traqueotomía.

- ***Soporte cardiológico*** en caso necesario, con inotrópicos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o betabloqueantes según necesidades y estado de la cardiopatía.

- ***Soporte nutricional***: 25-30% de proteínas, 30-35% de hidratos de carbono, 35-40% de grasas. Puede ser útil suplementar con Alanina (0,14 gr/Kg/día) [17].

- ***Fisioterapia***: motora, respiratoria.

- *Logopedia y foniatría.*

### **Tratamiento curativo**

Actualmente se están trabajando sobre varias hipótesis para encontrar una solución definitiva para la enfermedad de Pompe. Otras en cambio se han desestimado por su pobre resultado.

- Transplante de médula ósea, utilizado en otras enfermedades de depósito lisosomal no ha sido eficaz en la enfermedad de Pompe. Se desconoce si asociado a otras terapias pudiera ser útil en el futuro.
- En fase de investigación se encuentran:
  - Terapia génica con introducción de vectores virales usando virus adeno-asociados que permitan la infección de la célula y la producción de la enzima por parte de ésta administrada endovenosa o directamente en el músculo [18].
  - Chaperonas moleculares [19 y 20].
  - Regeneración de tejidos con células madre extraídas de médula ósea [21].
  - Inhibidores del sustrato, ensayados con éxito en otras enfermedades de acúmulo.

## **8.- Seguimiento clínico**

### **Forma infantil precoz**

El seguimiento clínico recomendado para estos pacientes es el siguiente:

- Seguimiento del desarrollo psicomotor usando escalas de desarrollo (Denver o Haizea Llevant).
- Control ecocardiográfico cada 6 meses.
- Control bioquímico: Hemograma, enzimas hepáticas, CPK cada 3 - 6 meses.
- En caso de terapia enzimática sustitutiva: Control de cifras de anticuerpos basales (que deben ser negativos) antes de comenzar la terapia y posteriormente cada 3 meses los 2 primeros años del tratamiento y posteriormente anual).
- Monitorización del tratamiento sustitutivo midiendo el tetrasacárido de glucosa (Glc4) en orina.

### **Formas tardías**

- Escalas de calidad de vida SF-36 o posibilidad de actividades cotidianas como: caminar dentro y fuera del hogar, acostarse o levantarse de la silla o de la cama, ponerse de pie o autocuidado.

- Control bioquímico.
- Seguimiento respiratorio: espirometría, polisomnografía anual.
- Densitometría ósea.
- Audiometría.
- RNM espectroscópica muscular, en caso necesario [22].

### PROGRAMA DE EVALUACIONES RECOMENDADO PARA CONTROLAR A LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE POMPE INFANTIL

Tabla IV. Evaluaciones recomendadas en el transcurso de la enfermedad de Pompe

	Todos	Inicio en la Infancia			Inicio Tardío		
	Inscripción	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada 12 meses	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada 12 meses
<b>GENERAL</b>							
Características demográficas	*						
GAA sangre fresca	*						
Diagnóstico	*						
Antecedentes personales	*						
<b>EVALUACIONES CLINICAS</b>							
Neurológica	+	*				+	
ORL	+	*				+	
Respiratoria	+	*				+	
Cardíaca	+	*				+	
GI	+	*				+	
Músculo-esquelética	+	*				+	
<b>SIGNOS VITALES/ANALISIS</b>							
Estatura/peso	+	*				+	
Perímetro cefálico	+	*					
Temperatura	+		+				
Tensión arterial	+		+				
Bioquímica sanguínea <i>a</i>	+		+			+	
Oligosacáridos	+		+			+	
<b>EVALUACIONES</b>							
Rx de tórax	+		+				+
ECG	+		+				+
Ecocardiograma	+		+				+
Evaluaciones auditivas	+			+			+

Pruebas de función pulmonar	+			+			+
Estudio del sueño	+			+			+
Rx de columna	+			+			+
Evaluaciones motoras	+		+			+	
Pompe-PEDI <i>b</i>	+		+			+	

Nota: Los médicos determinarán la frecuencia real de las evaluaciones necesarias según las necesidades individualizadas del paciente.

*a. Los análisis bioquímicos incluirán: LDH, CPK con fracción MB; GOT; GPT.*

*b. Para pacientes menores de 14 años*

*\* Para menores de 2 años. Si más de 2 años, cada 6 meses.*

## 9.- Precauciones

### Anestesia

La anestesia general puede resultar complicada en los pacientes con enfermedad de Pompe por la presencia de miocardiopatía hipertrófica y su efecto sobre la precarga y postcarga y por la disfunción ventricular que puedan presentar. Los enfermos de Pompe tienen mayor riesgo de isquemia subendocárdica y bajo gasto en procedimientos anestésicos. Hay un mayor riesgo de sufrir parada cardio-respiratoria si se utiliza Halotano, Sevoflurano o Propofol. Se recomienda evitar el Suxamethonium por el riesgo de rabdomiolisis con hiperpotasemia. Se considera más seguro el uso de Ketamina y Etomidato al proporcionar estabilidad hemodinámica y se consideran apropiados para la inducción anestésica en paciente con la enfermedad de Pompe.

Se recomienda antes de cualquier intervención ponerse en contacto con el médico anestesista, realizar una ecografía preoperatoria para determinar el grado de la afectación cardíaca, monitorización ECG intraoperatoria, vigilancia y monitorización de potasemia, creatinina y mioglobulinuria.

El uso de técnicas de anestesia regional para evitar la intubación con una sedación mínima puede ser buena práctica [23,24 y 25].

### Vacunación

En estos pacientes es crucial la prevención de enfermedades respiratorias, ya que puede agravar de forma importante el estado clínico. Deben considerarse población de riesgo, recomendándose la vacunación anual antigripal y tener especial cuidado evitando contacto con personas enfermas por la posibilidad de complicaciones respiratorias severas. Están indicadas también otras inmunizaciones como el Palivizumab para prevenir la infección por virus VRS y la vacuna antineumocócica [26].

### Problemas respiratorios durante el sueño

La evaluación respiratoria es obligada. Cuando la edad del paciente lo permita deben hacerse espirometrías tanto en decúbito como en supino, ya que la caída del 25% de la capacidad vital (CV) se considera índice de debilidad diafragmática. En pacientes mayores de 6 años es recomendable estudio polisomnográfico por la posibilidad de

apneas de sueño e hipoventilación nocturna, especialmente si presentan somnolencia diurna o cefaleas matutinas.

Debe vigilarse también la correcta nutrición para optimizar la función muscular.

## **10.- Caso clínico**

Varón de 2 meses. Producto de primera gestación, gemelar. Motivo de consulta rechazo de la alimentación y escasa ganancia ponderal. Hermana asintomática. A la exploración destaca escasa movilidad voluntaria, debilidad, falta de control cervical e hipotonía global. Presentaba sonrisa afectiva, balbuceo, contacto social, fijación y persecución ocular. En resumen retraso motor puro, estando conservadas otras áreas del desarrollo psicomotor.

En los exámenes complementarios destaca aumento de GOT, GPT, aldolasa y CPK con bilirrubina normal.

El hemograma y la coagulación fueron normales.

El estudio Electromiográfico mostraba patrón miopático con descargas pseudomiotónicas.

La ecocardiografía reveló la existencia de aumento del tamaño del tabique interventricular sin obstrucción en la salida.

La coincidencia de enfermedad muscular periférica, con afectación muy precoz a nivel hepático y cardiaco y que esta afectación fuera una miocardiopatía hipertrófica orientó el caso a posible enfermedad de Pompe.

Se solicitó estudio en gota seca, usado actualmente como screening por su rapidez.

El resultado fue el siguiente:

- Dosaje enzimas en gota seca:

Alfa-glucosidasa reacción neutra/ácida lisosomal 83 umol/l/h (patológico > o = a 30).  
Porcentaje de inhibición de alfa glucosidasa ácida: 90.6 (patológico > o = a 89.0)

Se solicitó estudio genético donde se confirmó la situación de heterocigosidad para el gen GAA de 2 mutaciones tipo missense. (Mutación que altera el significado del codón, codifica para otro aminoácido / mis = mistake = error/).

C.1064 T>C (p.L355P) (potencialmente menos severa)

C.1209 C>G (p.N403K) –No descrita- (desconocida)

Según consta en el registro internacional, la primera mutación se considera como potencialmente menos severa. La segunda mutación no está descrita hasta el momento por lo que se desconoce como se comporta clínicamente.

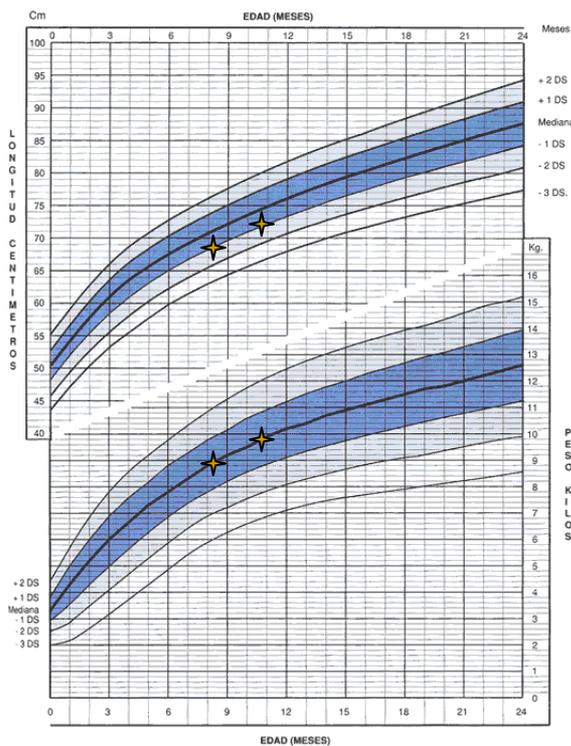
Inició tratamiento con alglucosidasa, a 20 mg/Kg intravenoso, sin efectos secundarios relevantes, con una periodicidad quincenal.

## Respuesta clínica

### *Somática*

El peso y la talla mantienen una curva ascendente, en percentil 45 para peso y algo menor para la talla.

**Tabla V. Evolución de peso y talla**



### *Neurológica*

Clínicamente ha evolucionado favorablemente, con reducción de la hipotonía y consiguiendo progresar en su desarrollo psicomotor.

Al año de vida presentaba sólo leve hipotonía y había adquirido la marcha con dos puntos de apoyo. Presenta un leve retraso de lenguaje expresivo con buena comprensión. El área personal social nunca estuvo afectada.

### *Cardiológica*

Si bien el paciente no llegó a tener clínica cardiológica, los patrones ecocardiográficos eran patológicos, empeorando de forma notable en un corto espacio de tiempo (2 mm de incremento del septo interventricular en solo 10 días). Tras el tratamiento estos valores mejoraron, de forma que a los 6 meses de iniciada la infusión con alglucosidasa ácida, el tamaño del septo interventricular llegó a estar dentro de valores normales para su edad.

**Tabla VI: Evolución ecocardiográfica**

	<b>VID</b>	<b>VIS</b>	<b>Septo</b>	<b>Pared posterior</b>
13/11/09	25	15	12	6
23/11/09	25	13	14	7
16/12/09	30	15	10	6 +
20/01/10	25	14	12	6
18/05/10	24	15	8,7	5,3
18/05/10	26	16	6	5 + +

+ *Tras 1 mes de tratamiento*

+ + *Tras 6 meses de tratamiento*

### ***Respuesta bioquímica***

Las determinaciones previas al tratamiento revelaban un daño progresivo hepático y muscular. En los controles posteriores al inicio del tratamiento se ha observado un incremento de las transaminasas y de la CPK pero no de la GGT, lo que se ha atribuido a una interferencia de los valores al estar el suero hemolizado y con agregados plaquetarios. Si ha bajado de forma considerable la GGT lo que apoya la posible interferencia y no la progresión de daño hepático.

En cuanto a lo referido en la bibliografía la mejoría en los valores de las transaminasas después de iniciado el tratamiento puede tardar algunos meses [27]. Aun así es recomendable continuar los controles para comprobar si se frena el deterioro hepático y/o se está produciendo un daño toxico por la propia medicación. En caso de sospecha de relación causa-efecto por la medicación es precisa la notificación como efecto adverso al departamento de farmacovigilancia de Genzyme siguiendo las recomendaciones de la ficha técnica del producto [28].

**Tabla VII. Evolución de los parámetros bioquímicos**

### Patrón bioquímico:

	GOT	GPT	GGT	LDH	CPK	-Mb	BILI	FA	ALDOLASA
24/10/2009	176	198	941						
29/10/2009	194	249	1312	533	322		0,3		
03/11/2009	354	500	1129	573	378				
12/11/2009	217	271	822	675	555				
28/04/2010 (Suero Hemolizado)	444	290	17	1090	1630 10-300	90 1-24	0,4	180	28,4 1-12 ✦
17/08/2010 (Suero Hemolizado)	449	328	13	1074	1543		0.3	146	

✦ *Seguimiento post-tratamiento.*

### **Respuesta inmunológica**

Tras las primeras infusiones hubo una respuesta ascendente en la producción de Ig G, con un valor a los 3 meses de 1600. Al ser buena la respuesta clínica y ante la falta de efectos secundarios se siguió administrando la enzima. A los 6 meses de iniciado el tratamiento se solicitó una segunda determinación de anticuerpos bajando estos a la mitad. Hasta el momento no ha presentado efectos adversos por hipersensibilidad.

**Tabla VIII. Evolución de títulos de Anticuerpos anti- alglucosidasa alfa**

Basales	Negativos
3 meses de tratamiento	1600
6 meses de tratamiento	800

Determinación mediante ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) y confirmados por RIP (*Radioimmunoprecipitation*)

## **11.- Discusión**

La posibilidad de usar la enzima sustitutiva supone retrasar por algún tiempo la devastadora progresión de la enfermedad de inicio temprano. También es posible mejorar la calidad de vida de estos pacientes. No obstante no supone un tratamiento definitivo, lo cual hace necesario estar atentos a los nuevos tratamientos que actualmente están en fase de investigación. Por otro lado, al ser únicamente de administración intravenosa supone una dependencia de los servicios sanitarios

especializados y además la posibilidad de efectos adversos o complicaciones asociadas añadidas a los de la propia enfermedad.

La rápida progresión de la enfermedad hace muy necesaria la precocidad en el diagnóstico, ya que el éxito del mismo depende en gran medida de que éste se aplique antes del deterioro del paciente.

Completar el estudio genético es también primordial y no solo ayuda a elaborar el pronóstico por la relación genotipo-fenotipo sino a la elección del tratamiento definitivo cuando este sea posible. El estudio debe ampliarse a los padres y ofrecerles consejo genético.

## REFERENCIAS

1. Online mendelian inheritance in man (OMIM). The John Hopkins University. Baltimore. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).
2. Pompe, Enfermedad de. SIERE. Sistema de información de enfermedades raras en Español ([http://ier.isciii.es/er/prg/er\\_bus2.asp?cod\\_enf=2210](http://ier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=2210)). Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Lysosomal Storage Disease 2. Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372: 1342-53.
3. Reuser AJ et al. Clinical diversity in glycogenosis type II. Biosynthesis and in situ localization of acid alpha-glucosidase in mutant fibroblast. *J. Clin Invest* 1987; 79: 1689-99.
4. Hermans MM et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat* 2004; 23: 47-56.
5. Kroos M, et al. Update of the Pompe. Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Hum Mut* 2008; 29: 6, E13 - E26.
6. Slonim A et al. Bening course of glycogen storage type II in two brothers: nature or nurture? *Muscle Nerve* 2006; 33: 571-74.
7. Kingston CP, Sabio Paz V, Solana C. Miocardiopatía hipertrófica neonatal: Una forma de presentación clínica de la enfermedad de Pompe. *Arch argent pediatr* 2006; 104(5): 431-44.
8. Slonin AE et al. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J. Pediatr* 2000; 137: 283-35.
9. Pascual S.I. Enfermedad de Pompe. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas 3ª Edición. Cap 65. pg 909-19.
10. Jastrzebski M. Short PR intervalo in Pompe disease. *Journal of Internal Medicine* 2009; 266 (6): 571-72.
11. Ansong AK et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8(5): 297-301.

12. Young SP et al. Diagnostic value of urinary and plasma glucose tetrasaccharides in infantile and late onset glycogen storage disease type II. *Mol Genet Metab* 2005; 84: 241-42.
13. An Y et al. Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2005; 85: 247-54.
14. Mendelsohn NJ et al. Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *New England Journal of Medicine* 2009; 360(2): 194-95.
15. Sun B et al. Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease: after the induction of immune tolerance. *American Journal of Human Genetics* 2007; 81(5): 1042-49.
16. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75 (6Pt2): 543-625.
17. Bodamer OAF, Halliday D, Leonard JV. The effects of L-alanine supplementation in late-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 2000; 55: 710-12.
18. Sun B et al. Correction of glycogen storage disease type II by an adeno-associated virus vector containing a muscle-specific promoter. *Molecular Therapy* 2005; 11(6): 889-98.
19. Gort L, Coll MJ, Chabás A. Glycogen storage disease type II in Spanish patients: High frequency of c.1076-1G>C mutation. *Molecular Genetics and Metabolism* 2007; 92 (1-2): 183-87.
20. Porto C et al. The pharmacological chaperone N-butyldeoxynojirimycin enhanced enzyme replacement therapy in Pompe disease fibroblasts. *Molecular Therapy* 2009; 17(6): 964-71.
21. Douillard-Guilloux G et al. Partial phenotypic correction and immune tolerance induction to enzyme replacement therapy after hematopoietic stem cell gene transfer of alpha-glucosidase in Pompe disease. *Journal of Gene Medicine* 2009; 11(4): 279-87.
22. Wary C et al. Evaluation of muscle glycogen content by <sup>13</sup>C NMR spectroscopy in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscular Disorders* 2003; 13 (7-8): 545-53.
23. Ing R et al. Anaesthetic management of infants with glycogen storage disease type II: a physiological approach. *Paediatric Anaesthesia* 2004; 14(6): 514-19.
24. McFarhne HJ, Soni N. Pompe's disease and anaesthesia. *Anaesthesia* 1986; 41(12):1219-24.
25. Rosen K, Broadman L. Anaesthesia for diagnostic muscle biopsy in an infant with Pompe's disease. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33(6): 790-94.

26. Bembi E et al. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008;71 (Suppl 2): S12-36.
27. Winkel L et al. Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe's Disease: A Three-Year Follow-up. *Ann Neurol* 2004; 55: 495–502.
28. Pautas para la administración en perfusión, notificación de los acontecimientos adversos y pruebas de inmunogenicidad. SP-V1-23 Mayo 2007. Genzyme.

# COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LAS GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS TIPO I, III, VI Y IX

**Elena Martín Hernández**

U. Pediátrica de Enfermedades Raras. E. Mitocondriales-Metabólicas Hereditarias  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

## 1.- Introducción

Hace tan sólo unos años, la preocupación de los pediatras con los niños afectos de glucogenosis hepáticas, en especial con glucogenosis I (GSD I), era que presentaran el menor número posible de descompensaciones con hipoglucemia y acidosis láctica, y que tuvieran un crecimiento y un desarrollo psicomotor normales. Con el paso del tiempo, la mejoría en el tratamiento dietético y las medidas de prevención de las descompensaciones, se ha conseguido que estos niños crezcan y se desarrollen con normalidad, alcanzando la edad adulta la mayoría de ellos, por lo que hoy nuestro interés se centra en tratar de evitar la aparición de complicaciones a largo plazo y, en definitiva, lograr para ellos una expectativa de vida normal.

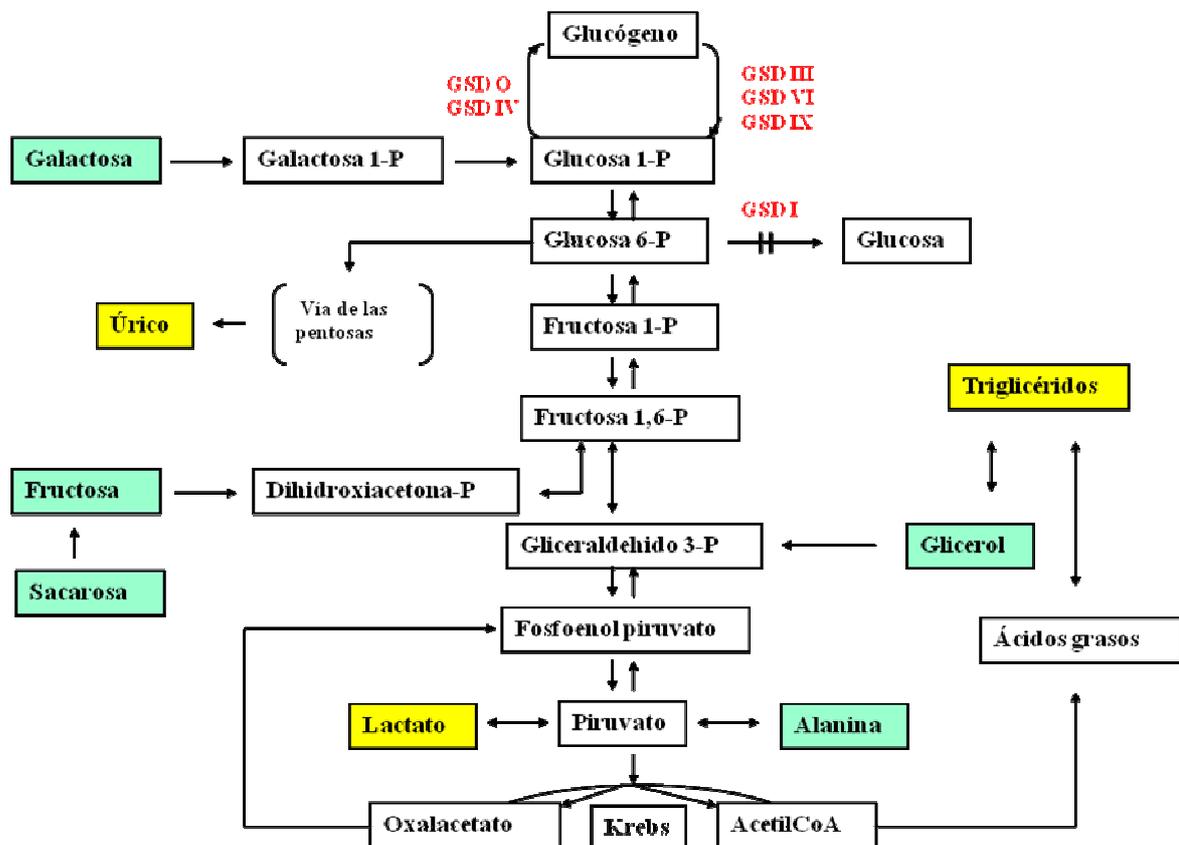
Debido a que las glucogenosis son enfermedades raras, con una incidencia baja en la población general, y a las características de nuestro sistema sanitario, el número de pacientes por cada centro es escaso, por lo que es difícil para los profesionales adquirir experiencia propia. Por otra parte en la literatura médica hay gran diversidad en el manejo de los pacientes entre unos centros y otros. En 1996 se inició un Estudio Colaborativo Europeo que reunió a pacientes de toda Europa con GSD I, con objeto de analizar las manifestaciones clínicas, complicaciones y los diversos tratamientos utilizados, y sacar unas guías generales de seguimiento y tratamiento que se publicaron en 2002 [1] [2] [3]. Posteriormente no se han hecho otros estudios multicéntricos similares, pero sí hay publicaciones dirigidas a complicaciones concretas con suficiente número de casos, que nos permiten analizar los diferentes problemas que se pueden presentar a lo largo de la vida en estos pacientes así como la manera de prevenirlos, detectarlos y tratarlos.

En esta revisión vamos a referirnos a las glucogenosis hepáticas que cursan con hepatomegalia e hipoglucemia en la infancia, o sea, a las GSD I, III, VI y IX ya que hay otras, las GSD 0, IV y el síndrome de Fanconi-Bickel, que difieren en sus manifestaciones clínicas y en sus complicaciones a largo plazo. Los defectos genéticos y enzimáticos de cada una de ellas se encuentran recogidos en la Tabla 1. En las glucogenosis III, VI y IX el defecto enzimático impide la obtención de glucosa a partir del glucógeno almacenado en el hígado (glucogenolisis), pero se puede obtener a partir de otros metabolitos, como aminoácidos, glicerol etc. (neoglucogénesis) (Figura 1). En la GSD I el defecto enzimático afecta tanto a la glucogenolisis como a la neoglucogénesis, por lo que son las más graves, con debut clínico más precoz y menor tolerancia al ayuno.

Tabla 1. Defectos enzimáticos y genéticos en las glucogenosis hepáticas

Tipo	Enzima	OMIM	Gen	Cromosoma
<b>GSD Ia</b>	Glucosa-6-fosfatasa	232200	G6PC	17q21
<b>Ib</b>	Translocasa de G-6-P	232220	G6PT1	11q23
<b>GSD III</b>	Desramificante	232400	GDE	1p21
<b>GSD VI</b>	Fosforilasa hepática	232700	PYGL	14q21-q22
<b>GSD IX</b>	Fosforilasa-b-kinasa			
	Subunidad $\alpha$	306000	PHKA2	Xp22.2-p22.1
	Subunidad $\beta$	261750	PHKB	16q12-q13
	Subunidad $\gamma$	613027	PHKG2	16p12-p11
<b>GSD 0</b>	Glucógeno sintetasa	240600	GYS 2	12p.12.2
<b>GSD IV</b>	Enzima ramificante	232500	GBE	3p.12
<b>GSD XI (Fanconi-Bickel)</b>	Transportador de glucosa: Glut 2	227810	GLUT 2	3q26.1q26.3

Figura 1. Glucogenolisis, glucolisis y neoglucogénesis



## **2.- Glucogenosis Ia (GSD Ia)**

La GSD Ia (OMIM 232200) se debe a un defecto en el gen G6PC, que ocasiona un déficit de la actividad enzimática glucosa-6-fosfatasa, que es el enzima encargado de transformar la glucosa 6-fosfato (glucosa 6-P) en glucosa en el retículo endoplásmico rugoso. Así pues, están interrumpidas tanto la vía de la glucogenolisis, paso de glucógeno a glucosa, como de la neoglucogénesis, transformación de otros metabolitos (aminoácidos, glicerol, fructosa) en glucosa, por lo cual se produce hipoglucemia tras ayunos cortos, 2-3 horas tras la ingesta. El organismo, en un intento de normalizar la glucemia, activa la glucogenolisis y neoglucogénesis, pero con ello lo único que se consigue es un acúmulo de glucosa 6-P que se desvía hacia otras vías: síntesis de glucógeno que se acumula en el hígado; vía de las pentosas que termina con la producción de ácido úrico, y vía de la glucolisis anaerobia con aumento de ácido láctico, acetil CoA y síntesis de ácidos grasos y triglicéridos (Figura 1).

La glucosa 6 fosfatasa se expresa en hígado, riñón e intestino y es en estos órganos, fundamentalmente en los dos primeros, donde se acumula el glucógeno.

### **2.1.- Complicaciones hepáticas**

La hepatomegalia, masiva al diagnóstico, disminuye al inicio del tratamiento, persistiendo no obstante a lo largo de la evolución; no se acompaña de esplenomegalia. Se debe al depósito de glucógeno y a la infiltración grasa. Los pacientes con GSD Ia no suelen evolucionar a cirrosis y fallo hepático, presentan hipertransaminasemia sin alteración de otros parámetros de función hepática. Las complicaciones hepáticas más frecuentes son los adenomas, tumores benignos cuya causa se desconoce [4] [5]. Aparecen en la adolescencia, estando presentes en un 70% de los pacientes mayores de 25 años. Suele ser pequeños, múltiples y mal encapsulados. En ocasiones pueden sangrar, ocasionando dolor y anemia, y otras veces pueden comprimir otras estructuras o romperse. El crecimiento es lento, pero en un 10% de los casos pueden malignizarse. El diagnóstico es por ecografía y en caso de sospecha de malignización haremos una resonancia magnética. El valor de las alfa-fetoproteínas en estos casos está cuestionado. El tratamiento es la resección o el trasplante hepático.

La prevención de las complicaciones hepáticas es consiguiendo un excelente control metabólico [6] [7], y evitando el alcohol y fármacos hepatotóxicos, en especial algunos contraceptivos orales.

El trasplante hepático, hoy prácticamente está reservado para casos de adenomas múltiples con sospecha de malignización. No se indica para obtener un mejor control metabólico, ya que en los pacientes en que el cumplimiento dietético es malo también lo será el cumplimiento del tratamiento inmunosupresor con riesgo para el injerto y para la vida del paciente. Además, con el trasplante no se evitan las complicaciones extrahepáticas [8].

### **2.2.- Complicaciones renales**

La nefromegalia, consecuencia del depósito de glucógeno, suele estar presente en el momento del diagnóstico y persiste a lo largo de la evolución. En algunas ocasiones hay también una tubulopatía proximal que desaparece al iniciarse el tratamiento y

conseguirse el control metabólico. Las complicaciones a largo plazo son parecidas a las de la nefropatía diabética: hiperfiltración, microalbuminuria, proteinuria, hipertensión arterial y fallo renal. En un estudio reciente efectuado en 39 pacientes de una edad media de 11,6 años (rango 0,8-23) presentaron hiperfiltración el 67% de los casos, microalbuminuria y proteinuria el 67 % y 40% respectivamente de los que tenían más de 18 años, hipertensión arterial el 5,12% y todos tenía valores normales de urea y creatinina, aunque hay que señalar que eran pacientes muy jóvenes [9]. En otras series se ha comunicado hipertensión arterial entre el 7 y el 23% de los casos, e insuficiencia renal en el 2%. Los autores señalan que estas complicaciones pueden retrasarse con un buen control metabólico y con la prescripción de inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) cuando se demuestre microalbuminuria durante más de 3 meses. Afectación tubular distal, con hiper calciuria e hipocitraturia, puede aparecer en algunos pacientes a pesar del buen control metabólico; en estos casos la alcalinización de la orina con citrato potásico previene la aparición o progresión de nefrocalcinosis y urolitiasis.

Con respecto a las complicaciones urológicas, en un estudio de este mismo año se ha demostrado urolitiasis en un 65% de los pacientes, versus un 5% en la población general. Los factores predisponentes a esta complicación son la hiper calciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria y sobre todo la hipocitraturia. Como ya dijimos antes se pueden prevenir con la administración de citato potásico en caso de hiper calciuria e hipocitraturia y con alopurinol en caso de hiperuricemia [10].

Para la detección de las complicaciones renales se recomienda realizar determinación de microalbuminuria y proteinuria una vez al año en menores de 6 años y a partir de entonces cada 6 meses. Estudios de función renal completos se realizarán anualmente y ecografía renal coincidiendo con los controles hepáticos.

### **2.3.- Complicaciones osteoarticulares**

La mayor expectativa de vida en los pacientes con glucogenosis I, hace que aparezcan otras complicaciones, como la osteoporosis, que hace unos años no nos preocupaban, de hecho en el estudio colaborativo europeo no se hace referencia a ella. Hay muchos factores que predisponen a la osteoporosis: reducción en la glicosilación de las proteínas de la matriz ósea, déficit de insulina y exceso de glucocorticoides, disminución de la masa muscular y de la actividad física, defecto en la mineralización en relación con alteraciones metabólicas como acidosis o pérdida de calcio, fósforo y magnesio, y por último a deficiencia en vitamina D, ya sea por una dieta restrictiva o por una disminución en la absorción a nivel intestinal [11] [12] [13]. En un estudio realizado en 29 pacientes con GSD Ia de diferentes edades se observó en la densitometría, que el z-score (mineralización) de los casos prepuberales era normal, mientras en los adolescentes y adultos estaba disminuido[11].

En lo referente a la talla final, en el estudio colaborativo europeo en 288 pacientes nacidos entre 1943 y 1996, se encontraba por debajo de 2DS en el 35% de los casos con GSD Ia y en el 50% de los casos con GSD Ib. Hay que tener en cuenta que en esta serie se recogen casos antiguos en los que no se disponía del tratamiento actual. En otro estudio más reciente en 30 pacientes con GSD I entre 0,8 y 33 años la talla media fue -1,6 DS, mejor que en una serie anterior en la misma institución [12]. La mayoría de nuestros casos actuales en edad pediátrica tienen una talla normal. La reducción en la

talla final se ha atribuido a factores hormonales, como una menor sensibilidad a la hormona del crecimiento, un exceso de glucocorticoides y a los menores valores de insulina ante la sobrecarga de insulina.

La gota, otra de las complicaciones osteoarticulares es consecuencia de la hiperuricemia pero es poco frecuente. En el estudio europeo se refiere una frecuencia de urolitiasis o gota en el 14% de los casos con hiperuricemia mantenida.

La detección de las complicaciones osteoarticulares se hace mediante calibraciones seriadas de la dieta, seguimiento de la velocidad de crecimiento y determinaciones periódicas de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, ácido úrico y vitamina D. Asimismo se realizarán densitometrías en función de los datos clínicos y analíticos. Si los aportes dietéticos de calcio y vitamina D son deficientes o hay alteraciones analíticas habrá que dar suplementos. En todos los casos se animará a hacer ejercicio físico. En los casos de hiperuricemia se recomendará tratamiento con alopurinol.

#### **2.4.- Complicaciones cardiovasculares y pulmonares**

A pesar de presentar factores que incrementan el riesgo de aterogénesis, como hipertrigliceridemia (70%), hipercolesterolemia (40%), descenso del HDL colesterol y disfunción endotelial, no hay evidencia clínica de una mayor presencia de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes. En el estudio europeo se comunicó hipertensión en el 7% de los pacientes y sólo se objetivó aterogénesis en una paciente que falleció tras su segundo trasplante renal. Cardiopatía isquémica se ha comunicado entre el 0 y el 6% según diferentes series. Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se demuestra un engrosamiento de la capa íntima de la carótida y un aumento de la tonometría en la arteria radial, ambos factores indicativos de afectación vascular [14]. Para conocer con más precisión el alcance de estas complicaciones habrá que esperar a que los pacientes vayan alcanzando edades más avanzadas.

Para la detección y prevención de las complicaciones cardiovasculares habrá que tomar periódicamente la tensión arterial y hacer determinaciones seriadas de colesterol y triglicéridos. En adultos se recomienda hacer ecocardiograma una vez al año. Se tratará de mantener los valores de triglicéridos y colesterol dentro de los límites indicados para estos pacientes mediante la dieta, y si con ello no es posible se añadirán estatinas o fibratos. En caso de hipertensión se tratará con inhibidores de enzima convertidor de angiotensina. Es muy importante mentalizar a los pacientes desde la niñez de lo nocivo que es el tabaco.

La hipertensión pulmonar es una complicación infrecuente, pero grave cuando aparece. Se suele presentar en la segunda o tercera década de la vida y en general en casos con mal control metabólico. Se detecta en los controles ecocardiográficos con una elevación en la presión del ventrículo derecho. Clínicamente se manifiesta por fatigabilidad y dificultad respiratoria con el ejercicio, llegando a ocasionar insuficiencia cardíaca y cuadros sincopales. El pronóstico es malo, aunque se han comunicado buenos resultados al tratamiento con beraprost, sildenafilo y bosentán [15].

#### **2.5.- Complicaciones digestivas**

Pueden aparecer pancreatitis y colecistitis en relación con hipertrigliceridemia y tendrán que descartarse en casos de dolor abdominal agudo con los estudios necesarios. Para su prevención es necesario mantener los triglicéridos dentro de la normalidad con la dieta o, si es necesario, mediante el tratamiento con fibratos.

La diarrea es frecuente (33%) aunque en menor grado que en los casos de GSD Ib1. Se debe a los depósitos de glucógeno en la pared intestinal.

## **2.6.- Complicaciones neurológicas**

El pronóstico neurológico en general es bueno. En el estudio colaborativo europeo se refiere que un 89% de los niños seguían una escolarización normal y un 84% de los adultos, o seguían sus estudios, o estaban trabajando. El CI era inferior a 85 en 16% de los casos. De nuevo hay que tener en cuenta que es un estudio con pacientes antiguos. En la actualidad nuestros pacientes en edad pediátrica tienen por lo general un desarrollo psicomotor normal.

## **2.7.- Complicaciones ginecológicas y en la gestación**

Este tipo de complicaciones no se han estudiado en profundidad. La pubertad se encuentra retrasada aproximadamente en un 50% de los casos y se han observado quistes ováricos en 3 de 7 pacientes a las que se realizó ecografía pélvica.

En los últimos años están apareciendo publicaciones de embarazos en pacientes con GSD Ia. En una serie de 15 gestaciones en 11 pacientes, los resultados fueron buenos salvo en un caso que presentó hiperlactacidemia y deterioro multiorgánico durante el parto con importantes secuelas en el recién nacido. En el resto de los casos el embarazo se desarrolló sin incidencias importantes, hubo un incremento en las necesidades de glucosa durante el primer trimestre y dos partos prematuros de 34 y 35 semanas. En cuanto a repercusiones para la madre, se observó cierto deterioro de la función renal en pacientes con microalbuminuria previa y sólo apareció un adenoma nuevo en un caso. Los autores recomiendan planificar la gestación, retirar alopurinol e IECA en caso de que se estuvieran tomando, extremar los controles de glucemia durante el primer trimestre, evitar la cetosis y administrar una perfusión de glucosa durante el parto y hasta que se normalice la ingesta [16].

## **3.- Glucogenosis Ib (GSD Ib)**

En la GSD Ib (OMIM 232220) el enzima deficiente es la translocasa de glucosa-6-fosfato que es la encargada de transportar la glucosa-6-fosfato al interior del retículo endoplásmico rugoso, donde se encuentra la glucosa-6-fosfatasa que la convierte en glucosa.

Estos pacientes presentan las mismas complicaciones que los casos con GSD Ia y además tienen problemas hematológicos, digestivos y tiroideos. Las guías para el seguimiento y tratamiento se extrajeron del estudio colaborativo europeo, al que nos hemos venido refiriendo [3].

### **3.1.- Complicaciones hematológicas y digestivas**

En la médula ósea la glucosa-6-fosfato interviene en la síntesis de productos antioxidantes como el NADPH y el glutatión, que protegen a los neutrófilos de los radicales libres. Cuando están deficientes aparece neutropenia y alteraciones en la función de los mismos, aumentando el riesgo de presentar infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal, lo que empeora el pronóstico. La mortalidad en el estudio europeo fue del 12% en estos casos frente a 3,8% en los de GSD Ia. Desde la década de los 90 se han venido utilizando perfusiones de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) que han mejorado los resultados. Las indicaciones son: neutropenia inferior a  $200 \times 10^6/l$ ; infecciones que hayan requerido antibioterapia intravenosa; enfermedad inflamatoria intestinal constatada por ileocolonoscopia, y diarrea que haya requerido ingreso hospitalario o impedido una vida normal<sup>3</sup>. En un estudio reciente llevado a cabo en 7 pacientes entre 5 y 29 años se demostró que la administración de vitamina E a dosis de 600 mg al día en niños y 900 mg al día en adultos disminuía los procesos infecciosos y mejoraba los valores de neutrófilos totales y las lesiones intestinales en la ileocolonoscopia [17].

### **3.2.- Complicaciones tiroideas**

Se ha visto que el 57% de los pacientes con GSD Ib presentan hipotiroidismo. La causa exacta no se conoce, puede deberse a los depósitos de glucógeno en tiroides, a amiloidosis en relación con las infecciones o a fenómenos de autoinmunidad. Para detectarlo hay que realizar estudios de función tiroidea de manera seriada y el tratamiento es con hormonas tiroideas [18].

### **3.3.- Complicaciones ginecológicas**

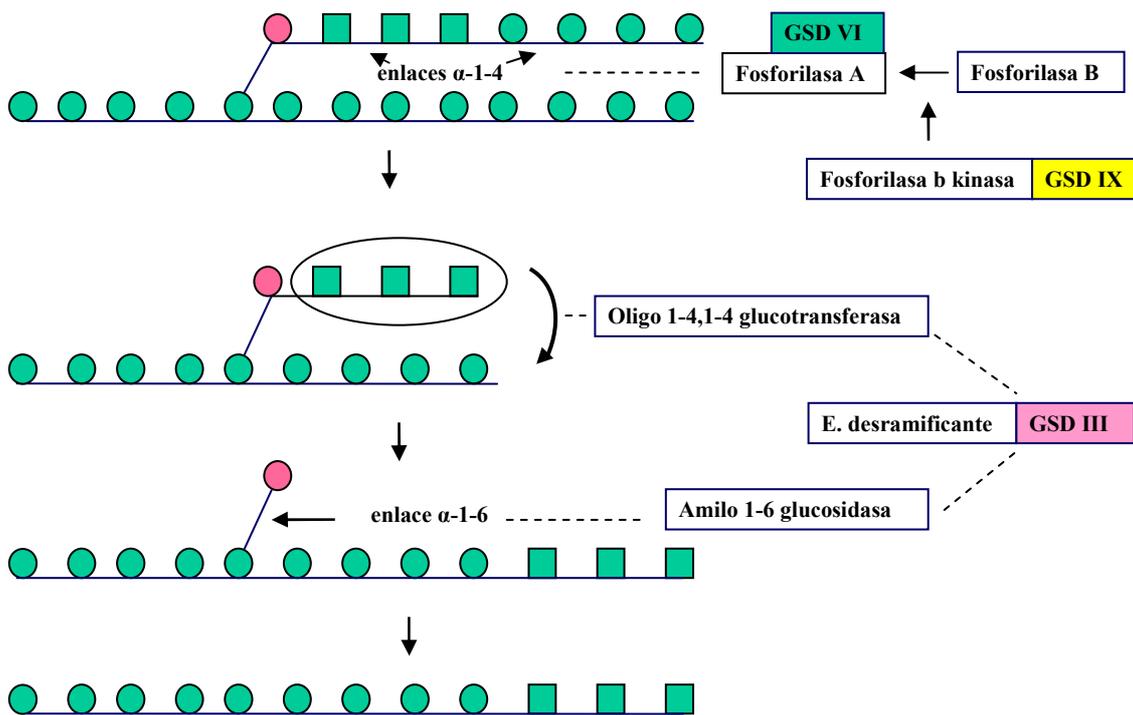
Recientemente se ha publicado la primera serie de 3 pacientes con GSD Ib y 5 embarazos. Las 3 eran casos leves, ya que ninguna tenía enfermedad inflamatoria intestinal, adenomas hepáticos, ni requería tratamiento con G-CSF. Durante la gestación se incrementaron las necesidades de glucosa, sobre todo durante el segundo trimestre, y las tres presentaron neutropenia, en dos de ellas aparecieron úlceras orales y en la tercera infección urinaria, pero ninguna requirió G-CSF. Los recién nacidos no presentaron problemas significativos. Los autores recomiendan ajustar la ingesta para mantener siempre niveles de glucosa superiores a 75 mg/dl y láctico  $< 2$  mmol/l; administrar suero glucosado durante el parto y hasta que la ingesta se normalice; en caso de enfermedad inflamatoria recomiendan continuar con los G-CSF y el 5-aminosalicílico (5-ASA) y no utilizar corticoides ni otros inmunomoduladores. En caso de necesitar tratamiento con anticuerpos monoclonales usar el Adalimumad, que es menos inmunogénico [19] [20].

## **4.- Glucogenosis III (GSD III)**

En la GSD III (OMIM 232400) el defecto en el gen GDE, ocasiona una actividad deficiente en la enzima desramificante, responsable de la ruptura de los enlaces alfa-1-6 de la molécula de glucógeno (Figura 2). En situaciones de ayuno se pone en marcha la glucogenolisis o sea, el catabolismo del glucógeno para obtener glucosa, primero actúa la fosforilasa hepática, que va liberando moléculas de glucosa de las cadenas lineales de glucógeno, unidas por enlaces alfa 1-4, y luego actúa el enzima desramificante que rompe los enlaces alfa 1-6 y por tanto las ramificaciones. En caso de deficiencia en esta enzima se inicia la glucogenolisis pero no se termina, acumulándose moléculas de glucógeno anormal, dextrinas, en el hígado y en el músculo en el tipo IIIa (85% de los

casos), o sólo en el hígado, en el tipo IIIb (15% de los casos). Ambas son producidas por defectos en el mismo gen, habiéndose descrito mutaciones específicas para el tipo b. Al estar indemne la vía de la neoglucogénesis se puede además obtener glucosa a partir de otros metabolitos como los aminoácidos que proceden del catabolismo proteico y los ácidos grasos que proceden del catabolismo de las grasas. La consecuencia de todo ello, es que la hipoglucemia aparece tras ayunos más prolongados que en la GSD I, que generalmente se asocia a cetosis (por el catabolismo de las grasas), y que la proteinólisis contribuye a la aparición de debilidad muscular.

**Figura 2. Glucogenólisis. Defectos enzimáticos en las glucogenosis III (desramificante), VI (fosforilasa hepática) y IX (fosforilasa b kinasa)**



Las complicaciones a largo plazo de la GSD III son hepáticas, musculares, cardiológicas y óseas [21].

#### 4.1.- Complicaciones hepáticas

La enfermedad hepática suele ser autolimitada y va mejorando con el paso de los años, aunque en algunos casos puede evolucionar a cirrosis y fallo hepático. En la analítica, la hipoglucemia con cetosis aparece tras ayunos más prolongados, la hiperlactacidemia es postprandrial y las transaminasas son más elevadas que en la GSD I. La presencia de fibrosis en la biopsia hepática es frecuente en los niños, pero la progresión a cirrosis e insuficiencia hepática es rara. Los adenomas son menos frecuentes que en la GSD I, habiéndose descrito en el 4-20% de los casos, y no se suelen malignizar. En alguna ocasión se han desarrollado hepatocarcinomas en adultos, pero no sobre adenomas, sino sobre lesiones cirróticas. El trasplante hepático está indicado cuando hay fallo hepático o sospecha de malignización, pero no previene la afectación muscular.

#### 4.2.- Complicaciones cardiovasculares y musculares

La miocardiopatía hipertrófica aparece durante la infancia, aunque raramente antes del primer año, en los pacientes con el tipo IIIa. El significado clínico es incierto. Se ha demostrado que con dietas hiperproteicas, con un 20-30% del valor calórico total procedente de las proteínas, se previene o se enlentece su progresión [22].

La miopatía es poco frecuente en niños, manifestándose entre la 3ª y 4ª década de la vida con debilidad muscular y atrofia sobre todo a nivel proximal. Empeora mucho la calidad de vida de estos pacientes. Se puede detener la progresión con las dietas hiperproteicas.

Para el diagnóstico de estas complicaciones realizaremos ecocardiogramas y determinaciones de creatinfosfoquinasa (CPK) seriadas desde la infancia.

La hiperlipemia es menos frecuente que en las GSD I y no hay evidencia clínica de mayor riesgo cardiovascular.

#### **4.3.- Complicaciones óseas**

En un estudio reciente llevado a cabo en 15 pacientes con glucogenosis III (12a y 3b), entre 10 y 34 años, el 65% mostraba un densidad ósea inferior a 2DS, o sea, que el riesgo de padecer osteoporosis es alto en estos pacientes. El diagnóstico se hace por densitometría ósea. Los autores lo relacionan con factores musculares, metabólicos y nutricionales y recomiendan un buen control metabólico, calibraciones dietéticas seriadas, dieta rica en proteínas, cubriendo las necesidades en minerales y vitaminas, suplementos de calcio y vitamina D y ejercicio físico regular [23].

#### **5.- Glucogenosis VI y IX**

Las glucogenosis VI (OMIM 232700) y IX (OMIM 306000, 261750 y 613027), son las más benignas, se expresan en hígado, pero no en el músculo cardíaco o esquelético ni en riñón. Durante la infancia cursan con hipoglucemia, hepatomegalia y retraso del crecimiento, que van mejorando con el paso del tiempo, manteniéndose asintomáticos en la vida adulta. No obstante es prudente hacer seguimiento de la función hepática y de la densidad ósea así como controlar estrechamente la glucemia durante el embarazo [24].

En la Tabla 2 mostramos una serie de recomendaciones generales para evitar la aparición de complicaciones a largo plazo en los pacientes con GSD I, III, VI y IX.

**Tabla 2. Recomendaciones generales para evitar complicaciones a largo plazo en los pacientes con glucogenosis I, III, VI y IX**

- Seguimiento clínico y buen control metabólico: Glucosa preprandial <math>< 3.5 \text{ mmol/l}</math> (63 mg dl); Urico <math>< 450 \text{ umol/l}</math> (7.5 mg dl); Triglicéridos <math>< 6 \text{ mmol/l}</math> (530 mg dl); EB <math>< -5</math> y  $\text{CO}_3\text{H}^- < 20 \text{ mmol/l}</math> y Láctico Creatinina <math>< 0.06 \text{ mmol/mmol}</math>$
- Ejercicio físico moderado. Evitar deportes de contacto
- Evitar alcohol y fármacos hepatotóxicos
- Evitar contraceptivos orales. Planificación y seguimiento estricto de la gestación
- Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina en caso de microalbuminuria y/o hipertensión
- Citrato potásico en caso de urolitiasis e hipercalcemia
- Alopurinol en caso de hiperuricemia que no se controla con la dieta
- Fibratos y/o estatinas en caso de hipertrigliceridemia y o hipercolesterolemia que no se controlan con dieta
- Calcio y vit. D en caso de no cubrirse los requerimientos dietéticos u osteoporosis
- Vitamina E en GSD Ib. En algunos casos G-CSF
- Dieta hiperproteica en GSD III

En conclusión, el pronóstico y la calidad de vida en los pacientes con glucogenosis hepáticas, han mejorado enormemente en las últimas décadas con la nutrición enteral a débito continuo, el almidón crudo de maíz, las nuevas harinas modificadas, los G-CSF, y el resto de tratamientos aquí comentados, y sin duda seguirá mejorando en los próximos años, hasta que los nuevos tratamientos en investigación como las transfusiones de hepatocitos y la terapia génica nos permitan obtener la curación definitiva [25] [26].

## REFERENCIAS

1. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GPA. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European study on glycogen storage disease type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161: S20-S34.
2. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GPA. Guidelines for management of glycogen storage disease type I- European Study on glycogen storage disease type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161: S112-S119.
3. Visser G, Rake JP, , Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, Wendel U, Smit GPA. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type Ib- European study on glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S120-S123.

4. Lee JF. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S46-S49.
5. Di Rocco M, Calevo MG, Taro M, Melis D, Allegri AEM, Parenti G. Hepatocellular adenoma and metabolic balance in patients with type Ia glycogen storage disease. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 398-402.
6. Daublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease. Favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S40-S45.
7. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type Ia glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S35-S39.
8. Davis MK, Weinstein DA. Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 137-145.
9. Martens DHJ, Rake JP, Navis G, Fidler V, van Dael KML, Smit GPA. Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renoprotective effects of ACE inhibition. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1741-1746.
10. Scales CD, Chandrashekar AS, Robinson MR, Cantor DA, Sullivan J, Halebian GE et al. Stones forming risk factors in patients with GSD I. *J Urol* 2010; 183: 1022-1025.
11. Rake JP, Visser G, Huismans D, Huitema S, van der Veer E, Piers DA. Bone mineral density in children, adolescents and adults with glycogen storage disease type Ia: a cross-sectional and longitudinal study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 371-384.
12. Mundy HR, Hindmarsh PC, Matthews DR, Leonard JV, Lee PJ. The regulation of growth in glycogen storage disease type 1. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 332-339.
13. Banugaria SG, Austin SL, Boney A, Weber TJ, Kishnani PS. Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I. *Mol Gen Metab* 2010; 99:434-437.
14. Berner AV, Correia CE, Haller MJ, Theriaque DW, Shuster JJ, Weinstein DA. Vascular dysfunction in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2009; 154:588-91.
15. Ueno M, Murakami T, Takeda A, Kubota M. Efficacy of oral sildenafil in a beraprost-treated patient with severe pulmonary hypertension secondary to type I glycogen storage disease. *Circ* 2009; 73: 1965-1968.
16. Martens DHJ, Rake JP, Schwarz M, Ullrich K, Weinstein DA, Merkel M, Sauer PJJ, Smit GPA. Pregnancies in glycogen storage disease type Ia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:646.e1-646.e7.
17. Melis D, Della Casa R, Parini R, Rigoldi M, Cacciapuoti C, Marcolongo P, Benedetti A, Gaudieri V, Andria G, Parenti G. Vitamin E supplementation improves

neutropenia and reduces the frequency of infections in patients with glycogen storage disease type 1b. *Eur J Ped* 2009; 168: 1069-1074.

18. Mellis D, Pivonello R, Parenti G, Della Casa R, Salerno M, Lombardi G, Sebastio G, Colao A, Andria G. Increases prevalence of thyroid autoimmunity in patients with glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2007; 150:300-305, 305.e1.

19. Dagli AI, Lee PJ, Correia CE, Rodríguez C, Bhattacharya K, Steinkrauss L, Stanley CA, Weinstein DA. Pregnancy in glycogen storage disease type Ib: gestacional care and report of first successful deliveries. *J Inherit Metab Dis* 2010 (en prensa).

20. Özen Hasan. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2541-2553.

21. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen storage disease tipe III. In Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2010 Mar 9.

22. Dagli AI, Zori RT, McCune H, Ivsic T, Maisenbacher MK, Weinstein DA. Reversal of glycogen storage disease type 3<sup>a</sup>-related cardiomyopathy with modification of diet. *J Inherit Metab Dis* 2009;

23. Mundy HR, Willians JE, Lee PJ, Fewtrell MS. Reduction in bone mineral density in glycogenosis type III may be due to a mixed muscle and bone deficit. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 418-423.

24. Dagli AI, Weinstein DA. Glycogen storage disease type VI. In Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2009 Apr 23.

25. Koeberl DD, Kishnani PS, Bali D, Chen Y-T. Emerging therapies for glycogen storage disease type I. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 252-258.

26. Chou JY, Mansfield BC. Gene therapy for type I glycogen storage diseases. *Curr Gene Ther* 2007; 7: 79-88.

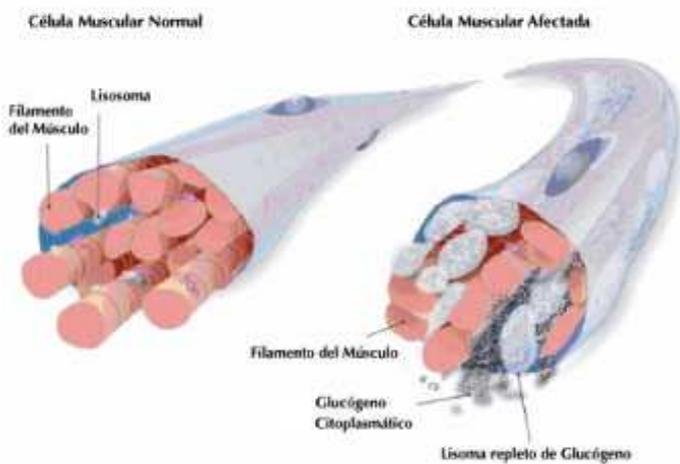
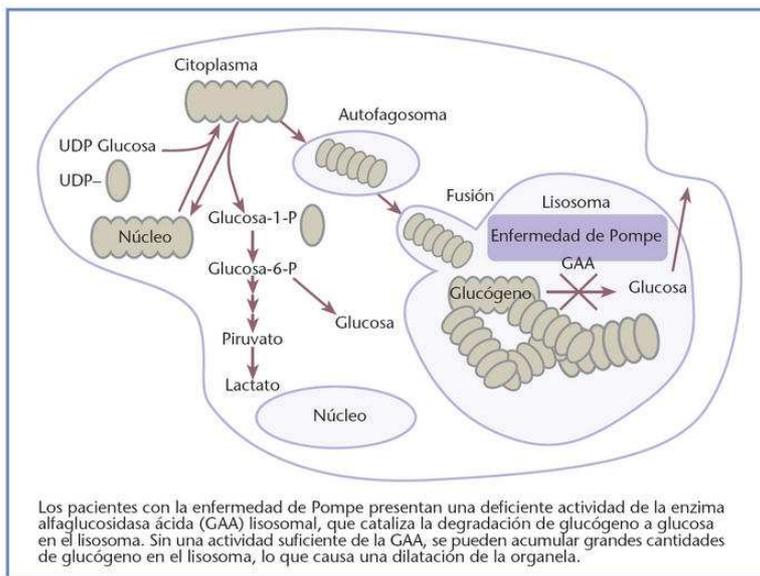
# ENFERMEDAD DE POMPE: ACTUALIZACIÓN

**Carlos Martínez**

Genzyme- España.

Desde que el patólogo holandés Joannes C. Pompe describiera en 1932 una enfermedad en un niño de siete años de edad que fallecía de una hipertrofia cardíaca años más tarde encontrándose un acúmulo masivo de glucógeno en tejidos musculares (corazón en niños y músculo esquelético en fase tardía) ver fig 1, 2 y 3 y la aparición del primer tratamiento de reemplazo enzimático tuvieron que pasar 74 años.

Hoy sabemos que la enfermedad de Pompe o Gucogenosis tipo II una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara y está incluida dentro de los errores innatos del metabolismo o también en el grupo de enfermedades de depósito lisosomal (EDL) de las que hay descritas más de 40. Como consecuencia de mutaciones en el gen de  $\alpha$ -glucosidasa ácida (GAA) se produce un déficit enzimático que provoca los síntomas de la enfermedad.



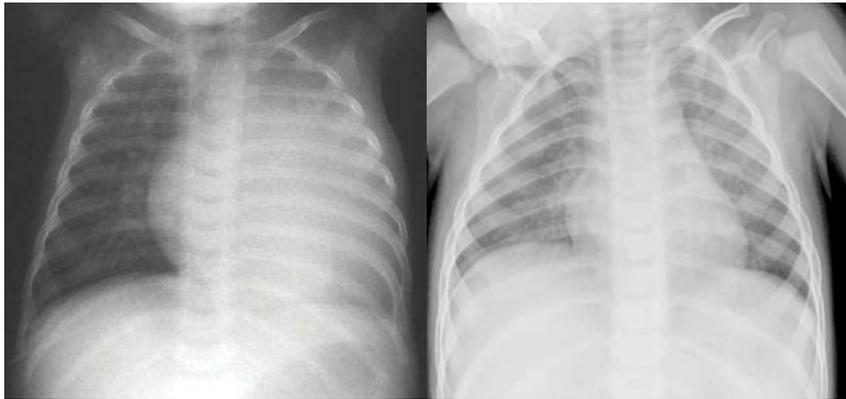


Fig 1: Corazón de Pompe

Fig 2: Normal

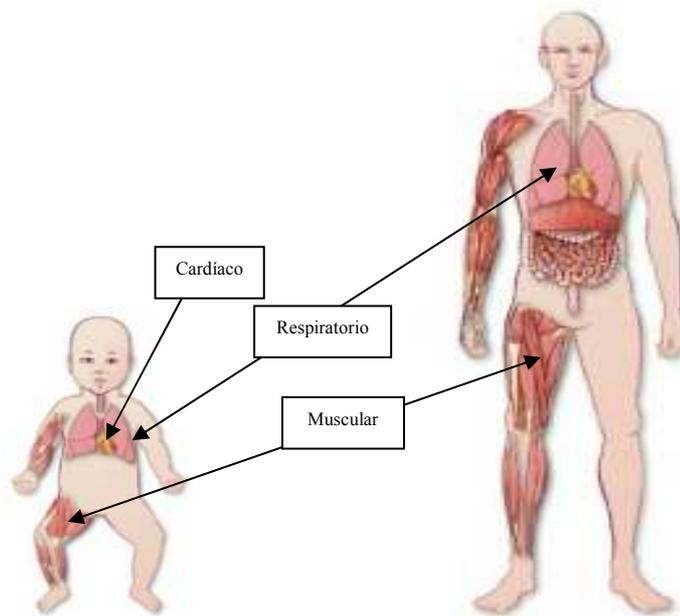


Fig 3: Afectación en Pompe

Es en los diez últimos años en los que se produce el desarrollo del enzima actualmente disponible, la alglucosidasa alfa es aprobada con datos contundentes de ensayos clínicos en un grupo de pacientes con aparición precoz de la enfermedad y cuya evolución esperada era fatal.

Aunque la aparición de síntomas forman un espectro continuo, se dio prioridad al desarrollo en bebés, pero posteriormente fue necesario realizar el desarrollo clínico en niños y adultos con aparición tardía de la enfermedad o “late onset” lo que dio título al estudio clínico con alglucosidasa alfa, LOTS (late onset treatment study).

Se trató de un estudio multicéntrico (8 hospitales), controlado con placebo, doble ciego en 90 adultos y niños; dos de cada tres recibieron el enzima a una dosis de 20 mg por Kg de peso cada dos semanas. Se valoró la fuerza muscular y pulmonar cada 12 semanas a través de dos pruebas, la Distancia recorrida en 6 minutos “6 MWT” y la Capacidad Vital Forzada (CVF).

A las 78 semanas se había producido un incremento absoluto de 28 metros en la prueba de 6 MWT en el grupo tratado con alglucosidasa alfa con respecto al grupo placebo,

siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,03$ ) y de 3,4 % en la CVF, siendo también estadísticamente significativa la diferencia entre grupos ( $p= 0,006$ ) Fig 4 y Fig 5. Asimismo se produjeron diferencias significativas ( $p= 0,04$ ) entre los grupos con respecto a la presión espiratoria máxima, a favor del grupo tratado (Fig 6).

Según la Dra van der Poeg, coordinadora del estudio, la respuesta al tratamiento comparado con placebo, aunque variable en magnitud, fue siempre positiva y sugiere que los efectos positivos más pronunciados se produjeron en pacientes que al comienzo del estudio tenían una mejor situación clínica. Asimismo la publicación de NELM afirma que la mejoría principal se produjo en las 26 primeras semanas.

Con respecto a la seguridad en ambos grupos de tratamiento hubo similares efectos y reacciones adversos. Las más frecuentes fueron caídas, rinofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría leves o moderados, o no relacionados con el tratamiento.

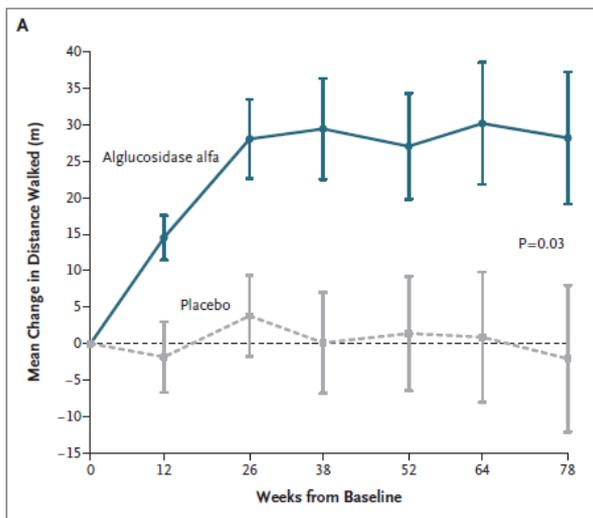
Las reacciones asociadas a la infusión se produjeron en el 28 % de los pacientes que recibieron alglucosidasa y en el 23 % del grupo placebo.

Se produjo positividad de los anticuerpos IgG anti-alglucosidasa en 59 pacientes del grupo tratado, partiendo de una situación basal de IgG negativas, con una mediana pico de 6.400. De aquellos pacientes que desarrollaron positividad, el 31 % fueron positivos con respecto a la inhibición de captación del enzima, pero ninguno lo fue con respecto a inhibición de la actividad enzimática. Tampoco se debe asociar la positividad (seroconversión) a los efectos adversos, las reacciones a la infusión, ni a la evolución clínica.

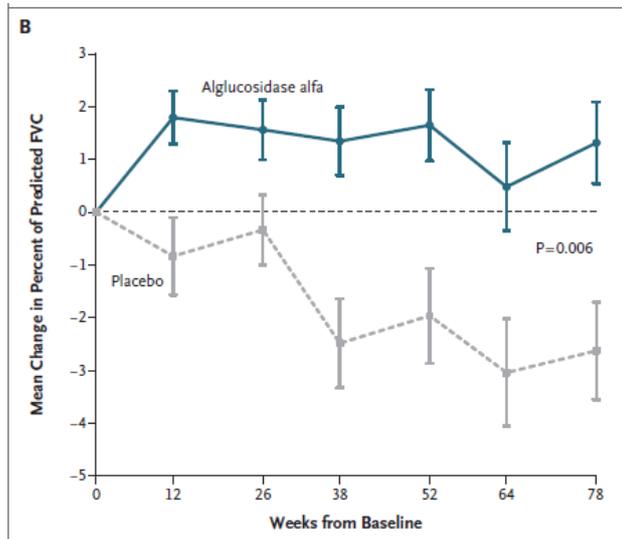
Los autores puntualizan especialmente que efecto enzimático se hace aparente de forma temprana, a lo largo de la semana 26 y con ganancias que se mantienen. La recuperación funcional y la positiva respuesta clínica que se observa en el estudio se puede explicar por el aclaramiento (limpieza) de glucógeno del tejido muscular mediante la captación del enzima lo que en función de que el daño muscular sea irreversible o no, la prevención (tratamiento precoz) del mismo debe ser un objetivo terapéutico.

Como conclusión, los datos del estudio indican que alglucosidasa alfa comparada con placebo tiene un efecto positivo, aunque modesto sobre la distancia recorrida (6MWT) y sobre la función pulmonar en pacientes de Pompe de aparición tardía de la enfermedad en los que se puede estabilizar la fuerza muscular tanto de miembros como respiratoria. El futuro de los pacientes de Pompe podría enmarcarse en un diagnóstico más precoz y por tanto en un tratamiento más precoz que evitara o retrasara la progresión de los síntomas. Acciones como el cribado neonatal de diversas enfermedades lisosomales; nuevas terapias como los fármacos para reducir el sustrato (ya en investigación para otras enfermedades lisosomales); la terapia génica; el registro de pacientes o “Pompe Registry” (para que el médico conozca mejor la enfermedad y pueda tratarla mejor); tecnologías de imagen como la resonancia magnética (MRI) la tomografía computada (TAC) la angiografía por resonancia magnética (MRA); el entrenamiento para combatir la atrofia muscular (Fig 7); nuevos biomarcadores (Glc4 urinario, etc) ó diversos regímenes para eliminar los anticuerpos rhGAA en niños CRIM negativos (ausencia total de enzima), son acciones y actividades diversas que ayudarán al paciente de Pompe.

Recientemente se está desarrollando una segunda generación del enzima alglucosidasa, llamada Neo-GAA, basada en una de las enzimas que formó parte de la madre de todos los experimentos (en ratones), con el enzima y un conjugado sintético de oligosacáridos, con el fin de conseguir una mayor captación del enzima por parte de la célula muscular (Fig 8) y esperando haya una mayor actividad en enfermos de Pompe. Aunque los resultados previos son esperanzadores, aún tendremos que esperar varios años antes de poder demostrar eficacia y seguridad en pacientes.



Distancia recorrida (Fig 4)



FVC: Capacidad Vital Forzada (Fig 5)

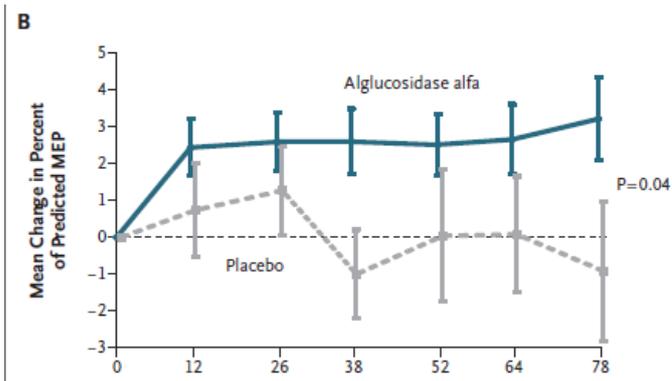


Fig 6: Presión espiratoria máxima (MEP)



Fig 7

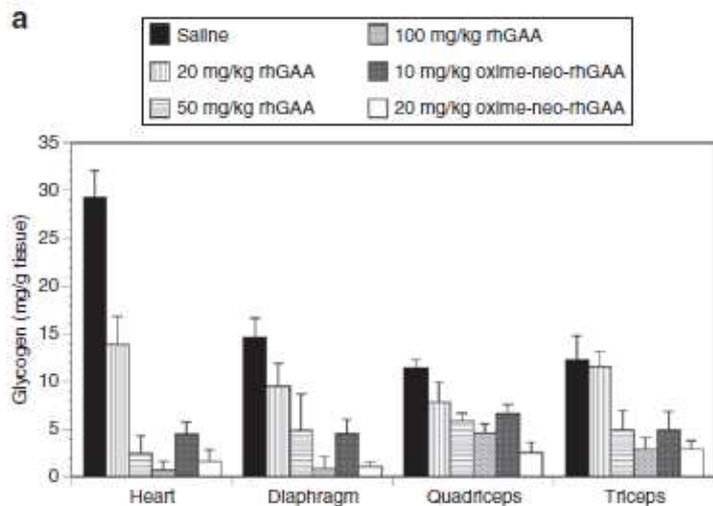


Fig 8

## REFERENCIAS

1. Hagemans ML et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128: 671-77

2. Bembi B et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology* 2008; 71 (23 Suppl 2): S4-11.
3. Bembi et al. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008; 71 (23 Suppl 2): S12-36.
4. Chien YH et al. Pompe Disease in Infants: Improving the Prognosis by Newborn Screening and Early Treatment. *Pediatrics* 2009; 124: e1116-e125.
5. Diagnostic criteria for late-onset (children and adult) Pompe disease. *Muscle & Nerve* 2009; 40(1):149-60.
6. Chien YH et al. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan Screening Program. *Pediatrics* 2008; 122 (1): e39-41.
7. Goldstein JL et al. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle & Nerve* 2009; 40(1): 32-36.
8. Hagemans ML et al. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology* 2006; 66 (4): 581-83.
9. Hagemans ML et al. Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: evaluation of the Rotterdam Handicap Scale. *Neuromusc Disord* 2007; 17(7): 537-43.
10. Hagemans ML et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005; 64 (12): 2139-41.
11. Kishnani PS et al Early Treatment With Alglucosidase Alfa Prolongs Long-Term Survival of Infants With Pompe Disease. *Ped Research* 2009; (66) 3: 329-35.
12. Kishnani PS et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148 (5): 671-76.
13. Nicolino M et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009; 11(3): 210-19.
14. Van der Beek NA et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromusc Disord* 2009; 19(2): 113-7.
15. Van der Ploeg A et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's Disease. *N Engl J Med* 362; 1396-1406 April 15, 2010
16. Yunxiang Zhu et al. Gycoengineered acid alpha-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. *Molecular Therapy* vol 17 n° 6, 954-963 June 2009

# ALIMENTACIÓN EN EL PACIENTE CON GLUCOGENOSIS HEPÁTICA

**José Manuel Moreno Villares**

Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

## 1.- Introducción

Las glucogenosis, o enfermedades por acumulación del glucógeno (GSD), constituyen un grupo de enfermedades hereditarias con una característica bioquímica común: una alteración del depósito de glucógeno en los tejidos afectados en los que puede estar aumentado o tener una estructura anómala. Se producen cuando existe una deficiencia genética de la actividad de alguna de las enzimas que lo degradan o lo sintetizan. De aquí que los dos tejidos más afectados sean aquellos en los que el metabolismo del glucógeno es más importante: el hígado y el músculo [1] [2].

La incidencia global de todas las glucogenosis es aproximadamente un caso cada 20.000 a 25.000 recién nacidos vivos. Los tipos I, III y IX constituyen el 80% de las GSD hepáticas [3], mientras que la V y la VII son las musculares más frecuentes, aunque probablemente estén infra-diagnosticadas.

En la mayoría de las GSD las manifestaciones clínicas se consideran, esencialmente, expresión de la dificultad para movilizar los depósitos de glucógeno. Así, si el hígado es el afectado, se produce hepatomegalia, hipoglucemia en el período postabsortivo y un crecimiento disminuido. Cuando es el músculo, puede aparecer debilidad muscular, fatigabilidad precoz al ejercicio e incluso, en algunos tipos, dolor muscular y contracturas cuando el ejercicio es rápido e intenso. También existen otras GSD cuyas manifestaciones clínicas no están relacionadas con la existencia de un defecto en la degradación del glucógeno, como es el caso de la deficiencia de alfa-glucosidasa ácida y en la deficiencia de la enzima ramificante. En el primer caso, el glucógeno se acumula en una inusual localización subcelular; y en el segundo posee una estructura anómala.

En general, se pueden distinguir tres tipos de GSD atendiendo a la expresión clínica y a los hallazgos histopatológicos: hepáticas, musculares y generalizadas (con manifestaciones hepáticas, musculares y cardíacas).

A partir de que los Cori descubrieran en 1952 la deficiencia específica de actividad Glucosa-6-fosfatasa [4], se fueron identificando otras deficiencias enzimáticas como causa de diferentes GSD. Atendiendo a la actividad enzimática deficiente y distinguiendo entre las isozimas de uno u otro tejido, Cori sugirió una clasificación numérica, según un orden cronológico, que fue generalmente aceptada. En la actualidad se tiende a designar las GSD según la naturaleza del déficit enzimático, y en algún caso, con subtipos (tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de las glucogenosis**

Tipo	Déficit enzimático	Tejido afecto
Hígado		

0	Glucógeno-sintetasa	Hígado
Ia Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón
Ib	Glucosa-6-fosfatasa traslocasa	Hígado, riñón, leucocitos
III, Cori, Forbes	Enzima desramificante	Hígado, músculo
IV, Anderson	Enzima ramificante	Hígado
VI, Hers	Fosforilasa	Hígado
IX	Fosforilasa-b-quinasa	Hígado y/o músculo
<b>Músculo</b>		
V, McArdle	Miofosforilasa	Músculo
VII, Tauri	Fosfofructoquinasa y variantes	Músculo, glóbulos rojos
-	Fosfogliceratoquinasa	Músculo, glóbulos rojos, SNC
X	Fosfoglicerato mutasa	Músculo
XI	Láctico deshidrogenasa	Músculo
XII	Aldolasa A	Músculo
XIII	B-enolasa	Músculo
<b>Generalizadas</b>		
II, Pompe	Lisosomal. a-glucosidasa	Generalizada, en los lisosomas
Iib	Proteína de membrana	Corazón, músculo
PseudoPompe, Danon	lisosomal 2	
Lafora	No conocido	En todos los órganos

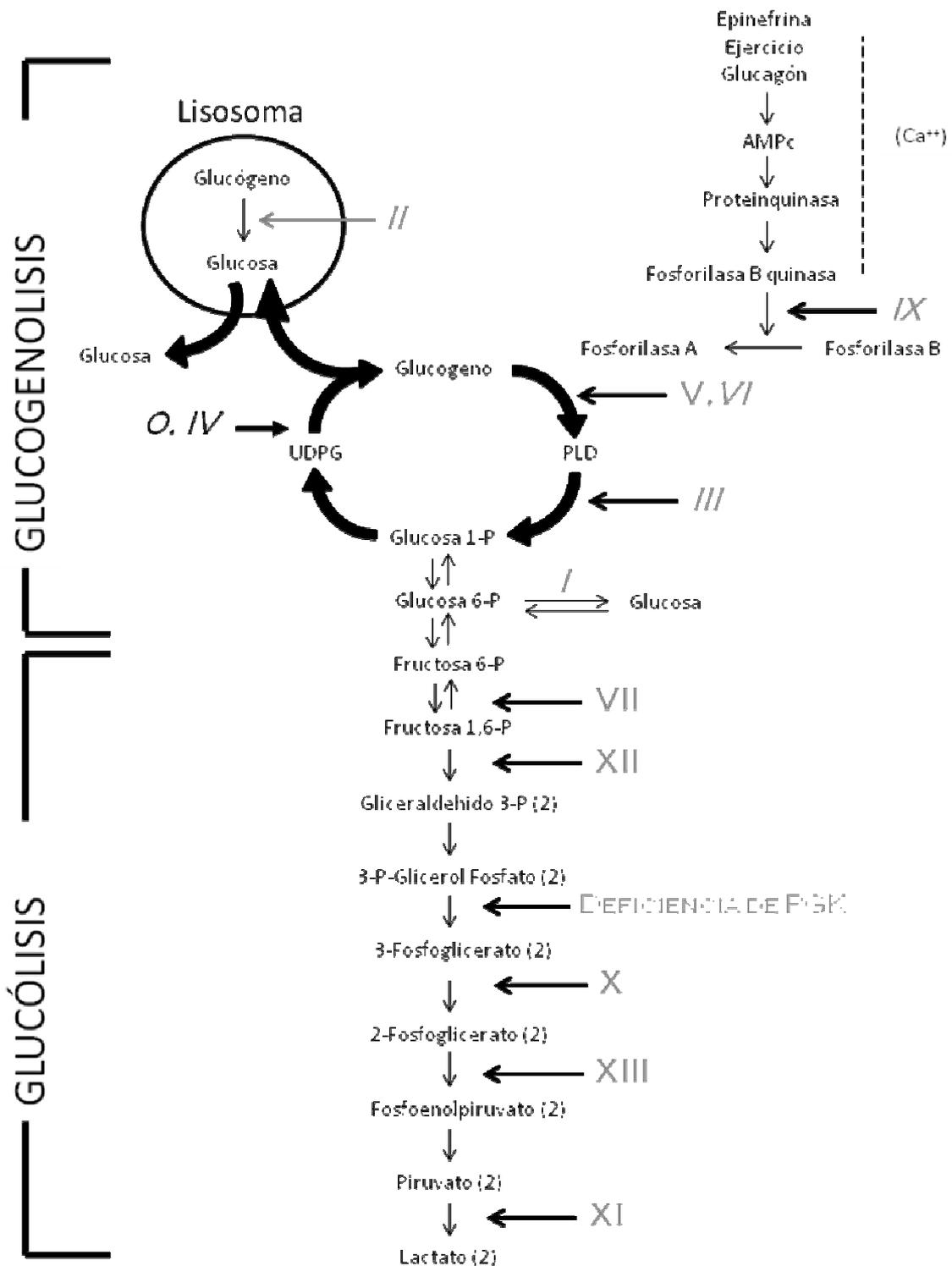
## 2.- Metabolismo del glucógeno

El glucógeno es una molécula compleja, ramificada, formada por unidades de glucosa y que se almacena principalmente en el hígado y músculo. Las unidades de glucosa, en número de 20.000 a 30.000, están unidas por enlaces glucosídicos alfa1-4 (amilosa), y alfa1-6 (amilopeptina). Aproximadamente el 90% de los enlaces glucosídicos son del tipo alfa1-4 y el 10% del tipo alfa1-6, formando éstos los puntos de ramificación. Esta estructura le proporciona varias ventajas: una buena solubilidad para su tamaño, muchos puntos de acceso a las enzimas glucogenolíticas y la posibilidad de almacenar muchos residuos glucosilo sin modificar apreciablemente la presión osmótica intracelular. En el músculo, como en otros tejidos, el glucógeno se utiliza como combustible glucolítico de la propia célula, aunque, en este caso, acoplado a las necesidades de su específica función contráctil. Su papel es muy diferente en el hígado; la glucosa producida en la degradación del glucógeno ayuda a mantener la glucemia, principalmente durante el ayuno temprano, y será utilizada por todos los tejidos.

La síntesis y la degradación del glucógeno se producen por vías metabólicas diferentes, en las que, en último término, dos enzimas: glucógeno-sintetasa y glucógeno

fosforilasa, actúan directamente en cada una de ellas. Ambas enzimas existen en dos formas interconvertibles, activa e inactiva. La deficiencia de cualquiera de las enzimas que intervienen en esta regulación puede dar origen a acumulación de glucógeno (figura 1).

Figura 1. Glucogenosis y metabolismo del glucógeno



Hablaremos exclusivamente en esta revisión del tratamiento nutricional en las glucogenosis hepáticas. Aunque algunas de las recomendaciones son comunes para los distintos tipos de glucogenosis, con el fin de hacer más fácil el seguimiento de la explicación se detallará para cada enfermedad o se señalarán los aspectos específicos que la hacen diferente de lo apuntado para la glucogenosis 1, que por la intensidad de su afectación, nos sirve de paradigma. Asimismo, de cada una de ellas se hace una breve introducción de sus características y manifestaciones clínicas. No podría concebirse un seguimiento individualizado de los pacientes con glucogenosis sin el concurso de un/una dietista experta en enfermedades metabólicas.

### **3.- Respuesta metabólica en el ayuno**

El glucógeno constituye, como hemos señalado anteriormente, la reserva de hidratos de carbono en el organismo. En el ayuno la glucosa se convierte en el sustrato más valorado y la respuesta metabólica va encaminada a proporcionar glucosa a las células que no pueden utilizar otros combustibles, como es el caso del cerebro y los glóbulos rojos. En el periodo inmediato tras las comidas (periodo postprandial) la glucosa procede de la dieta. En el periodo postabsortivo (ayuno nocturno) la glucosa sanguínea procede de la degradación del glucógeno hepático y cuando éste se va agotando se recurre a la formación de glucosa (neoglucogénesis) a partir de lactato, glicerol y aminoácidos (fundamentalmente alanina). Si el ayuno es más prolongado (ayuno temprano, de 1 a 3 días) la neoglucogénesis es suplementada por la formación de cuerpos cetónicos, utilizables por el cerebro y otros tejidos. Se entiende así que uno de los síntomas básicos en las GSD es la hipoglucemia, que será más grave aún cuando está afectada también la neoglucogénesis (como es el caso de GSD 1).

### **4.- Generalidades sobre las glucogenosis hepáticas**

Las GSD hepáticas comprenden la GSD I, las formas de presentación hepáticas de la III, IV, VI y IX y la GSD 0. La forma de presentación de la I, III, VI y IX es similar durante el periodo de lactante, con hipoglucemia, marcada hepatomegalia y fallo de crecimiento. La I es más grave puesto que no sólo implica un problema en la glucogenolisis sino también en la neoglucogénesis.

El síntoma más característico es la hipoglucemia por lo que los objetivos del tratamiento son los siguientes:

- Prevenir las hipoglucemias (mantener niveles plasmáticos > 60 mg/dl o 3,89 mmol/L).
- Prevenir las complicaciones metabólicas de la hipoglucemia.
- Favorecer un crecimiento adecuado.
- Evitar la obesidad.

### **5.- Glucogenosis tipo I**

Las GSD tipo I son un grupo de enfermedades metabólicas autosómicas recesivas producidas por un defecto de algunos de los componentes del sistema enzimático de la glucosa-6-fosfatasa. Es una de las glucogenosis más frecuentes, entre 1:100.000 y

1:300.000 recién nacidos. Aunque inicialmente se identificaron 4 subtipos en la práctica parece que sólo hay dos tipos de glucogenosis I (Ia y Ib), que se diferencian por medio de la determinación de la actividad enzimática y por el estudio de las mutaciones genéticas [5] [6].

### **5.1.- Glucogenosis tipo Ia. Deficiencia del sistema Glucosa-6-fosfatasa. Enfermedad de Von Gierke (OMIM 232200)**

Es una enfermedad autosómica recesiva. Se han identificado más de 75 mutaciones en más de 550 pacientes. Tres mutaciones: p.R83C, Q347X y 727G-->T, constituyen el 60% de todos los alelos mutados [7].

Los síntomas pueden estar presentes al nacer, o aparecer durante el periodo neonatal. Los síntomas de presentación más frecuentes son: hipoglucemia grave sin cetosis, hepatomegalia y retraso del desarrollo [8] [9]. La hipoglucemia puede provocar crisis convulsivas que pueden comprometer la vida del niño o su desarrollo psicomotor. La hiperlactacidemia y acidosis metabólica son hallazgos habituales que pueden causar polipnea y febrícula en ausencia de infección evidente. La hiperlactacidemia permanente, en ayunas o desencadenada con el ayuno orienta hacia una GSD I.

A medida que el niño se hace mayor se desarrolla una cierta tolerancia al ayuno, aunque el riesgo de hipoglucemia y convulsiones permanece. Los adultos tienen menor tolerancia al ejercicio físico, pero mejor tolerancia al ayuno.

En la exploración física, el signo más importante es la hepatomegalia sin esplenomegalia. Es habitual la nefromegalia. El retraso de talla puede ser muy importante y los pacientes tienen un fenotipo particular con una facies redondeada, con aspecto de muñeca y, en ocasiones, una obesidad troncular. Tardíamente pueden aparecer xantomas. Es habitual el retraso de la edad ósea con osteopenia u osteoporosis. Existe un retraso en la maduración sexual.

Los pacientes con GSD tipo I suelen tener otras alteraciones metabólicas como son: hiperuricemia que puede complicarse a largo plazo con gota, artropatía o nefropatía. Es frecuente la hipertensión arterial. A largo plazo la nefropatía puede evolucionar a insuficiencia renal crónica requiriendo diálisis o trasplante renal [10].

La hiperlipidemia es un hallazgo habitual con cifras de triglicéridos que pueden alcanzar los 4.000 a 6.000 mg/dl y de colesterol de 400 a 600 mg/dl. Hay una alteración de la función plaquetaria, tanto de la adhesividad como de la agregación, que facilita el sangrado.

La afectación hepática se manifiesta por una hepatomegalia masiva, sin esplenomegalia, debida al depósito de glucógeno y una significativa infiltración grasa. Las transaminasas están levemente elevadas y no hay alteración en ningún otro parámetro bioquímico de función hepática. La enfermedad no progresa a cirrosis o fallo hepático. Es frecuente que se desarrollen adenomas en la edad adulta aunque se han descrito en pacientes pediátricos. Con la edad los adenomas suelen aumentar de tamaño y en número, y malignizarse raramente [11] [12]. Se ha descrito la regresión e incluso desaparición de los mismos con un buen control metabólico tras un adecuado tratamiento nutricional.

El diagnóstico debe basarse en la combinación de la clínica, la bioquímica y el análisis mutacional [13]. La hepatomegalia, la hipoglucemia en ayunas de corta duración, la acidosis láctica, la hiperlipidemia y la hiperuricemia son altamente sugestivas de GSD I. Antes de disponer del análisis mutacional, el método más seguro de diagnóstico lo constituía la determinación del nivel de actividad de la glucosa-6-fosfatasa en hígado. Las determinaciones de glucemia y lactato en ayunas y las respuestas a la sobrecarga oral de glucosa y al test del glucagón (escaso o nulo aumento de la glucemia y marcado incremento del nivel de lactato, ya elevado basalmente), o las respuestas a la administración de galactosa o fructosa apoyan la sospecha diagnóstica pero no permiten un diagnóstico definitivo.

### ***Tratamiento nutricional***

El objetivo del tratamiento nutricional es prevenir la hipoglucemia (mantener los niveles plasmáticos de glucosa > 3,89 mmol/L o 70 mg/dL) y sus consecuencias metabólicas. Para ello, se utilizan básicamente dos estrategias: la realización de comidas frecuentes (cada 2 a 4 horas) ricas en hidratos de carbono durante el día junto a una infusión nocturna de glucosa a través de una sonda nasogástrica o bien la administración de almidón crudo de maíz [14] [15] (tabla 2). Los resultados obtenidos con ambos métodos son similares.

**Tabla 2. Recomendaciones de la dieta en glucogenosis 1, de acuerdo con la edad**

<b>Edad</b>	<b>Tomas durante el día</b>	<b>N. enteral</b>	<b>Glucosa (mg/kg/minuto)</b>	<b>Almidón de maíz</b>
0-8m	Leche sin sacarosa + arroz cada 2-3 h	Posible	7-9	No
8-12 m	Similar al anterior. Pan	12 horas	7	No
1-3 a	3 comidas 2 entretomas	12 horas	7	1,5-2,5 (g/kg)
3-6 a	3 comidas 2 entretomas	12 horas	6-7	1,75-2,5 (g/kg)
6-14 a	3 comidas 1-2 entretoma	10 horas	5-6	1,75-2,5 (g/kg)
>14 a	3 comidas 1-2 snacks	8 horas	5	1,5 (g/kg)

#### **5.1.1.- Modificaciones en la dieta oral**

Deben realizarse comidas ricas en hidratos de carbonos de absorción lenta o semilenta: arroz, pasta, macarrones, pan, legumbres, etc [16] [17], y restringir los carbohidratos de absorción rápida: galactosa, sacarosa y fructosa. Algunos autores recomiendan restringir las purinas y la grasa. Existe alguna comunicación aislada que sugiere que el aporte de triglicéridos de cadena media (MCT) permitiría reducir el aporte de carbohidratos para conseguir normoglucemia [18]. Se sugiere que el contenido de la dieta siga la siguiente distribución: Hidratos de carbono 60-70%; proteínas 10-15% y lípidos 25-30% del aporte calórico total.

En nuestra experiencia es preferible utilizar los hidratos de carbono complejos de los alimentos en su presentación natural –por ejemplo en el arroz o en la pasta- que los refinados –por ejemplo los de los cereales infantiles, cada vez más hidrolizados-. Algunos aspectos que merecerían un estudio más detallado son los siguientes: el índice glucémico de los alimentos y la carga glucémica y el empleo de fibra. Cuando tomamos cualquier alimento rico en glúcidos, los niveles de glucosa en sangre se incrementan progresivamente según se digieren y asimilan los almidones y azúcares que contienen. La velocidad a la que se digieren y asimilan los diferentes alimentos depende del tipo de nutrientes que los componen, de la cantidad de fibra presente y de la composición del resto de alimentos presentes en el estómago e intestino durante la digestión. Estos aspectos se valoran a través del índice glucémico de un alimento. Dicho índice es la relación entre el área de la curva de la absorción de la ingesta de 50 gr. de glucosa pura a lo largo del tiempo, con la obtenida al ingerir la misma cantidad de ese alimento. Los índices elevados implican una rápida absorción, mientras que los índices bajos indican una absorción pausada. El empleo de alimentos con índice glucémico inferior debe ser recomendados.

### **5.1.2.- Nutrición enteral nocturna**

Consiste en la administración de una infusión de glucosa o de polímeros de glucosa o de una fórmula enteral sin lactosa ni fructosa a lo largo de 10-12 horas. La infusión no debe comenzar más tarde de una hora después de la última comida ni el desayuno debe retrasarse más de 15 minutos después de suspender la infusión. ¡Ojo con las desconexiones accidentales de la sonda! por el riesgo de producirse una hipoglucemia profunda! [19]. Puede ser interesante disponer de algún dispositivo de alarma de desconexión – por ejemplo un aparato que detecte humedad en la sábana -.

Los requerimientos de glucosa se basan en la tasa estimada de producción endógena de glucosa, que disminuyen con la edad. Se recomienda comenzar con una cantidad de glucosa de 7 mg/kg/minuto y ajustar posteriormente a la baja (4-6 mg/kg/minuto) para mantener glucemias entre 3,9 y 5,3 mmol/L [20].

Como la necesidad de la nutrición enteral nocturna puede ser prolongada, puede ser necesaria la realización de una gastrostomía para alimentación. En nuestra experiencia, si la técnica se realiza cuidadosamente los pacientes no presentan mayor número de complicaciones que cuando se emplea en otros pacientes.

### **5.1.3.- Almidón crudo de maíz**

Su efecto se basa en el hecho de que la glucosa procedente del almidón de maíz no cocinado se libera y absorbe más lentamente, permitiendo mantener la glucemia durante

5 a 6 horas en vez de las 3 horas de una toma equivalente de glucosa. Este régimen puede usarse con seguridad por encima de los 2 años de edad con dosis de almidón entre 1,6 g/kg y 2,5 g/kg, cada 4 a 6 horas. No existe tanta unanimidad en lo referido a lactantes. El almidón de maíz (Maicena®, Argo®) se prepara en una suspensión de agua a temperatura ambiente con una relación peso:volumen de 1:2, utilizando una cantidad de almidón similar a la tasa estimada de producción endógena de glucosa durante el ayuno. No debe administrarse con azúcares de absorción rápida [21] [22] [23] [24] [25]. El uso de otros almidones (arroz, tapioca, trigo) obtiene resultados discretamente inferiores a los del almidón de maíz [26] [27] [28].

Recientemente se han publicado esperanzadores resultados con un nuevo almidón modificado - Glycosade®- (con alto contenido en amilopectina) que permite mantener glucemias normales durante un tiempo más prolongado que con el almidón de maíz habitual a dosis similares [29]. Está comercializado en USA y Reino Unido pero no en España.

Este aporte nocturno de glucosa debe mantenerse incluso una vez terminado el crecimiento y el desarrollo.

#### **5.1.4.- Suplementos vitamínicos y de minerales**

Es necesario suplementar con vitaminas y minerales, especialmente con calcio y vitamina D, para cubrir requerimientos (RDA/RDI).

#### ***Consejos para la alimentación en algunas de las complicaciones a largo plazo***

Es fundamental un adecuado tratamiento dietético de forma mantenida para prevenir o reducir la mayoría de las complicaciones.

Pueden aparecer adenomas hepáticos en la 2-3ª década de la vida, que pueden malignizarse ocasionalmente [30]. Son menos frecuentes en el paciente con buen control metabólico. Incluso se han comunicado regresiones en pacientes previamente mal controlados.

Pueden presentarse complicaciones renales a largo plazo, incluyendo proteinuria, hipertensión arterial, litiasis renal, hipofosforemia, nefrocalcinosis, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial progresiva. Todo ello puede ocasionar una insuficiencia renal, susceptible de diálisis e incluso trasplante. En esa situación los consejos dietéticos son los propios de la insuficiencia renal crónica.

Para prevenir la osteoporosis además de seguir una dieta adecuada y recomendar físico regular, las medidas preventivas utilizadas son la administración de 400-800 UI diarias de vitamina D3 además de 0,5-1,0 g de calcio al día [31] [32] [33].

Existen también protocolos de actuación en caso de emergencia. En caso de anorexia o vómitos, garantizar el aporte de glucosa, inicialmente por vía oral con soluciones de Dextrinomaltosa ([www.eimaep.org/pdfs/urgencias](http://www.eimaep.org/pdfs/urgencias)).

Estudios de seguimiento a largo plazo han constatado cambios en el grosor de la íntima de la arteria carotídea, así como otros parámetros de resistencia vascular que implicarían

que estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular aumentado [34]. Se recomienda seguir una dieta equilibrada, pobre en colesterol y grasa saturada.

### **5.2.- Glucogenosis tipo Ib o deficiencia de la translocasa de glucosa-6-fosfatasa (OMIM 232220)**

Es Similar en su presentación clínica a la glucogenosis Ia, la deficiencia de translocasa microsomal de G-6-P, asocia además neutropenia. La alimentación de los pacientes con GSD 1b sigue las mismas pautas que la GSD Ia.

#### **RECOMENDACIONES DIETÉTICAS**

- Debe participar en el seguimiento una dietista especializada en enfermedades metabólicas.
- En lactantes:
  - Comidas frecuentes durante el día que incluyan carbohidratos complejos, restringidas en sacarosa, fructosa y lactosa y evitar el ayuno.
  - Para el ayuno nocturno, nutrición enteral continua.
- En niños mayores y adolescentes
  - Comidas frecuentes durante el día (con/sin Maicena®)
  - Tomas nocturnas de almidón de maíz (Maicena®)

### **6.- Glucogenosis tipo III. Deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante). Enfermedad de Forbes o de Cori. Dextrinosis límite (OMIM 232400)**

Es una enfermedad autosómica recesiva causada por un déficit de enzima ramificante (amilo-1,4-1,6-transglucosidasa) [42]. Sin el enzima ramificante el glucógeno no puede arborizarse y el resultado es un glucógeno anormal parecido a la amilopectina (poliglucosán), que se acumula en los tejidos produciendo daño celular [43].

Los síntomas más frecuentes suelen ser fallo de medro, hepatomegalia, distensión abdominal y otros síntomas digestivos. Al progresar la enfermedad son evidentes signos y síntomas de hepatopatía crónica (cirrosis). El fallecimiento, si no es tratada, ocurre antes de los 5 años.

No existe un tratamiento dietético específico. El almidón crudo de maíz y la nutrición enteral continua pueden mejorar temporalmente la situación clínica, pero el único tratamiento efectivo en las formas clásicas con afectación hepática progresiva es el trasplante hepático.

### **7.- Defectos del sistema de la fosforilasa hepática**

Las glucogenosis causadas por disminución de la actividad del sistema de la fosforilasa hepática son un grupo heterogéneo de trastornos [44]. De éstos el déficit de fosforilasa-quinasa (Glucogenosis IX) que causa un fallo en la activación de la fosforilasa es el más frecuente (1:100.000) y representa el 25%, aproximadamente, de todas las glucogenosis. La deficiencia de la fosforilasa hepática (Glucogenosis VI) es más infrecuente.

### **7.1.- Deficiencia de glucógeno fosforilasa hepática, glucogenosis tipo VI o enfermedad de Hers (OMIM 232700)**

La GSD VI es un trastorno autosómico recesivo debido a un déficit de la isoforma hepática de la fosforilasa. La fosforilasa rompe las cadenas lineales de glucógeno para producir glucosa-1-fosfato en una acción coordinada con el enzima desramificante. La glucosa-1-fosfato pasa entonces a glucosa-6-fosfato y luego a glucosa libre.

El cuadro clínico del déficit de fosforilasa hepática es indistinguible del causado por déficit de la fosforilasa-quinasa (glucogenosis IX) y los pacientes tienen buen pronóstico. El déficit enzimático puede ser causado por mutaciones en cuatro genes.

Se presenta generalmente como hepatomegalia y retraso de crecimiento desde la infancia temprana. No hay participación del músculo cardíaco ni del esquelético. La hepatomegalia tiende a disminuir con el tiempo y desaparece alrededor de la pubertad. También entonces se reanuda un crecimiento normal.

La hipoglucemia no es tan importante como en las GSD I y III y sólo aparece después de ayunos prolongados. La hiperlipemia y el aumento de cuerpos cetónicos son, generalmente, moderados. No existe aumento del ácido láctico ni del ácido úrico.

### **7.2.- Déficit de glucógeno-fosforilasa quinasa, glucogenosis tipo IX. (OMIM 306000 y 261750)**

Esta glucogenosis es la más frecuente. La fosforilasa-quinasa es una enzima formada por cuatro subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$ ), codificada por diferentes genes en distintos cromosomas y con expresión variable en diversos tejidos. Se han descrito diferentes mutaciones en los genes de cada una de las subunidades.

De acuerdo con el modo de herencia y la forma de presentación clínica se definen seis subtipos diferentes: glucogenosis hepática ligada a X (GSD IXa); deficiencia de fosforilasa quinasa hepática y muscular (GSD IXb); déficit de fosforilasa quinasa hepática no ligada a X (GSD IXc); glucogenosis muscular ligada a X (GSD IXd); deficiencia de fosforilasa quinasa muscular no ligada a X (GSD IXe) y deficiencia de fosforilasa quinasa cardíaca (IXf).

La glucogenosis ligada a X (GSD IXa) es la variante más frecuente, con ausencia de la actividad enzimática en hígado pero con actividad normal en músculo. La enzima puede estar deficiente en eritrocitos, leucocitos y fibroblastos.

La clínica, habitualmente más leve que en otras glucogenosis, suele ser hepatomegalia, distensión abdominal y retraso del desarrollo, manifestándose en la lactancia o infancia. La hipoglucemia sintomática es excepcional, excepto en los períodos de ayuno muy prolongados, los cuales provocan cetonemia, aunque menor que en la glucogenosis III.

No suele haber acidosis metabólica y los niveles de ácido láctico y ácido úrico son normales. La hiperlipidemia es moderada con aumento de los triglicéridos y del colesterol. Las transaminasas pueden estar moderadamente elevadas. El curso clínico es benigno y las alteraciones clínicas y bioquímicas así como la hepatomegalia disminuyen con la edad; muchos adultos están asintomáticos [45].

### ***Tratamiento dietético***

No está claro el papel del tratamiento dietético excepto en lactantes y niños pequeños. Se recomienda evitar los periodos prolongados de ayuno y proporcionar tomas nocturnas adicionales en los episodios infecciosos.

## **8.- Otras glucogenosis hepáticas**

### **8.1.- Deficiencia de glucógeno sintetasa o glucogenosis 0 (OMIM 240600)**

Esta causada por la deficiencia de la isoforma hepática de la glucógeno sintetasa. No es típicamente una enfermedad por depósito de glucógeno, sino todo lo contrario: una disminución de la síntesis de glucógeno. Es la única de las GSD hepáticas que no presenta hepatomegalia.

Los niños con GSD 0 permanecen generalmente asintomáticos durante el periodo de lactantes. Cuando se suspenden las tomas nocturnas, aparece hipoglucemia cetósica e irritabilidad. Ese aumento en la cetosis es la que explicaría que, aun con glucemias de 25-40 mg/dl, no presenten sintomatología. También justificarían la baja incidencia de retraso mental y de convulsiones a pesar de la hipoglucemia grave que presentan.

La identificación suele ocurrir al descubrir una hipoglucemia con letargia en el seno de una infección intercurrente o de un periodo de pobre ingesta. El tamaño del hígado es normal. Algunos pacientes presentan talla baja, que mejora con las medidas dietéticas encaminadas a evitar la hipoglucemia. Como consecuencia de la pobre expresividad clínica, la mayoría de pacientes se diagnostican por encima de los 2 años de edad. Algunos autores proponen que el diagnóstico de GSD 0 debería considerarse en todo niño con hiperglucemia o glucosuria asintomáticas [46].

A medida que aumenta la edad la tolerancia al ayuno es mejor, aunque algunos niños continúan desarrollando hipoglucemia con el ayuno nocturno. La talla baja y la osteopenia son comunes en los pacientes que no reciben tratamiento, pero mejoran con la prevención de la hipoglucemia, la acidosis láctica y la cetosis. No se han comunicado ninguna de las complicaciones a largo plazo presentes en otras GSD hepáticas.

### ***Tratamiento dietético***

El objetivo del tratamiento es prevenir la hipoglucemia y minimizar la acidosis sistémica previendo la hiperlactacidemia postprandial y la hipercetosis del ayuno, mediante comidas frecuentes, una dieta rica en hidratos de carbono y evitar el ayuno nocturno. Puede ser de interés usar una dieta rica en proteínas y con hidratos de carbono complejos, de bajo índice glucémico.

## REFERENCIAS

1. Chen Y-T y Burchell A. Glycogen Storage Disease. En: *The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease*. Scriver Chr, Beaudet AL, Sly WS et al (eds). McGraw 1995:935-965.
2. Green A y Kelly DA. Metabolic Liver Disease in older Children. En: *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. Kelly DA (ed.). Blackwell Science 1999: 157-66.
3. Özen H. Glycogen storage diseases. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2541-53.
4. Cori GT, Cori CF. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem* 1952; 199: 661-67.
5. Veiga-da Cunha M et al. The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a. *Eur J Hum Genet*. 1999; 7: 717-23.
6. Veiga-da Cunha M et al. How many forms of glycogen storage disease type I? *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 314-18.
7. Chou JY y Mansfield BC. Mutations in the Glucose-6-Phosphatase- $\alpha$  (G6PC) Gene that cause type Ia Glycogen Storage Disease. *Hum Mutat* 2008; 29: 921-30.
8. Talente GM et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med* 1994; 120: 218-226.
9. Ullrich K y Smit GPA. Clinical aspects of glycogen storage disease type I: summary of the discussions. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (suppl.1): S87-S88.
10. Parscan L et al. Evolution à long term des glycogénoses hépatiques. Etude de 76 observations. *Arch Fr Pediatr* 1988; 45: 641-5.
11. Labrune P et al. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *Gastroenterol Nutr* 1997; 3: 276-9.
12. Rake JP et al. Glycogen storage disease type Ia: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flowchart. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 322-30.
13. Rake JP et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I. European study on glycogen storage disease type I /ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161: S112-S119.
14. Moses SW. Pathophysiology and Dietary Treatment of the Glycogen Storage Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 155-74.
15. Wolfsdorf JI et al. Glycogen Storage Disease. Phenotypic, Genetic and Biochemical Characteristics and Therapy. *Endocrinol Metabolism Clin North Am* 1999; 28: 808-23.

16. Goldberg T y Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 1423-30.
17. Wolfsdorf JI et al. Optimal daytime feeding regimen to prevent postprandial hypoglycemia in type I glycogen storage disease. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 587-92.
18. Das AM et al. Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. *Ann Nutr Metab* 2010; 56: 225-32.
19. Dunger DB y Sutton P. Hypoglycemia complicating treatment regimens for glycogen storage disease. *Arch Dis Child* 1995; 72: 274-75.
20. Schewnk WF y Haymond MW: Optimal rate of enteral glucose administration in children with glycogen storage disease type I. *N Engl J Med* 1986; 314: 682-25.
21. Wolfsdorf JI y Crigler JF. Biochemical evidence for the requirement of continuous glucose therapy in young adults with type 1 glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 234-41.
22. Chen YT et al. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 171-75.
23. Lee RJ et al. Uncooked cornstarch. Efficacy in type I glycogenosis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 546-47.
24. Vici LD et al. Early introduction of uncooked cornstarch for the treatment of glycogen storage disease type I. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 978-79.
25. Wolfsdorf JI et al. Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. *J Pediatr* 1990; 117: 384-91.
26. Galiano Segovia MJ et al. Almidón de maíz crudo en el tratamiento de pacientes con glucogenosis tipo I y III. *Nutr Hosp* 1998; 13: 228-32.
27. Smit GPA et al. The dietary treatment of children with type I glycogen storage disease with slow release carbohydrate. *Pediatr Res* 1984; 18: 879-81.
28. Sidbury JB et al. The role of raw starches in the treatment of type I glycogenosis. *Arch Intern Med* 1986; 14: 370-3.
29. Correia CE et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1272-6.
30. Kudo M. Hepatocellular adenoma in type Ia glycogen storage disease. *J Gastroenterol* 2001; 36: 65-6.
31. Lee PJ et al. Bone mineralization in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 483-7.

32. Lee PJ y Leonard JV. The hepatic glycogen storage diseases. Problems beyond childhood. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 462-72.
33. Wolfsdorf JI et al. Physical growth and development of children with type 1 glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (suppl 1): 556-9.
34. Bernier AV et al. Vascular dysfunction in glycogen storage disease type I. *J Pediatr*. 2009 Apr; 154 (4): 588-91.
35. Lucchiari S et al. Clinical, biochemical and genetic features of glycogen debranching enzyme deficiency. *Acta Myol*. 2007;26: 72-4.
36. Kishnani PS et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genetics in Medicine* 2010; 12: 446-63.
37. Wolfsdorf JI et al. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 95-102.
38. Ding JH et al. Immunoblot analysis of glycogen debranching enzyme in different subtypes of glycogen storage disease type III. *J Pediatr* 1990; 116: 95-100.
39. Bernier AV et al. Hyperlipidemia in glycogen storage disease type III: effect of age and metabolic control. *J Inher Metab Dis*. 2008; 31: 729-32.
40. Endo, Y et al. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *J. Hum. Genet.* 2006; 1: 958-963.
41. Lucchiari S et al. Hepatic and neuromuscular forms of glycogenosis type III: nine mutations in AGL. *Hum Mutat*. 2006; 27: 600-1
42. L'Hermine-Coulomb A et al. Fetal type IV glycogen storage disease: clinical, enzymatic, and genetic data of a pure muscular form with variable and early antenatal manifestations in the same family. *Am J Med Genet A* 2005; 139: 118-22.
43. Moses SW y Parvani R. The variable presentations of glycogen storage disease tipe IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med* 2002; 2: 177-88.
44. Bashan N et al. Glycogenosis due to liver and muscle phosphorylase kinase deficiency. *Pediatr Res* 1981; 15: 299-303.
45. Willems PJ et al. The natural history of liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency: a longitudinal study of 41 patients. *Eur J Pediatr*. 1990; 149: 268-71.
46. Bachrach BE et al. Glycogen synthase deficiency (glycogen storage disease type 0) presenting with hyperglycemia and glycosuria: report of three new mutations. *J Pediatr*. 2002 ;140: 781-3.

# GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE 1A: FROM BENCH TO CLINIC

**Alessandra Eva, Rosa Lavieri, Roberta Resaz, Luigi Varesio**

Laboratory of Molecular Biology, G. Gaslini Institute, Genoa, Italy.

Glycogen storage disease type 1a (GSD1a) is caused by a defect of the glucose-6-phosphatase gene. There is no cure for GSD1a and is fatal within the first two decades of life if not treated. The treatment of GSD1a is based on dietary therapy associated with several conventional drugs. However, the underlying disease remains untreated and patients still develop long term complications such as hepatic adenomas and renal failure. The perspectives for managing the disease are to understand and correct pharmacologically the metabolic dysfunctions responsible for the pathogenesis while attempting to correct the genetic defect by providing the cells with a functional G6Pase. We address here the possibility to treat and cure the disease utilizing two different strategies including the identification of drugs that help correcting the metabolic dysfunctions and the utilization of cell therapy with stem cells. We report that analysis of liver dysfunctions by microarray approaches and a therapeutic strategy based bone marrow-derived hematopoietic stem cells transplantation are valid avenue leading to treatment for GSD1a.

## 1.- Introduction

Glycogen storage disease type 1a (GSD1a) is the most prevalent form of GSD1, with an overall frequency of 1 in 100.000 live births [1]. The disease is caused by a deficiency in the G6Pase-a catalytic unit that hydrolyses glucose-6-phosphate into glucose and phosphate in the terminal step of gluconeogenesis and glycogenolysis. GSD1a patients manifest a phenotype of disturbed glucose homeostasis, characterized by growth retardation, hypoglycemia, hepatomegaly, nephromegaly, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hyperuricemia, and lactic acidemia. The current treatment of GSD1a is based on a dietary therapy but long-term complications still develop, including osteoporosis, gout, renal disease, pulmonary hypertension, and hepatic adenomas that may undergo malignant transformation. Renal transplantation in GSD1a patients normalized kidney function but failed to correct the metabolic abnormalities [2-4]. Liver transplantation can modify the prognosis of the disease [5,6] but this procedure has severe limitations. Liver transplantation is a highly invasive procedure, requires matched donors, carries complications inherent to long-term immunosuppressive therapy and the risk of rejection, providing only short term solutions. Therefore, alternative treatment strategies are required. Attempts to isolate the proteins in an active soluble form have been unsuccessful due to their hydrophobicity, ruling out protein replacement therapy as a treatment option. An alternative therapeutic approach is gene therapy. Animal models for GSD1a [7-9] closely mimicking the human disorders, are available and have been used to develop somatic gene therapies that show promise as more efficacious treatments for GSD1a. Both adenovirus- and adeno-associated virus (AAV)-mediated gene therapies have been evaluated. While adenoviral therapy produces only short term corrections and only impacts liver expression of the gene [1] AAV-mediated gene therapy delivers the transgene to both the liver and the kidney, achieving longer term correction of the GSD1a disorder [10-12]. Even though this two step therapy appeared particularly promising, it may not be clinically relevant because

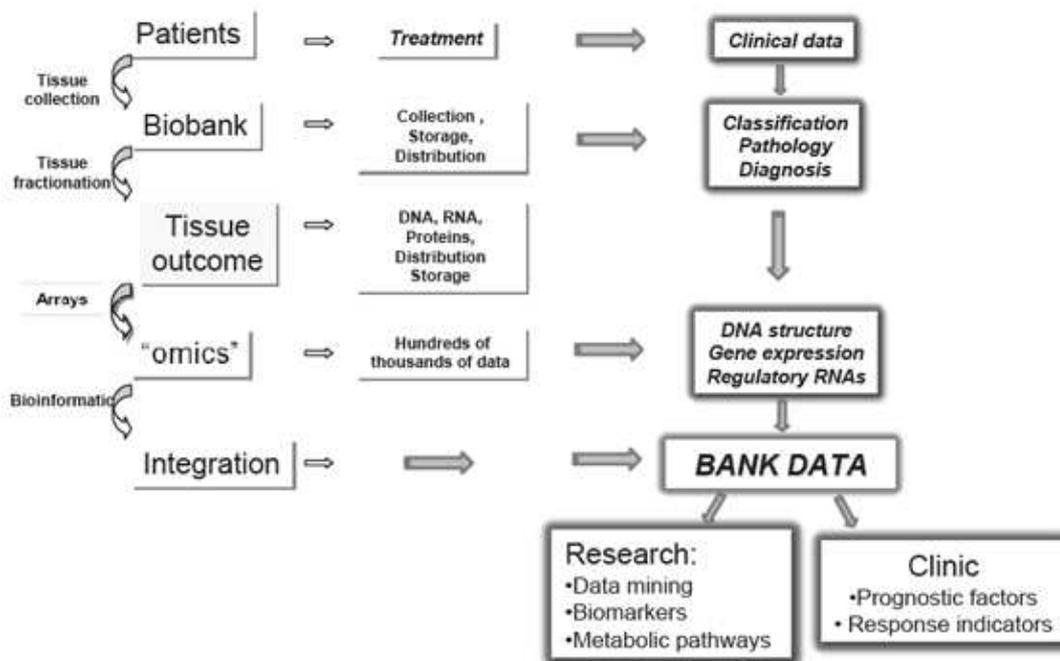
recombinant Ad-mediated gene transfer is associated with undesirable inflammation and cellular immune responses [13]. It has been demonstrated that an AAV serotype 8 vector expressing human G6Pase directed by the human G6PC promoter/enhancer can effectively deliver the G6Pase transgene to the liver and completely normalize hepatic G6Pase deficiency in G6Pase<sup>-/-</sup> mice for up to 24 weeks [14]. While AAV2 is not considered pathogenic, and has not been implicated in known human diseases, it does have a number of practical limitations like delayed onset of gene expression and low transduction efficiencies [15]. Moreover, there is a prevailing pre-existing immunity in the general human population to the AAV2 serotype, which limits its value as a clinical gene therapy vector [16]. Approaches to cell therapy for GSD1a are scarce. GSD1a patient-specific iPS cells have been derived from diseased fibroblasts [17] and on differentiation to hepatocytes were shown to conserve several key facets of the GSD1a cellular phenotype and the hepatocyte-specific, glucagon-induced upregulation of key downstream gluconeogenic enzymes and a secreted IGF1 binding protein. Hence, the possibility of using human iPS cells for modeling inherited metabolic disorders of the liver. However, the use of iPS cells is limited by the use of viral vectors for reprogramming, and further manipulation of these cells will be required to correct the enzyme deficiency, which may render this approach not clinically feasible.

We are studying the possibility to treat and cure the disease utilizing two different strategies including the identification of drugs that would help correcting the metabolic dysfunctions and the utilization of cell therapy with stem cells. The first strategy involves a molecular-biochemical approach to identify potentially relevant drugs to correct metabolic alterations while the second one involves the utilization of bone-marrow-derived hematopoietic stem cells (BMHs) for a preclinical study of cell therapy to treat GSD1a.

## **2.- Liver metabolism and GSD1a**

The effects of GSD1a on liver functionality is only partly known. A detailed knowledge of the hepatic metabolism in GSD1a patients would provide important indications about potentially relevant drugs and therapy approaches to correct this organ alterations, improve the patients' life quality, and prevent kidney damage. To understand the pathophysiology of GSD1a, we are utilizing several approaches that include the microarray technology, the analysis of GSD1a patients' sera, and classic molecular and histological techniques. The main obstacle complicating this type of approach is the difficulty in obtaining patients specimens to analyze to generate statistically significant answers. An improved exchange of pathologic material promoted by the creation of specialized tissue biobanks operating across the national barriers is proven to be an indispensable component needed for the rapid progression of this work. We have organized a tissue biobank at the Gaslini hospital (Figure 1) that will be integrated in an international network of biobanks. and will include the storage of stem cells and reference samples. A new feature of this biobank structure is that it will be responsible for the molecular characterization of the tissue and its integration with the clinical data. The data themselves will be circulated to the interested laboratories /hospitals through collaborative efforts thereby creating a major added value to the potential information of each sample.

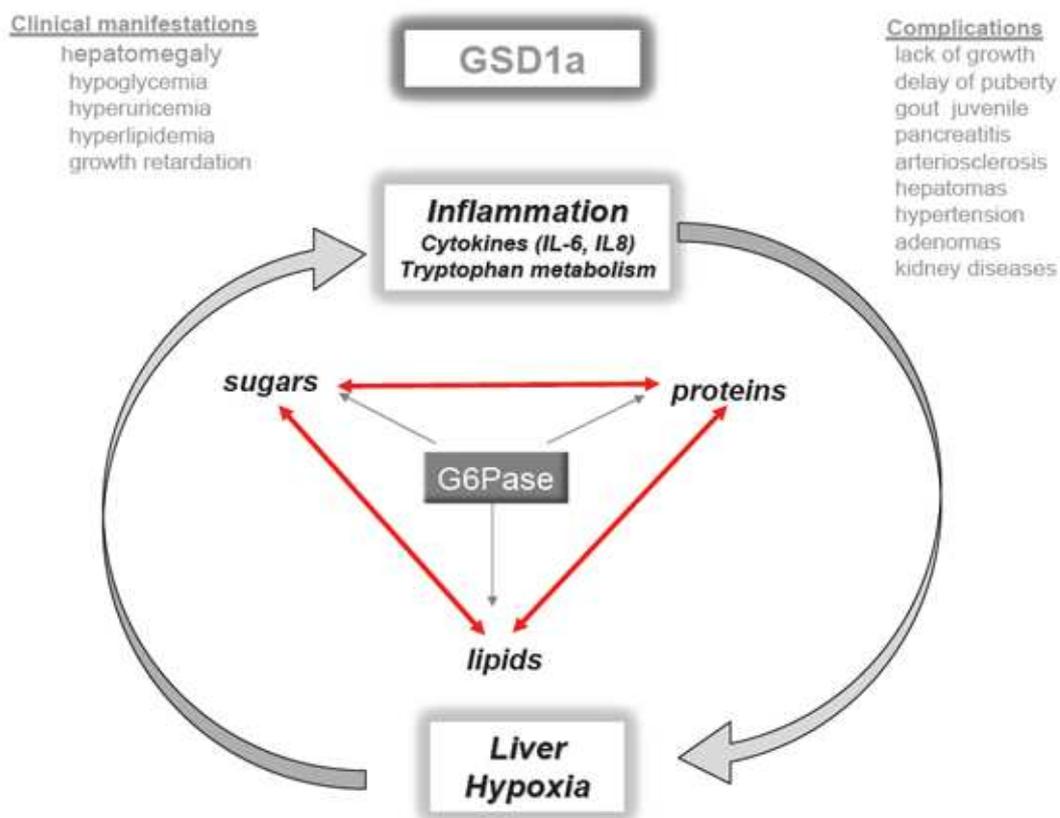
## Biobank Integrating Tissue-omics (BIT) Gaslini



**Figure 1.** Structure of the Biobank Integrating Tissue-omics (BIT) of the Gaslini Institute. The BIT collects the clinical data from the clinicians and the specimens from surgeons/clinical units and the samples are stored. RNA, DNA and protein are extracted and characterized by “omics” technologies. The data are collected in a single database that will be used by clinicians for prognostic and diagnostic indications and by scientists for studies on the pathogenesis mechanisms of the disease. It should be emphasized that the main output of the BIT is not the biological material but the molecular characterization thereby making the information readily available also to structures that do not have access to the biological material or to the technology for its characterization.

We had the opportunity of collecting the liver of four GSD1a patients who underwent liver transplantation and to study the gene expression profile characterizing the disease. This approach allows to “take a picture” of the pattern of thousands of genes whose expression is altered by the disease and to infer the biochemical pathways that are altered in the liver. The bioinformatic analysis of the results identified several metabolic pathways potentially altered in GSD1a patients (Figure 2). The alteration of the G6Pase impacts upon the metabolism of sugars as expected. Moreover, lipid metabolism was also affected explaining the hyper lipidemia common to many patients. Finally, protein metabolism was also affected including the metabolism of aminoacids, the proteins building blocks. In particular, the metabolism of tryptophan was altered with consequent accumulation in the blood of biologically active and potentially toxic molecules that suggested the presence of an inflammatory state (Figure 2) [18]. The hypothesis of an inflammatory situation occurring in GSD1a patients was validated by the observation of Kim et al. [19] who reported an increase of a cytokine in the blood of GSD1a patients and of an inflammatory infiltrate in the liver of G6Pase<sup>-/-</sup> mice. The

gene expression profiling confirmed the inflammatory status in the liver of GSD1a patients and indicated that another cytokine, IL6, was also augmented. This prediction was experimentally confirmed. Overall, several pieces of evidence point towards an inflammatory process associated with the disease which can be responsible for many of the pathological manifestations. In an attempt to find out the cause of the inflammatory process we found that genes characterizing the hypoxic tissues were highly expressed in the liver of GSD1a patients. Hypoxia is a situation of low oxygen tension that occurs in inflamed tissues and, in turn amplifies the inflammatory process (Figure 2) [20]. It is conceivable that the alteration in the primary metabolic pathways, (sugars, proteins and lipids) caused alterations in the tissue microenvironment resulting in hypoxic and inflammatory foci. The evolution of the disease represented by a chronic state of metabolic alteration exacerbated this processes that are linked by a positive feedback loop leading to a progressive increase of either manifestations.



**Figure 2.** Pathophysiology of the GSD1a. The GSD1a has the clinical manifestation and complications listed in the upper part of the figure. To understand the nature and the mechanisms responsible for such a variety of manifestations gene expression profile analysis of liver from GSD1a patients undergoing transplantation and biomarkers determination on sera of patients was performed. It is emphasized in the figure that the alteration of a single gene, the G6Pase, leads to multiple alterations relative to sugar, proteins, and lipid metabolism. Furthermore, the potential for an underlying inflammatory process is shown by altered tryptophan metabolism and production of cytokines (IL-6 and IL-8). The inflammation is believed to be promoted by hypoxia areas in the liver tissue occurring as a result of the chronic and generalized metabolic

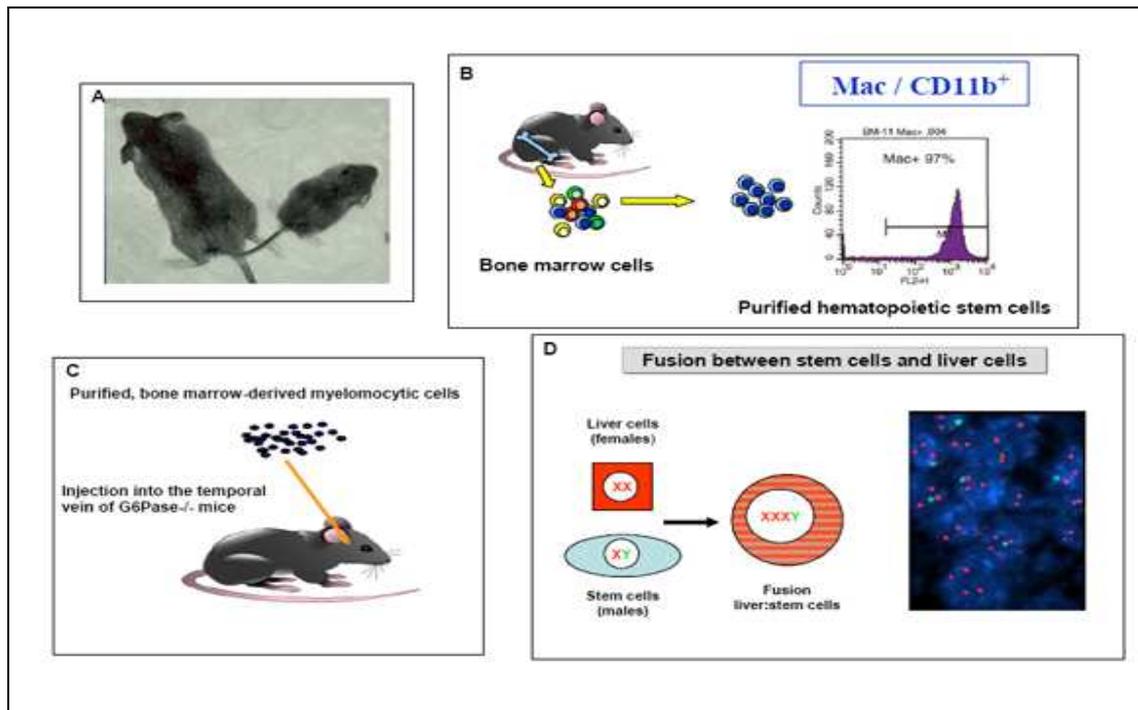
alteration. This process worsens with time because tissue hypoxia and inflammation are boosting each other and show a parallel increase.

Fortunately, drugs are being developed that target many of the pathways characterizing the diseased liver of GSD1a patients. For example, the array of anti-inflammatory agents is enriched by specific drugs that target cytokines or their receptors, as in the case of IL-6 receptor, and inhibitors of tryptophan metabolism are used in the clinic. We speculate that accurate and precise use of multiple drugs can be useful to deal with complications of the GSD1a and the gene expression profile approach associated with monitoring more classical biomarkers could be the way to propose and design new protocols of treatment while waiting for a definitive cure acting at the G6Pase gene.

### **3.- Therapy approaches for GSD1a with stem cells**

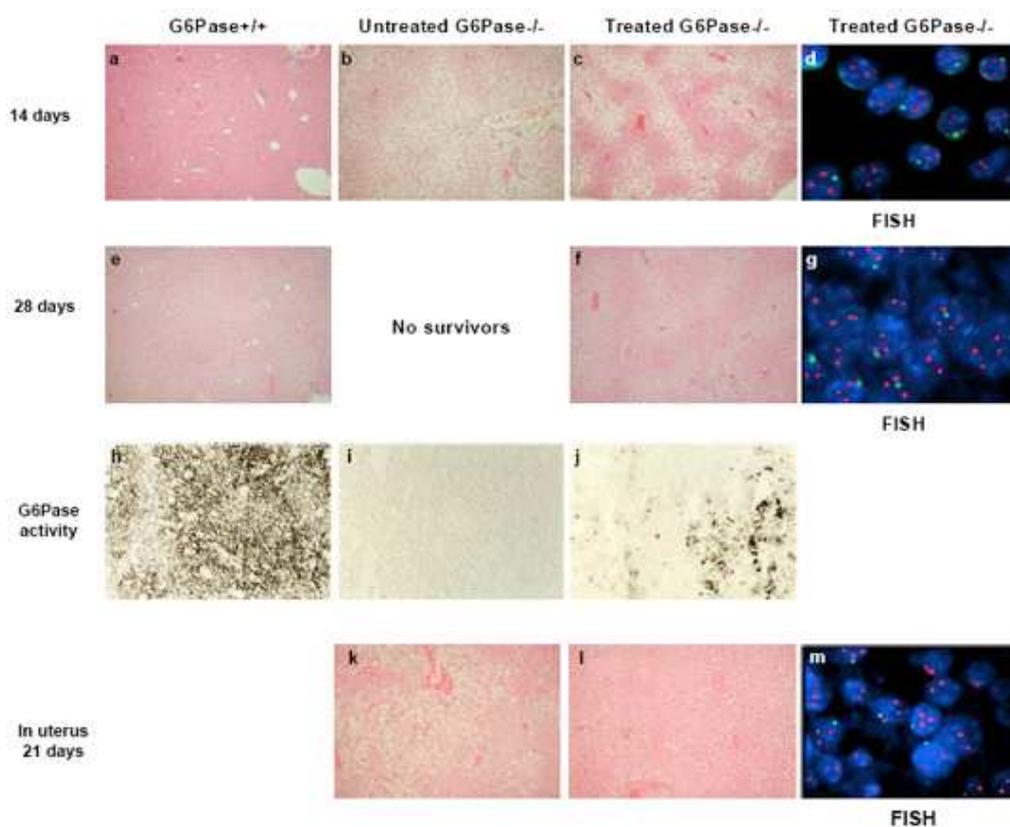
Many hereditary disorders precociously affect specific organs and the results of the studies on newborn and adolescent mice and dogs support the concept that early gene transfer may be an important strategy for preventing the damages caused by the onset of the disease [1,10,12,21-24]. We have previously shown that newborns are particularly susceptible to lentiviral-mediated, liver targeted, gene delivery [25]. The proliferative activity of newborn liver cells may be an important factor for the elevated virus transduction efficiency in newborn mice. Evidence suggests that bone marrow-derived myelomonocytic cells (BMMs) can repopulate the liver of mice with fumarylacetoacetate hydrolase deficiency and correct liver disease [15] by fusing with host liver cells giving rise to normal hepatocytes.

The progress to develop treatments for rare diseases including GSD1a is dependent on the availability of an animal model mimicking the disease to perform pilot gene therapy experiments. A mouse in which the G6Pase was eliminated (G6Pase<sup>-/-</sup> mouse) was generated in Dr. Chou's laboratory [7]. This mouse develops a disease that is similar, albeit more aggressive, to the human disease and it is an important model that we used to evaluate the cell therapy approach. Specifically we tested whether we could repopulate the liver of G6Pase<sup>-/-</sup> mice with hematopoietic stem cells from the bone marrow of a healthy mouse to generate "normal" liver cells capable to metabolize glucose in a normal way (Figure 3).



**Figure 3.** Isolation and utilization of bone marrow-derived hematopoietic stem cells for cell therapy of *G6Pase*  $-/-$  mice. *G6Pase* deficient mice are born very ill, many of them usually die a few days after birth and less than 15% of *G6Pase*  $-/-$  mice reach three weeks of age. *G6Pase*  $-/-$  mice manifest a phenotype of disturbed glucose homeostasis characterized by growth retardation, hepatomegaly, nephromegaly, hypercholesterolemia, hypoglycemia, hypertriglyceridemia, and hyperuricemia (A). Bone marrow cells are collected from the long bones of normal mice and myelomocytic cells are purified to homogeneity (B). Purified cells are injected into the temporal vein of new born *G6Pase*  $-/-$  mice (C). Liver tissues are analyzed two to four weeks after injection for presence of fused cells by fluorescence in situ hybridization. If fusion occurred, fused cells are identified by the presence of a Y chromosome (green fluorescent signal) of the male donor and three X chromosomes (red fluorescent signal), two from the recipient female mouse and one from the donor male mouse (D).

We infused BMMs derived from male wild type mice into newborn female or prenatal (Figure 4) *G6Pase*  $-/-$  mice. BMM injection of newborn mice induces regeneration of areas of liver tissue consisting of reduced glycogen deposition, hepatocytes of normal appearance, partial recovery of normal architecture (Figure 4). We also determined that the normal appearing hepatocytes in treated *G6pc*  $-/-$  mice were derived by fusion between myelomonocytic cells and host hepatocytes (Figure 4). Between 20 to 40% of female hepatocytes/liver section examined also contained a Y chromosome, therefore indicating that cell fusion had taken place (Figure 4) Cell fusion between donor BMMs and host hepatocytes can be detected in the liver of treated mice as early as 2 weeks after BMM injection.



**Figure 4.** Analysis of the livers of treated *G6Pase*<sup>-/-</sup> mice. Injection of BMMs in newborn (c and f) and prenatal (l) *G6Pase*<sup>-/-</sup> mice induces early liver repopulation and regeneration of areas of liver tissues consisting of reduced glycogen deposition, hepatocytes of normal appearance, partial recovery of normal architecture. While the livers of the treated mice still show some effects of the disease when compared with the livers of normal mice of matched age (a,e), areas of liver reconstitution and normal morphology are clearly evident when compared with untreated mice (b,i,k). To determine whether the normal appearing hepatocytes in treated *G6Pse*<sup>-/-</sup> mice were derived by fusion between myelomonocytic cells and host hepatocytes, serial sections corresponding to areas of the regenerating livers of the treated mice were deparaffinized and fluorescence in situ hybridization with X and Y chromosome paints was performed. Since male mice were used as donors of BMMs, female recipients should show hepatocytes with nuclei containing three X chromosomes and one Y chromosome, if cell fusion had occurred. Between 20 to 40% of female hepatocytes/liver section examined also contained a Y chromosome, therefore indicating that cell fusion had taken place (d,g,m). To assess restoration of *G6Pase* activity we performed histochemical detection of *G6Pase* in livers of treated animals. Strong *G6Pase* activity can be detected in liver sections of normal mice (h, black areas). Activity of *G6Pase* is also detectable throughout in the areas of liver regeneration in the treated mice (j), in contrast to the untreated *G6Pase*<sup>-/-</sup> mouse liver for which staining was negative (i).

We demonstrated that injection of BMM cells in newborn mice improved glucose, cholesterol, and triglycerides profiles and prolonged *G6pc*<sup>-/-</sup> mice lifespan. Finally, we determined that *G6Pase* activity is restored in the areas of liver regeneration in the treated mice, in contrast to the untreated *G6pc*<sup>-/-</sup> mouse liver for which staining was negative (Figure 4). These results indicated that functional *G6Pase* is present in the liver

areas where regeneration can be detected. We found that within two weeks from BMM injection up to 1% of liver cells were derived from donor cells and 9-15% in liver areas where regeneration had occurred. Newborn and prenatal hepatocytes are endowed with proliferative activity, which may be an important factor in increasing the efficiency of the treatment. In fact, our study indicates that cell transplant may be significantly effective in reconstituting highly degenerated livers in newborn and prenatal animals.

#### **4.- Conclusion**

Glycogen storage disease type 1a (GSD1a) is the most prevalent form of GSD1, with an overall frequency of 1 in 100.000 live births. GSD1a patients manifest growth retardation, hypoglycemia, hepatomegaly, nephromegaly, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hyperuricemia, and lactic acidemia. Presently, in patients who fail to respond sufficiently to dietary therapy, or who exhibit multiple liver adenomas and risk of malignant transformation, orthotopic liver transplantation is advocated. Liver transplantation is a highly invasive procedure, requires matched donors, carries complications inherent to long-term immunosuppressive therapy and the risk of rejection, providing only short term solutions. Therefore, alternative treatment strategies are required.

The study of the pathophysiology of the disease with modern techniques depicting the gene expression profile of the diseased tissue, provides a wealth of information that will be instrumental to widen our knowledge of the GSD1a and also to guide us in the choice of treatments and drugs to deal with the manifestations of the disease. These studies fulfilled the expectation that the limited number of samples that are available due to the rarity of the disease, can yield sufficient and relevant data if we can extract an amount of information sufficiently large like that achievable by genome-wide approaches.

The final cure is bound to deal with the repair/replacement of the G6Pase gene. This goal can be pursued by traditional gene therapy approaches using viral or other vectors to carry the normal gene inside the patient's cells and several laboratories are actively involved in this endeavour [1,10-12,14]. We are pursuing the stem cell avenue which is at least equally promising in terms of application in the mouse model system. Such technology will eventually utilize the autologous patients' cells cured in vitro and, at that stage, it will represent a rather safe and valid treatment to deal with the disease in its life threatening manifestations when the dietary therapy is insufficient.

#### **Acknowledgments.**

The authors wish to thank Dr. Sara Barzaghi for editorial assistance

#### **REFERENCES**

1. A. Zingone, H. Hiraiwa, C. J. Pan, B. Lin, H. Chen, J. M. Ward, and J. Y. Chou, "Correction of glycogen storage disease type 1a in a mouse model by gene therapy," *J Biol Chem.* **275**, 828-832 (2000).

2. M. Emmett and R. G. Narins, "Renal transplantation in type 1 glycogenosis. Failure to improve glucose metabolism," *JAMA* **239**, 1642-1644 (1978).
3. Y. T. Chen and J. I. Scheinman, "Hyperglycaemia associated with lactic acidemia in a renal allograft recipient with type I glycogen storage disease," *J Inherit. Metab Dis.* **14**, 80-86 (1991).
4. J. Gossmann, E. H. Scheuermann, A. Frilling, H. Geiger, and C. F. Dietrich, "Multiple adenomas and hepatocellular carcinoma in a renal transplant patient with glycogen storage disease type 1a (von Gierke disease)," *Transplantation* **72**, 343-344 (2001).
5. D. Matern, T. E. Starzl, W. Arnaout, J. Barnard, J. S. Bynon, A. Dhawan, J. Emond, E. B. Haagsma, G. Hug, A. Lachaux, G. P. Smit, and Y. T. Chen, "Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV," *Eur. J Pediatr.* **158 Suppl 2**, S43-S48 (1999).
6. P. Labrune, "Glycogen storage disease type I: indications for liver and/or kidney transplantation," *Eur. J Pediatr.* **161 Suppl 1**, S53-S55 (2002).
7. K. J. Lei, H. Chen, C. J. Pan, J. M. Ward, B. Mosinger, Jr., E. J. Lee, H. Westphal, B. C. Mansfield, and J. Y. Chou, "Glucose-6-phosphatase dependent substrate transport in the glycogen storage disease type-1a mouse," *Nat Genet.* **13**, 203-209 (1996).
8. P. S. Kishnani, Y. Bao, J. Y. Wu, A. E. Brix, J. L. Lin, and Y. T. Chen, "Isolation and nucleotide sequence of canine glucose-6-phosphatase mRNA: identification of mutation in puppies with glycogen storage disease type Ia," *Biochem. Mol Med* **61**, 168-177 (1997).
9. P. S. Kishnani, E. Faulkner, S. VanCamp, M. Jackson, T. Brown, A. Boney, D. Koeberl, and Y. T. Chen, "Canine model and genomic structural organization of glycogen storage disease type Ia (GSD Ia)," *Vet. Pathol.* **38**, 83-91 (2001).
10. A. Ghosh, M. Allamarvdasht, C. J. Pan, M. S. Sun, B. C. Mansfield, B. J. Byrne, and J. Y. Chou, "Long-term correction of murine glycogen storage disease type Ia by recombinant adeno-associated virus-1-mediated gene transfer," *Gene Ther* **13**, 321-329 (2006).
11. D. D. Koeberl, B. D. Sun, T. V. Damodaran, T. Brown, D. S. Millington, D. K. Benjamin, Jr., A. Bird, A. Schneider, S. Hillman, M. Jackson, R. M. Beaty, and Y. T. Chen, "Early, sustained efficacy of adeno-associated virus vector-mediated gene therapy in glycogen storage disease type Ia," *Gene Ther* **13**, 1281-1289 (2006).
12. M. S. Sun, C. J. Pan, J. J. Shieh, A. Ghosh, L. Y. Chen, B. C. Mansfield, J. M. Ward, B. J. Byrne, and J. Y. Chou, "Sustained hepatic and renal glucose-6-phosphatase expression corrects glycogen storage disease type Ia in mice," *Hum. Mol Genet.* **11**, 2155-2164 (2002).
13. K. Benihoud, P. Yeh, and M. Perricaudet, "Adenovirus vectors for gene delivery," *Curr. Opin. Biotechnol.* **10**, 440-447 (1999).

14. W. H. Yiu, Y. M. Lee, W. T. Peng, C. J. Pan, P. A. Mead, B. C. Mansfield, and J. Y. Chou, "Complete Normalization of Hepatic G6PC Deficiency in Murine Glycogen Storage Disease Type Ia Using Gene Therapy," *Mol Ther* (2010).
15. E. Lagasse, H. Connors, M. Al Dhalimy, M. Reitsma, M. Dohse, L. Osborne, X. Wang, M. Finegold, I. L. Weissman, and M. Grompe, "Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo," *Nat Med* **6**, 1229-1234 (2000).
16. G. Gao, L. H. Vandenberghe, and J. M. Wilson, "New recombinant serotypes of AAV vectors," *Curr. Gene Ther* **5**, 285-297 (2005).
17. S. T. Rashid, S. Corbinea, N. Hannan, S. J. Marciniak, E. Miranda, G. Alexander, I. Huang-Doran, J. Griffin, L. Ahrlund-Richter, J. Skepper, R. Semple, A. Weber, D. A. Lomas, and L. Vallier, "Modeling inherited metabolic disorders of the liver using human induced pluripotent stem cells," *J Clin. Invest* **120**, 3127-3136 (2010).
18. P. Fardin, M. B. Manzari, A. Petretto, A. Ricciardi, and L. Varesio, "Tryptophan metabolism and non-hypoxic induction of Hypoxia Inducible Factor (HIF)," *ISTRY Proceedings*, Tokyo, (2007).
19. S. Y. Kim, D. A. Weinstein, M. F. Starost, B. C. Mansfield, and J. Y. Chou, "Necrotic foci, elevated chemokines and infiltrating neutrophils in the liver of glycogen storage disease type Ia," *J Hepatol.* **48**, 479-485 (2008).
20. M. C. Bosco, M. Puppo, F. Blengio, T. Fraone, P. Cappello, M. Giovarelli, and L. Varesio, "Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration," *Immunobiology* **213**, 733-749 (2008).
21. A. Capotondo, M. Cesani, S. Pepe, S. Fasano, S. Gregori, L. Tononi, M. A. Venneri, R. Brambilla, A. Quattrini, A. Ballabio, M. P. Cosma, L. Naldini, and A. Biffi, "Safety of arylsulfatase A overexpression for gene therapy of metachromatic leukodystrophy," *Hum. Gene Ther* **18**, 821-836 (2007).
22. K. P. Ponder, J. R. Melniczek, L. Xu, M. A. Weil, T. M. O'Malley, P. A. O'Donnell, V. W. Knox, G. D. Aguirre, H. Mazrier, N. M. Ellinwood, M. Sleeper, A. M. Maguire, S. W. Volk, R. L. Mango, J. Zweigle, J. H. Wolfe, and M. E. Haskins, "Therapeutic neonatal hepatic gene therapy in mucopolysaccharidosis VII dogs," *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A* **99**, 13102-13107 (2002).
23. L. Xu, M. E. Haskins, J. R. Melniczek, C. Gao, M. A. Weil, T. M. O'Malley, P. A. O'Donnell, H. Mazrier, N. M. Ellinwood, J. Zweigle, J. H. Wolfe, and K. P. Ponder, "Transduction of hepatocytes after neonatal delivery of a Moloney murine leukemia virus based retroviral vector results in long-term expression of beta-glucuronidase in mucopolysaccharidosis VII dogs," *Mol Ther* **5**, 141-153 (2002).
24. F. Park, K. Ohashi, and M. A. Kay, "The effect of age on hepatic gene transfer with self-inactivating lentiviral vectors in vivo," *Mol Ther* **8**, 314-323 (2003).

25. B. Salani, P. Damonte, A. Zingone, O. Barbieri, J. Y. Chou, J. D'Costa, S. K. Arya, A. Eva, and L. Varesio, "Newborn liver gene transfer by an HIV-2-based lentiviral vector," *Gene Ther* **12**, 803-814 (2005).

# **INVESTIGACIÓN TERAPÉUTICA EN ENFERMEDADES RARAS: FERTILIZACIÓN CRUZADA ENTRE CAMPOS. LA EXPERIENCIA EN HIPEROXALURIA PRIMARIA Y POSIBLES APLICACIONES PARA LA ENFERMEDAD DE POMPE**

**Eduardo Salido**

Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna.

## **1.- Introducción**

El concepto de “enfermedades raras” es muy útil para agrupar un conjunto heterogéneo de enfermedades, que afectan a distintos órganos y sistemas, pero que comparten un común denominador: cada enfermedad tiene una prevalencia de menos de 5 casos por 10.000 habitantes. Esta agrupación es útil no sólo porque recoge en un grupo a enfermedades que conjuntamente afectan al 6-8% de la población europea, convirtiéndolas en un bloque de suficiente relevancia socio sanitaria, sino también porque nos permite enfatizar en aspectos compartidos entre enfermedades de fisiopatología muy diversa.

En una revisión reciente [Palau, 2010 44 /id], se tratan las cuestiones que convierten a las enfermedades raras en un paradigma nuevo en la medicina actual. En este artículo desarrollaremos la idea de que, a pesar de tener mecanismos de enfermedad muy variados, las enfermedades raras comparten también factores comunes que hacen posible la fertilización cruzada entre campos de investigación diferentes. Como ejemplo, utilizaremos la investigación que hemos venido desarrollando en una enfermedad del metabolismo de los aminoácidos, la hiperoxaluria primaria, buscando paralelismos con la investigación en una glucogenosis, la enfermedad de acúmulo lisosomal conocida como enfermedad de Pompe.

## **2.- Estrategias terapéuticas de base molecular en hiperoxaluria primaria**

La hiperoxaluria primaria es una enfermedad huérfana que conlleva una sobreproducción de oxalato por parte del hígado, lo que deteriora la función renal. El tratamiento actual de la hiperoxaluria primaria es subóptimo: trasplante hepático y renal, con una morbi-mortalidad importante.

El exceso de producción de oxalato es debido al bloqueo del metabolismo del glioxilato, como consecuencia del déficit de alguno de los enzimas claves en esta ruta metabólica. Se trata de enfermedades autosómicas recesivas, que en alrededor del 80% de los casos se debe a mutaciones con pérdida de función del gen de la alanina-glioxilato aminotransferasa (AGXT), situado en el brazo largo del cromosoma 2.

El déficit de AGXT provoca un acúmulo de glioxilato que se convierte en oxalato, compuesto tóxico sin relevancia biológica en mamífero y que sólo puede ser eliminado por los riñones. En humanos el defecto en AGXT provoca la hiperoxaluria primaria tipo 1 (Primary hyperoxaluria type 1 o PH1). Existe un segundo y tercer tipos, mucho más

raros, debido al déficit de glioxilato reductasa (GRHPR) y de 2-keto-4-hydroxy-glutarate aldolase (KHGA o DHDPSL), respectivamente, en los que también se acumula oxalato (PH2 y PH3). El deterioro de la función renal es más temprano y llamativo en PH1 que en PH2 y PH3, consecuencia del depósito de oxalato cálcico en el parénquima (nefrocalcinosis) y el sistema pielocalical (urolitiasis). Es una enfermedad mortal si no se instauran tratamientos agresivos. La mayoría de los pacientes de PH1 necesitan hemodiálisis antes de llegar a los 30 años, y las alternativas terapéuticas actuales son paliativas (trasplante renal, que soluciona el problema temporalmente porque pronto se pierde la función del injerto también por acúmulo de oxalato) o curativas pero con alta morbi-mortalidad (trasplante combinado hepático y renal). Aunque la PH1 es una enfermedad poco común (las estimaciones de prevalencia fluctúan alrededor de 1/250.000 individuos) hemos encontrado un número relativamente alto de casos en las islas canarias, lo que ha motivado nuestro interés en los mecanismos de esta enfermedad {Santana, 2003 50 /id}. El fin último de nuestras investigaciones es desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para la hiperoxaluria primaria, y estamos convencidos de que en estos intentos aprendemos detalles útiles también en el tratamiento futuro de otras enfermedades del metabolismo, como es la enfermedad de Pompe.

Los esfuerzos encaminados a mejorar las soluciones terapéuticas ofrecidas a pacientes de enfermedades huérfanas son, además de una obligación de instituciones de agenda socialmente distribuida, una oportunidad para profundizar en los mecanismos moleculares de las enfermedades. A pesar de ser enfermedades raras, ofrecen oportunidades donde investigar fenómenos biológicos importantes y poner a prueba nuevos conceptos de tratamiento de enfermedades genéticas tales como Substrate Reduction Therapy (SRT), enhanced Enzyme Replacement Therapy (eERT), Chemical Chaperone Therapy (CCT), Proteostasis Regulation Therapy (PRT), Gene Therapy (GT) y Cell Therapy (CT).

Hemos generado ratones modificados genéticamente y modelos celulares que han contribuido a progresar hacia esos objetivos y donde estamos evaluando: 1) los mecanismos íntimos del problema de mistargeting a mitocondria de una proteína del peroxisoma (AGXT), así como su potencial corrección mediante reguladores proteostáticos (PRT); 2) la inhibición de enzimas de la ruta del glioxilato como estrategia de reducción de sustrato (SRT); 3) la corrección génica en células pluripotentes inducidas (iPS) y trasplante celular (CT) y 4) la optimización de un enzima (AGXT) con fines de mejorar la terapia génica (GT) y enzimática (eERT).

Los conocimientos moleculares de la ruta del glioxilato continúan siendo incompletos en la actualidad, a pesar del enorme avance realizado en la última década para entender los mecanismos básicos implicados en las hiperoxalurias primarias.

Estos avances han permitido racionalizar nuevas estrategias de tratamiento, pero tratándose de enfermedades que afectan a un número reducido de pacientes, el interés industrial en este campo ha sido muy discreto. El consenso entre los expertos es que el tratamiento con chaperonas moleculares, el trasplante celular y la terapia génica son las tres avenidas más prometedoras en el futuro próximo [1].

En un estudio colaborativo internacional, hemos revisado recientemente las mutaciones del gen AGXT [4]. Uno de los aspectos más estudiados del producto génico de la AGXT (también conocido como AGT) es la localización subcelular en diferentes organismos. En ratones y otros roedores AGXT está presente tanto en mitocondria

como en peroxisomas, mientras que en humanos AGXT se localiza exclusivamente en los peroxisomas. Aproximadamente un tercio de los pacientes con PH1 presentan una mutación (Gly170Arg), responsable de una localización predominante de la AGXT en mitocondria en vez del peroxisoma (OMIM#604285). En Genética Humana, este es uno de los ejemplos más claros en que una mutación conlleva pérdida de función a través de un trastorno del destino subcelular de un producto génico, brindando la oportunidad de profundizar en los mecanismos moleculares implicados y su posible manipulación con fines terapéuticos.

El cDNA de GRHPR fue clonado y caracterizado más recientemente [5] [6], y debido a la existencia de pocas familias con mutaciones conocidas, la correlación genotipo-fenotipo en PH2 es más incierta. En septiembre del 2010 se ha publicado la existencia de otro tipo de hiperoxaluria primaria (PH3) debida a mutaciones supuestamente activadoras en el gen HKGA [7], contribuyendo a elucidar otro elemento clave en la producción de glioxilato a partir de hidroxiprolina en humanos.

En consonancia con los datos de servicios de Nefrología como el nuestro, el tratamiento conservador de la hiperoxaluria primaria (hidratación extrema, piridoxina, inhibidores de la cristalización) son necesarios, pero habitualmente insuficientes para superar el reto que representa para el sistema excretor una sobreproducción de oxalato por parte del hígado. Una vez la función renal se deteriora, la enfermedad entra en una fase de acúmulo exponencial de oxalato, llegando a la situación de oxalosis mortal si no se adoptan medidas agresivas como el trasplante hepático y renal. Nuestro grupo ha seguido la evolución de varias familias PH1 tratadas en el Hospital Universitario de Canarias [8], concluyendo que las expectativas de vida son dramáticamente pobres si no se incluye el trasplante hepático en el tratamiento de los pacientes de hiperoxaluria primaria. No obstante, la relativamente alta morbimortalidad inmediata de este procedimiento terapéutico, y la reducción en supervivencia a largo plazo de paciente y órgano para los trasplantados hacen imperativo que se busquen nuevas avenidas terapéuticas.

Con la finalidad de obtener un modelo genético de la hiperoxaluria primaria, nuestro grupo clonó y caracterizó el gen homólogo en ratón, *Agxt1* [9], y luego desarrolló, por recombinación homóloga en células ES, un ratón *Agxt1KO* [10], que ha demostrado reproducir los aspectos fundamentales del fenotipo de pacientes de PH1. Recientemente hemos “humanizado” este modelo, introduciendo transgenes que expresan el gen AGXT humano, tanto variantes de secuencia wild type (haplotipo mayor) como otras con mutaciones que reproducen la situación más frecuentemente encontrada en humanos (mutaciones G170R e I244T, en haplotipo minor, es decir, en cis con los polimorfismos P11L e I340M). Estos nuevos modelos reproducen el fenotipo celular encontrado en nuestros pacientes (ej. G17R produce mistargeting mitocondrial).

Con estos modelos animales ahora disponibles, estamos evaluando, en estudios preclínicos, el potencial terapéutico de algunas de las tecnologías más prometedoras para el tratamiento de trastornos congénitos del metabolismo hepático, de los que la hiperoxaluria primaria es un ejemplo.

## **2.1.- Mecanismos implicados en mistargeting de AGXT a la mitocondria, así como su potencial corrección mediante reguladores proteostáticos (PRT)**

La mutación más frecuente del gen AGXT conlleva el cambio G170R en el haplotipo minor (caracterizado por los polimorfismos P11L e I340M), y tiene como consecuencia el mistargeting de la proteína a la mitocondria, en lugar del peroxisoma. Aunque la proteína mutada conserva actividad enzimática, su localización subcelular fuera del peroxisoma (donde se acumula su sustrato principal en el humano) causa un exceso de producción hepática de oxalato [11]. Los mecanismos implicados en el fenómeno de mistargeting son parcialmente conocidos. Se sabe que el polimorfismo P11L colabora, favoreciendo la configuración anfifílica del extremo Nt y/o dificultando el proceso de dimerización.

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos de importación de proteínas a la mitocondria [12], y se ha definido una ruta de entrada a la mitocondria favorecida por interacciones con chaperonas celulares de las familias Hsc70 y Hsp90. En nuestros trabajos iniciales sobre las mutaciones de AGXT en el haplotipo menor, observamos una interacción estable entre formas mutadas de AGXT y proteínas de choque térmico (Hsp) [3]. Recientemente, hemos profundizado en las bases físicoquímicas del misfolding causado por el cambio G170R [13], concluyendo que tanto el polimorfismo P11L como la mutación G170R conllevan pérdidas de estabilidad cinética de la proteína y que la combinación de ambos cambios se traduce en un defecto de plegamiento proteico con adopción de conformación tipo molten globule que mantiene una interacción prolongada con proteínas Hsp.

Además, hemos puesto de manifiesto una interacción estable entre la forma mutada G170R y Hsc70 y Hsp90, permitiéndonos especular un esquema patogénico del mistargeting como el que se describe en la fig. 1.

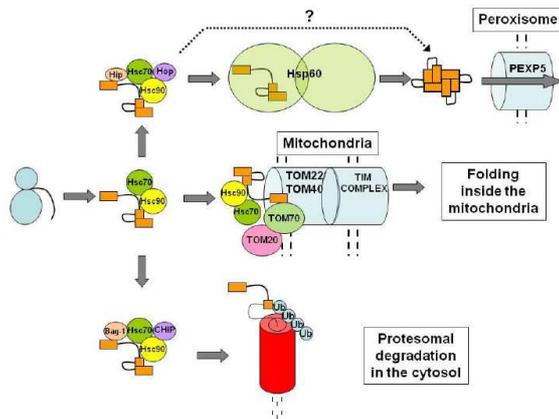


Fig.1: Papel potencial de chaperonas y cochaperonas (red proteostática) en el plegamiento, transporte y degradación de formas wild type y mutadas de AGXT.

Los mecanismos reguladores del correcto plegamiento proteico y de la homeostasis de proteínas (proteostasis), en sentido amplio, son muy complejos en células de mamífero. La participación de Hsc70 y Hsp90 que hemos observado es sólo un indicio de que la red proteostática juega un papel importante en el fenómeno de mistargeting, y en el presente proyecto queremos profundizar en otros elementos importantes de dicha red, y su posible modulación con fines terapéuticos.

## **2.2- Inhibición de enzimas GO, PRODH2 y HKGA como estrategia de reducción de sustrato (SRT)**

La mayor parte del glioxilato se produce bien a partir de glicolato (predominante en la dieta de origen vegetal), por acción de la enzima glicolato oxidasa (GO), o bien a partir de hidroxiprolina (predominante en la dieta de origen animal), donde intervienen, como enzimas específicas clave, la prolina dehidrogenasa (oxidasa) (PRODH2) y la hidroxiketoglutarico aldolasa (HKGA). Por tanto, una posibilidad terapéutica potencial de la hiperoxaluria primaria tipo I sería inhibir la GO, PRODH2 y/o la HKGA, ya que el producto (glioxilato) no es un compuesto importante en el metabolismo del mamífero, y la posible acumulación del sustrato (glicolato o hidroxiprolina) es improbable debido a la existencia de rutas alternativas para su metabolización. Debemos definir hasta que punto se puede inhibir enzimas como la GO, PRODH2 y KHGA, y con ello reducir la carga de glioxilato en la ruta, sin llegar a observar efectos indeseados.

Admitiendo que puede haber diferencias metabólicas notables entre especies, los ratones modificados genéticamente son muy buenas herramientas para evaluar si estas potenciales dianas terapéuticas, GO, PRODH2 y HKGA, son seguras (se pueden inhibir sin toxicidad severa o letalidad) y eficaces (su inactivación disminuye la producción de oxalato) en modelos de PH1. En el último año hemos avanzado en el desarrollo de un ratón deficitario en GO, y constatado que es viable (ver resultados preliminares); en la actualidad estamos generando los dobles KO para probar si el déficit de GO reduce la producción de oxalato en ratones hiperoxalúricos (PH1, AgxtKO). En los próximos años, desarrollaremos los ratones deficitarios en PRODH2, HKGA y los dobles KO (Agxt-Prod2 y Agxt-Hkga) para probar la reducción de oxaluria que podría derivarse de la inhibición total de PRODH2 o HKGA.

Hace décadas, se publicó un intento de inhibición farmacológica de la GO con sales de fenil-lactato y sulfonato, pero sin resultados prometedores in vivo (14). Las posibilidades tecnológicas actuales permiten un intento más racional de diseño de compuestos de actividad inhibitoria, que pasa por el conocimiento de la estructura tridimensional de la proteína. Hemos clonado y expresado en E.coli la GO de ratón y recientemente, en colaboración con el Dr. A. Albert (IFQ, CSIC) hemos determinado su estructura tridimensional, en presencia y ausencia de algunos compuestos potencialmente inhibidores de GO (ver resultados preliminares). En el presente proyecto queremos explotar la información derivada del análisis de la estructura para buscar inhibidores de GO que puedan ser probados en hepatocitos de ratones AgxtKO y eventualmente en animales enteros.

## **2.3- Trasplante celular (CT) a partir de células iPS**

El trasplante hepático (LTx) ha cambiado dramáticamente el pronóstico de la muchas de las enfermedades hereditarias del metabolismo hepático [15]. Sin embargo, la supervivencia a los 5 años de los pacientes transplantados por esta patología no supera el 80%, y la mortalidad en el postrasplante inmediato es significativa. Los rechazos del órgano transplantado son potencialmente letales para un receptor que hasta antes de la operación, como ocurre con los pacientes de hiperoxaluria primaria, podría no tener un riesgo mortal a corto plazo. Es más, con frecuencia la decisión de llevar a cabo un trasplante hepático “preventivo” del daño renal que se presentaría años después hay que

tomarla en edades infantiles. Esto pone a las familias y equipos médicos en la difícil situación de intervenir sobre un niño aparentemente sano, o con un ligero deterioro de función renal, y apostar por una curación a largo plazo a costa de una morbimortalidad sustancial e inmediata. Para que la vida del receptor no dependa exclusivamente de la competencia metabólica del injerto, se han diseñado estrategias de trasplante (ej. Injerto de un lóbulo hepático auxiliar) que mantienen todo o parte del parénquima hepático original (deficiente en un enzima, pero completamente capaz para el resto de las rutas metabólicas). De este modo, el hígado nativo soporta las funciones metabólicas generales y el transplantado aquellas para las que el defecto genético lo hacía incompetente. En este contexto, los rechazos del injerto no pondrían en riesgo la vida del paciente. No obstante, los trasplantes parciales han resultado insuficientes para garantizar una producción de oxalato por debajo de lo que el riñón es capaz de eliminar sin sufrir daño irreversible, y se ha descartado su uso.

La terapia con hepatocitos sería la extrapolación de estos trasplantes parciales a un nivel celular y ha sido usada con éxito en pacientes con algunos defectos genéticos del metabolismo hepático [16]. La gran ventaja de la terapia celular es que se trata de un procedimiento mínimamente invasivo, si bien el número de hepatocitos maduros que pueden ser transplantados en una intervención no es suficiente siquiera para curar déficits autosómicos recesivos, haciéndose necesarias varias administraciones de hepatocitos [17]. Esto conlleva problemas logísticos derivados de la escasez de donantes, los métodos de preservación celular y la mayor probabilidad de rechazo cuando se utilizan células de más de un donante. El potencial regenerativo de los hepatocitos maduros se puede usar, no obstante, para disminuir el número de hepatocitos que es necesario injertar, siempre que dichos hepatocitos cuenten con alguna ventaja selectiva con respecto a los nativos. En algunos ejemplos experimentales, donde el contexto metabólico proporciona la ventaja selectiva necesaria, la repoblación del hígado enfermo con células hijas de los hepatocitos sanos transplantados es progresiva, llegando a alcanzar la curación de la enfermedad con trasplantes de muy pocas células [18]. Recientemente, se han desarrollado células pluripotenciales inducidas (iPS) a partir de fibroblastos, de las que pueden derivarse células de fenotipo hepatocito, que han mostrado ser capaces, en un modelo murino del déficit de FAH (fumarilacetoacetato hidrolasa), de repoblar el hígado y revertir el trastorno metabólico [19].

En las hiperoxalurias primarias los hepatocitos nativos van a continuar produciendo oxalato independientemente de que las células injertadas puedan detoxificar eficientemente el glioxilato generado por ellas mismas. El defecto metabólico implicado en estas enfermedades no proporciona ninguna ventaja selectiva a los hepatocitos transplantados (la vida media del hepatocito hiperoxalúrico no está acortada). Se podrían diseñar estrategias curativas en hiperoxaluria basadas en la combinación del uso de hepatocitos o células precursoras, con gran capacidad proliferativa, y un tratamiento que dé ventaja selectiva al injerto o deteriore progresivamente los hepatocitos nativos. En trabajos previos, hemos demostrado que la irradiación del hígado nativo antes del trasplante de hepatocitos puede revertir el fenotipo hiperoxalúrico [20] [21]. En los próximos años, en colaboración con el grupo del Dr. JC Segovia, queremos desarrollar esta estrategia, usando nuevas hepatocitos producidos a partir de células iPS, como paso preliminar de una posible estrategia futura en que a partir de fibroblastos de un paciente de PH1 se puedan generar células iPS en las que reparar el gen AGXT in vitro, e inducir la diferenciación de hepatocitos, que se usarían en un autotrasplante.

## **2.4- Optimización del enzima AGXT con fines de mejorar la terapia enzimática (eERT) y génica (GT)**

A pesar de algunos eventos contrarios, la terapia génica continúa siendo una alternativa terapéutica de gran potencial para las enfermedades hereditarias debidas a déficits de genes de expresión hepática, como las hiperoxalurias [1] [22]. Recientemente hemos demostrado que los vectores adenoasociados AAV8 y AAV5 son capaces de revertir el fenotipo hiperoxalúrico del ratón AgxtKO, si se administran a dosis suficientes para transducir más del 40% de los hepatocitos [23]. El paso lógico siguiente es probar estos vectores en mamíferos grandes (cerdo o primate) antes de plantearse la solicitud de un ensayo clínico en humanos. Para llevar a cabo estas investigaciones preclínicas y la eventual propuesta de un ensayo clínico es imprescindible que se implique la industria. Los estudios preclínicos en ratones nos dieron posibilidad de colaborar con una de estas empresas biotecnológicas, Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT).

Pero para los próximos tres años no podemos asegurar que estos trabajos vayan a llevarse a cabo (ver carta de AMT), por lo que nuestra propuesta de trabajo en este área será la optimización de la secuencia de AGXT de cara a conseguir mayores efectos terapéuticos en futuras versiones de terapia génica con variantes 'enhanced'. Explorando la secuencia y estructura de la proteína AGXT y sus ortólogos (consensus-based approach) hemos identificado varios aminoácidos cuya mutación podría resultar en una proteína más estable que la wild type. Hemos generado estas variantes de secuencia y probado su respuesta a agentes desnaturizantes físicos y químicos mediante Differential Scanning Fluorimetry (DSF) y Differential Scanning Calorimetry (DSC), identificando tres cambios que aumentan la estabilidad cinética y actividad específica de la proteína, construyendo el triple mutante AGXT\*HEM (ver resultados preliminares). Nos proponemos continuar con la caracterización de AGXT\*HEM, evaluar su vida media en cultivos, determinar su estructura 3D (en colaboración con Dr. A. Albert, IFQ, CSIC), y probarla en diseño experimental de terapia enzimática y génica en ratones, con adicionales modificaciones del extremo Ct que optimicen targeting al peroxisoma, con el objetivo de conseguir mayor ratio eficacia/dosis en la reversión del fenotipo.

La terapia enzimática no se ha probado en ningún modelo de hiperoxaluria primaria previamente, a pesar de ser una aproximación muy utilizada en trastornos congénitos del metabolismo. Han sido las enfermedades de acúmulo lisosomal las que mayoritariamente se han beneficiado de esta aproximación [24], debido a la existencia de una ruta de incorporación celular de proteínas extracelulares que tiene como destino el lisosoma. En los últimos años se ha desarrollado el concepto de los PTDs (protein transduction domains), epítomos en el extremo de la proteína que facilitan su penetración de la membrana celular [25]. Durante el presente proyecto, queremos probar si la administración de AGXT modificada en el extremo Nt con un epitopo TAT (PTD) y en el extremo Ct con una señal reforzada de targeting peroxisomal (SKL) produce una incorporación eficiente de la proteína al peroxisoma, en cultivos de hepatocitos, y si tiene un efecto beneficioso sobre el fenotipo hiperoxalúrico del ratón modelo de PH1.

Las investigaciones propuestas representan, en resumen, pruebas de concepto en los principales frentes de terapia molecular que se perfilan como de mayor potencial en hiperoxaluria primaria y otros déficits genéticos del metabolismo hepático. Esperamos

que sirvan de punto de partida para futuros desarrollos tecnológicos y por tanto es relevante que las investigaciones propuestas se desarrollen en un contexto de potencial colaboración con entes promotores observadores (EPOs), como recoge la convocatoria.

## REFERENCIAS

1. Bobrowsky et al. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7: 1887.
2. Danpure et al. *Exp Rev Mol Med*. 2004; 6: 1.
3. Santana et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 7277.
4. Williams et al. *Hum Mutat*. 2009; 30: 910.
5. Cramer et al. *Hum Mol Genet*. 1999; 8: 2063.
6. Rumsby et al. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1446:383.
7. Belostotsky et al. *Am J Hum Genet*. 2010; 87: 392.
8. Lorenzo et al. *Kidney Int*. 2006; 70: 1115.
9. Li et al. *Somat Cell Mol Genet*. 1999; 25: 67.
10. Salido et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103:18249.
11. Purdue et al. *J Cell Biol*. 1990;111: 2341.
12. Chacinska et al. *Cell*. 2009; 138: 627.
13. Pey et al. *Amino Acids*. 2010; en prensa.
14. Watts et al. *Quart J Med*. 1979; 48: 259.
15. Treem RW. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006; 8: 215.
16. Fox et al. *J Hepatol*. 2004; 40: 878.
17. Fox et al. *New Engl J Med*. 1998; 333: 1422.
18. Overturf K et al. *Nat Genet*. 1996; 12: 266.
19. Espejel et al. *J Clin Invest*. 2010; 120: 3120.
20. Guha et al. *Am J Nephrol*. 2005; 25: 161.
21. Jiang et al. *Transplantation*. 2008; 85: 1253.
22. Bruneti-Pierri et al. *Mol Genet Metab*. 2005; 86: 13.
23. Salido et al. *Mol Ther*. 2010; en prensa.

24. Griejer et al. *Adv Biochem Engin / Biotechnol.* 2005; 99:119.
25. Matsuzawa et al. *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1340: 115.



# GUÍA INFORMATIVA PARA LA GLUCOGENOSIS TIPO I (ENFERMEDAD DE VON GIERKE)

5ª edición

*Jesús Sueiro Justel  
José Luis Ceide Arias  
Alberto Molares Vila*

Marzo de 2011

**Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)**

## GUÍAS INFORMATIVAS DE LA AEEG

- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo I. Enfermedad de von Gierke.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo II. Enfermedad de Pompe.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo III. Enfermedad de Cori –Forbes.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo V. Enfermedad de McArdle.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo IX. Deficiencia de Fosforilasa Kinasa.

Estas guías se suministran gratuitamente. Para conseguir copias adicionales puede contactarse con:

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)  
C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B  
30820 Alcantarilla  
Murcia (España)  
Telf. 677 60 20 39  
Fax 968 93 88 13  
Página web:

[www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)

Correo-e: [amhernan@ual.es](mailto:amhernan@ual.es)  
Correo-e: [jlceide@wanadoo.es](mailto:jlceide@wanadoo.es)



La AEEG está constituida por pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como por personal sanitario con interés en el tratamiento de estas enfermedades.

La AEEG persigue los siguientes objetivos:

Difundir información médica entre pacientes en un lenguaje comprensible.

- Facilitar el acceso de pacientes y del personal sanitario a fuentes de información y grupos de apoyo.
- Promover el contacto entre pacientes, médicos y las autoridades sanitarias.
- Difundir entre los enfermos y la comunidad médica los últimos avances científicos en el tratamiento de los distintos tipos de glucogenosis.
- Ayudar a la financiación de estudios y proyectos de investigación que promuevan un mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento.
- Organizar congresos y reuniones que faciliten el contacto entre el personal sanitario y los investigadores interesados en el tratamiento de las distintas glucogenosis.
- Publicar guías informativas para su difusión entre los pacientes y la comunidad médica.
- Promover el apoyo mutuo y el asociacionismo entre pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como la colaboración con otras asociaciones centradas en la lucha contra las enfermedades raras.

## INTRODUCCIÓN

Las glucogenosis pertenecen al grupo de enfermedades raras. Esto ha determinado que muchas personas afectadas no cuenten en su zona de residencia con especialistas cualificados y que la información recibida en muchos casos sea escasa, incompleta y, a veces, errónea. Uno de los grandes problemas con los que se encuentran los afectados por glucogenosis es la falta de información.

Con esta guía se pretende, por una parte, presentar a los afectados y familiares un resumen de la información publicada sobre la glucogenosis tipo I, abarcando los diferentes aspectos de esta enfermedad y, por otra, despertar entre la comunidad médica el interés por esta patología. El objetivo último es que se aúnen esfuerzos, aportando aquéllos sus experiencias en el día a día y éstos sus conocimientos e investigaciones, para alcanzar un futuro cada vez mejor para todos los afectados.

Otras asociaciones como la francesa y la inglesa han conseguido en estos últimos años implicar a reconocidos investigadores, dietistas y médicos que han contribuido sobremedida a mejorar la información disponible sobre los distintos tipos de glucogenosis y, sobre todo, la calidad de vida de las personas afectadas por las mismas. Este es también el objetivo de nuestra asociación.

## ¿QUÉ ES LA GLUCOGENOSIS TIPO I?

La glucogenosis tipo I (GSD-I) es una enfermedad metabólica, rara y hereditaria, provocada por deficiencias en el sistema de la Glucosa-6-Fosfatasa (G-6-Fosfatasa) [1-2]. Este sistema se compone de 4 proteínas: por una parte, la enzima catalizadora glucosa-6-fosfatasa, que transforma la glucosa-6-fosfato - proveniente del glucógeno hepático y de la gluconeogénesis - en glucosa (la deficiencia de esta enzima provoca la GSD tipo Ia); y por otra, las enzimas transportadoras de la glucosa-6-fosfato (su deficiencia provoca la GSD tipo Ib), del fosfato inorgánico (su deficiencia se cree que provoca la GSD tipo Ic) y de la glucosa libre (su deficiencia se cree que provoca la GSD tipo Id). La enfermedad fue diagnosticada por primera vez en 1928 por Van Greveld, y estudiada histológicamente por Von Gierke en 1929 [3].

### SINÓNIMOS

*Glycogen Storage Disease Type I (GSD-I)*

Enfermedad de Von Gierke

Glucogenosis Hepatorrenal

Deficiencia de Glucosa-6-Fosfatasa

*Entrada n° 232200 en McKusick's catalogue: Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [4].*

La enfermedad de Von Gierke o Glucogenosis tipo I, puede incluirse en cualquiera de las siguientes categorías:

- Glucogenosis.
- Errores innatos del metabolismo.

- Enfermedades de depósito de glucógeno.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades raras.

## SUBTIPOS CLÍNICOS

Dentro de la GSD-I los dos subtipos de mayor incidencia son el Ia y el Ib. Se estima que el subtipo Ia es el más común, y está explicado por un déficit de actividad de la enzima G-6-Fosfatasa en el ámbito hepático y renal [5-7]. Por otra parte, también es relativamente frecuente encontrar pacientes con características clínicas prácticamente indistinguibles de la GSD-Ia, pero con niveles normales de actividad enzimática *in vitro* de G-6-Fosfatasa. Se ha demostrado una deficiencia del transporte de la glucosa-6-fosfato en esta variedad de la enfermedad, clasificada como GSD-Ib o pseudotipo I. Más recientemente, se han podido describir otros dos tipos más raros (Ic y Id), también caracterizados por deficiencias en las enzimas transportadoras en el sistema de la G-6-Fosfatasa, pero que aún no son totalmente distinguibles del subtipo Ib, por lo que todavía existen controversias en cuanto a su categorización.

Las diferencias clínicas entre el tipo Ia y el Ib no son significativas, con la particularidad de que los afectados por el tipo Ib presentan, además, infecciones bacterianas recurrentes y neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre). Estos últimos, también pueden desarrollar inflamación crónica del intestino.

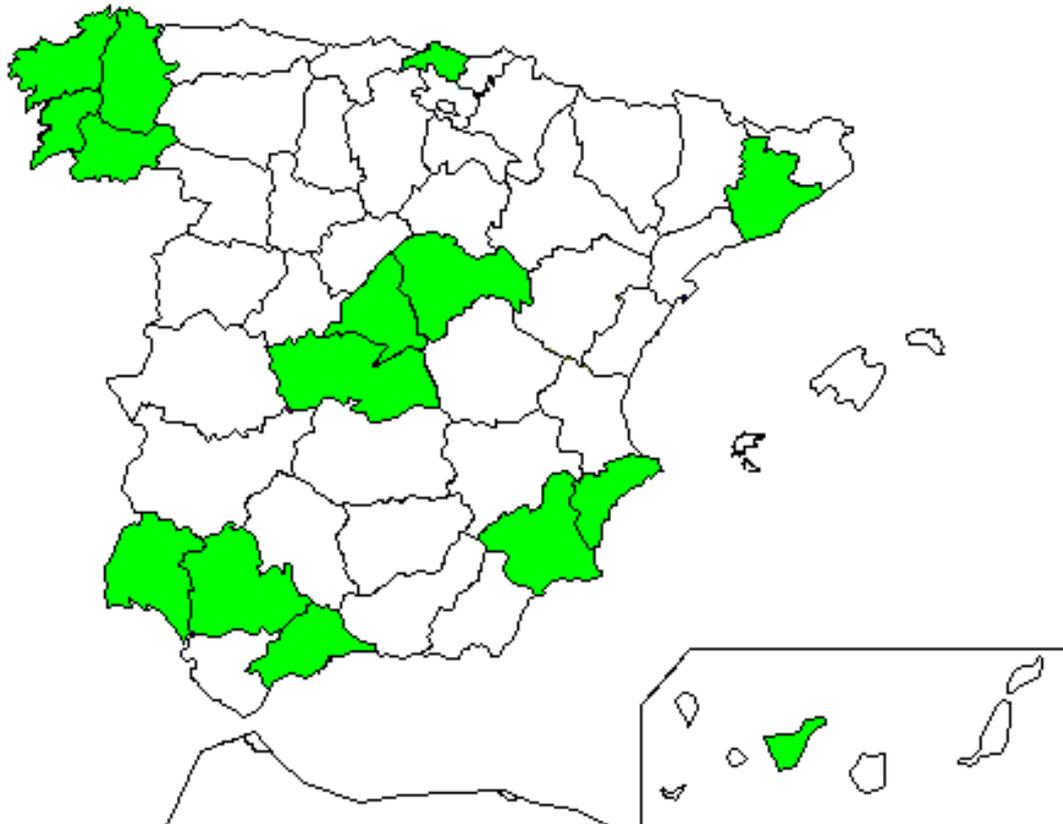
Recientemente se ha sugerido que, en el caso del tipo Ia, la deficiencia en la homeostasis de la glucosa puede comprometer al sistema inmune, dando lugar a un aumento en la concentración de los glóbulos blancos y en la producción de citoquinas [8]. También se ha demostrado que pacientes con glucogenosis tipo Ia exhiben un elevado número de neutrófilos periféricos y de interleucina-8 (IL-8) sérica en comparación con controles sanos. Así, se encontraron concentraciones elevadas de IL-8 (proteína inflamatoria) en pacientes afectados por la tipo Ia con adenomas hepáticos [9].

## INCIDENCIA

Se estima que la incidencia es del orden de uno cada 100.000 nacimientos. La enfermedad de Von Gierke se transmite de forma autosómica recesiva. La herencia de las enfermedades genéticas se describe tanto por el tipo de cromosoma en que se encuentra el gen anormal (autosómico o cromosoma sexual), como por el hecho de que el mismo gen sea dominante o recesivo. Si es dominante, el gen anormal de uno de los padres es suficiente para provocar la enfermedad y, si es recesivo, es necesario que ambos genes sean anormales para que se produzca la enfermedad. Por tanto, la GSD-I está presente tanto en hombres como en mujeres y es necesario que ambos padres transmitan el gen mutado para que esta enfermedad se manifieste. Estadísticamente, si ambos padres son portadores del gen mutado, cada uno de sus hijos tiene el 25% de probabilidad de heredar la enfermedad, el 50% de ser portador sin desarrollar la enfermedad, y el 25% de no ser portador.

**Mortalidad:** Las principales causas de muerte son convulsiones hipoglucémicas y/o acidosis grave [10]. En la GSD-Ib, las infecciones pueden ser una causa probable de muerte [11]. Es posible, por otra parte, que se produzca hipoglucemia profunda sin síntomas clínicos. Este fenómeno se explica mediante la elevación de la concentración de lactato en sangre, que sustituye a la glucosa como fuente de energía para el cerebro.

La mortalidad, frecuente en otras épocas, se ha tornado ahora en rara si el control metabólico es el adecuado [12-13].



\*Distribución geográfica de la enfermedad de Von Gierke en España según datos de la AEEG.

De acuerdo con los datos de la AEEG, en España la enfermedad presenta su mayor incidencia en la comunidad autónoma de Galicia.

## CAUSAS DE LA GLUCOGENOSIS TIPO I

En esta forma de glucogenosis, el defecto básico es que el paciente no puede convertir la glucosa-6-fosfato en glucosa libre (sustancia de la que el organismo obtiene energía). El problema inmediato es la baja cantidad de azúcar en la sangre; como consecuencia de ello, algunos pacientes, sobre todo niños, tienen un alto riesgo de sufrir profundas hipoglucemias. Aunque el error metabólico está centrado en el hígado, también puede existir deficiencia de la enzima en los riñones e intestino delgado.

En las personas sanas, el hígado almacena glucosa en forma de glucógeno (usualmente hasta 5 gr. de glucógeno cada 100 gr. de tejido hepático), de manera

que, cuando el azúcar en sangre cae, este glucógeno se convierte en glucosa libre y conserva el nivel de azúcar normal en sangre (normoglucemia).

Como los pacientes con GSD-I pueden almacenar glucosa como glucógeno pero no pueden liberarlo normalmente, con el tiempo se acumulan grandes cantidades de glucógeno en el hígado. Ciertas hormonas, particularmente el glucagón, se incrementan en el cuerpo en un vano intento por parte del organismo de hacer crecer el nivel de azúcar en la sangre. También aumentan considerablemente el ácido láctico y las grasas en la sangre. Las grasas se movilizan y se almacenan en el hígado (generando el efecto de hígado graso) junto con el glucógeno, lo que conduce a un agrandamiento del hígado (hepatomegalia). Por lo demás, el hígado funciona con normalidad.

## **SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE VON GIERKE**

La enfermedad puede manifestarse en los primeros meses de vida, o bien, en los casos menos graves, hacia finales del primer año. Sin embargo, en una comunicación reciente [54] se presenta el caso de un paciente diagnosticado a los 42 años por la presencia de adenomas hepáticos, con síntomas muy leves en la infancia, lo que se explicaría por una actividad enzimática residual. Los recién nacidos pueden presentar hepatomegalia, distrés respiratorio, lactacidosis y convulsiones hipoglucémicas.

### **EN LA NIÑEZ:**

- Hipoglucemia: niveles de azúcar en la sangre muy bajos.
- Ausencia de respuesta a la prueba de glucagón o adrenalina: se incrementa el ácido láctico en sangre en lugar de los niveles de azúcar.
- Hepatomegalia: agrandamiento del hígado.
- Aspecto de “muñeca”: mejillas hinchadas, extremidades y tórax delgados y un vientre protuberante.
- Intolerancia al ayuno, necesidad de alimentaciones frecuentes.
- Niveles altos de ácido láctico, colesterol y grasas en sangre (principalmente triglicéridos).
- Retraso en el crecimiento lineal y del desarrollo motor.
- Sangrados frecuentes y hematomas por deficiencias plaquetarias.
- Neutropenia e incremento en el riesgo de infección y úlceras en la boca o los intestinos por el mal funcionamiento de los neutrófilos (en el tipo Ib).

### **EN LA PUBERTAD:**

- Retraso de la pubertad y desarrollo insuficiente.
- Nivel elevado de ácido úrico que puede provocar episodios de gota [14].

- Adenomas hepáticos, que si no se tratan adecuadamente pueden derivar en malignos [15].
- Cálculos renales o insuficiencia renal [16-17].
- Osteoporosis, como consecuencia de un equilibrio cálcico negativo.
- Proteinuria y micro-albuminuria.

## DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Ante la sospecha de la presencia de GSD-I, debe ponerse en marcha un proceso de diagnóstico que incluirá siempre análisis sanguíneos, así como radiografías de hígado y riñones y pruebas de ultrasonido del hígado con el objeto de detectar posibles anomalías en dichos órganos [18].

En lo referente a los análisis sanguíneos debe resaltarse que la hipoglucemia en ayunas con hiperlipidemia, acidosis láctica y una respuesta disminuida o nula de la glucemia a la adrenalina y al glucagón, sugieren fuertemente el diagnóstico, particularmente si se está ante la presencia de hepatomegalia. Por otra parte, la perfusión intravenosa de galactosa aumenta más el nivel de lactato en sangre que el de glucosa.

En aquellos casos en los que no se cuente con un estudio genético previo, el diagnóstico **definitivo** de la enfermedad de Von Gierke se lleva a cabo mediante la determinación de los niveles de la enzima G-6-Fosfatasa y la presencia de depósitos de glucógeno en el hígado a partir del análisis bioquímico y microscópico de una biopsia hepática. Se deberá proceder de forma urgente con la extracción de la biopsia si los síntomas, los análisis de laboratorio y el examen de los órganos afectados sugieren la presencia de la glucogenosis tipo I. Si existen antecedentes en la familia que hayan desembocado en la realización de estudios genéticos tendentes a identificar las mutaciones de los padres, entonces es posible diagnosticar la enfermedad en nuevos afectados de una forma rápida, precisa y no invasiva, mediante un análisis de ADN, a partir de una muestra sanguínea del paciente, que confirmará la enfermedad si se advierte la presencia simultánea de las mutaciones previamente detectadas en los padres.

## DIAGNÓSTICO PRENATAL Y ANÁLISIS GENÉTICO

Las técnicas utilizadas para el diagnóstico prenatal de otros trastornos, como el estudio enzimático de las vellosidades coriónicas o del líquido amniótico, no sirven para detectar el déficit de la enzima Glucosa-6-Fosfatasa, por lo que el diagnóstico prenatal vía análisis enzimático se complica enormemente para la glucogenosis tipo I. En principio, para el subtipo Ia, sí es posible realizar un diagnóstico prenatal a partir de una biopsia del hígado fetal. En la práctica, sin embargo, es una opción poco factible, debido a las dificultades inherentes a la extracción de una biopsia hepática suficientemente grande en un feto, a que la misma tendría que tener lugar en un estado avanzado del embarazo, y a que, además, para la GSD-Ia está demostrada una débil presencia de la Glucosa-6-Fosfatasa en el hígado y riñones fetales, lo que podría dar lugar a equívocos en el diagnóstico bioquímico [19-20].

Sin embargo, el diagnóstico prenatal puede resultar factible, para los diferentes subtipos de la GSD-I, mediante un análisis **genético** del líquido amniótico o de las vellosidades coriónicas, siempre que existan antecedentes familiares que hayan permitido detectar las mutaciones causantes de la enfermedad [21]. Hasta mediados de la década de los noventa no fue posible la identificación del gen responsable de la síntesis de la G-6-Fosfatasa, el cual se encuentra localizado en el cromosoma diecisiete (17q21), para el tipo Ia [22]. En la actualidad se han descrito ya amplios listados de mutaciones genéticas que originan la enfermedad de Von Gierke en sus subtipos Ia y Ib [23-27], lo cual denota cierta heterogeneidad genética en esta patología. Estos avances abren, por tanto, la puerta a múltiples aplicaciones, tanto en el ámbito prenatal como postnatal. De esta manera, surge también la posibilidad de un diagnóstico genético pre-implantacional como alternativa que ahora es técnicamente posible, a pesar de lo cual todavía no se ha llevado a cabo en nuestro país.

## **TRATAMIENTO**

Hasta la fecha, el tratamiento de la enfermedad de Von Gierke se lleva exclusivamente a cabo mediante terapias paliativas que, principalmente a través del seguimiento de unas pautas nutricionales adecuadas, suelen permitir un control aceptable de la sintomatología de la enfermedad [28-39]. No deben desdeñarse, sin embargo, los avances que se produzcan en el campo de otras incipientes terapias de investigación, tales como la substitución enzimática y las terapias génicas, que podrían proporcionar una cura definitiva de la enfermedad en el transcurso de los próximos años.

### **TERAPIAS PALIATIVAS**

Puede distinguirse entre las terapias paliativas comunes a los tipos Ia y Ib y entre aquellas exclusivas del tipo Ib. Las primeras se refieren principalmente a aspectos nutricionales, mientras que las segundas se centran en el control y la prevención de episodios infecciosos.

#### *Terapias Comunes a los Tipos Ia y Ib*

Las metas primordiales del tratamiento de la enfermedad de Von Gierke mediante pautas nutricionales son la prevención de episodios de hipoglucemia que pudieran poner en peligro la vida del paciente, así como la conservación del hígado en las mejores condiciones posibles con el objeto de evitar un posible trasplante hepático, ya que éste sería una opción a evitar, en la medida de lo posible, y, en cualquier caso, el último de los recursos al que acudir en el tratamiento de esta patología.

El objetivo principal de las terapias nutricionales consiste en reducir al mínimo la acidosis orgánica y conservar los niveles de glucemia por encima de los 70 mg/dl, evitando con ello la hipoglucemia secundaria a una ingesta insuficiente de glucosa. En el caso de producirse convulsiones hipoglucémicas, será necesario no sólo recuperar los niveles normales de azúcar en sangre, sino también, recuperar el equilibrio metabólico mediante la administración de aminoácidos por vía intravenosa.

Se recomienda, por tanto, la administración de alimentos de elevado contenido en almidón separados por intervalos de 2 ½ a 3 ½ horas durante el día, según la tolerancia individual de cada paciente, que puede combinarse con la ingestión de almidón de maíz, y complementarse con la administración nocturna por sonda de preparados líquidos que contengan polímeros de glucosa. Está demostrado que este tratamiento logra mejorar la supervivencia y corregir los trastornos del crecimiento y el desarrollo. Tras el inicio del tratamiento, puede verse un brote de crecimiento de hasta un cm/mes durante el primer año.

La respuesta del paciente a este tratamiento alimenticio es variable, y aunque suelen mejorar significativamente la mayoría de los trastornos asociados a la GSD I, éstos no se corrigen por completo. Los niveles de lactato, ácido úrico y triglicéridos tienden a permanecer entre leve y moderadamente elevados en la mayoría de los pacientes.

- **Alimentación por vía oral.** El paciente debe ingerir pequeñas comidas de elevado contenido en almidón cada 2 ½ a 3 ½ horas, o con la frecuencia necesaria para mantener su nivel de glucemia por encima de 70 mg/dl. La primera comida del día debe producirse treinta minutos antes o inmediatamente después de que el paciente interrumpa la alimentación nocturna por sonda, debido al rápido desencadenamiento de hipoglucemia que puede ocurrir tras la detención de la alimentación intragástrica. Se administran entre cinco y seis comidas al día por vía oral, dependiendo de la duración de la pauta de alimentación por sonda y de las necesidades individuales de cada niño. La última comida debe producirse durante el período de dos o tres horas previo al inicio de la alimentación nocturna. La alimentación por vía oral aporta un 60-70% de las kilocalorías en forma de hidratos de carbono, 25-35% en forma de grasa y 10-15% en forma de proteínas. La fuente de hidratos de carbono debe ser fundamentalmente el almidón. Es preciso limitar o evitar el consumo de alimentos que contengan sacarosa, galactosa y fructosa (como las frutas, el azúcar de mesa y la leche y derivados) puesto que estos azúcares se convierten rápidamente en lactato y contribuyen poco o nada a una ingesta constante y adecuada de glucosa.

Debe subrayarse la importancia de una pauta frecuente de alimentación y de la ingestión de alimentos con elevado contenido en almidón. La incorporación de cierta cantidad de proteínas y grasas a cada comida contribuye a prolongar el periodo de absorción de la glucosa.

- **Alimentación nocturna por sonda.** La alimentación nocturna por sonda precisa de la administración de glucosa exógena a una velocidad que reduzca la necesidad hepática de producir glucosa, obviando así de forma eficaz la función fundamental de la G-6-Fosfatasa ausente. La mayoría de los lactantes y niños normales produce glucosa a una velocidad de 5 a 8 mg/kg de peso corporal/minuto. Para los afectados por la enfermedad de Von Gierke el ajuste de la velocidad de alimentación por sonda - para alcanzar un nivel igual o ligeramente superior a la velocidad normal de producción hepática de glucosa – resulta un factor fundamental en el control de los niveles sanguíneos de lactato.

La administración de glucosa a una velocidad de 8 a 9 mg/kg de peso corporal/minuto previene la hipoglucemia y reduce al mínimo la acidosis orgánica en la mayoría de los pacientes con GSD-I. Es preciso modificar la velocidad de

administración de forma individualizada, reevaluándola cada tres a seis meses. Toda velocidad de infusión superior a la indicada puede producir anorexia diurna, incapacidad de consumir cantidades adecuadas de hidratos de carbono durante el día e ingesta insuficiente de proteínas.

Resulta esencial aportar el preparado mediante infusión regular y constante, empleando una bomba de infusión con sistema de alarma que indique oclusión de la sonda o fallos de la bomba. La hipoglucemia que sigue a la interrupción de la alimentación por sonda es mucho más rápida que la que se produce después de una comida. En algunos casos de detención accidental de la infusión los pacientes han fallecido a consecuencia de una hipoglucemia rápida y grave.

**En el caso de que el niño se quite la sonda durante la noche, no serían efectivas las alarmas de la bomba de infusión, ya que no hay oclusión, y la mejor forma de evitar esto es utilizando un “empapador con alarma”. Se puede ver un modelo en <http://www.nitetrain-r.com>.**

La mayoría de los niños puede aprender a introducirse su propia sonda nasogástrica por la noche sin dificultad. Es preciso instruir a padres e hijos cuidadosamente sobre el uso y cuidado de la bomba. Si el uso de la sonda nasogástrica no es viable, debe considerarse la implantación de una sonda de gastrostomía. Sin embargo, con la preparación adecuada, es posible tratar a la mayoría de los pacientes mediante sonda nasogástrica u orogástrica. En los niños con GSD-Ib, debido a su neutropenia, la gastrostomía es muchas veces causa de problemas por las infecciones del estoma, por lo que, a diferencia de otras enfermedades, en este caso sería recomendable intentar la alternativa de la sonda nasogástrica siempre que sea posible.

- **Tratamiento con almidón de maíz.** En niños mayores, adolescentes y adultos, puede emplearse el almidón de maíz no cocido (Maizena<sup>®</sup>) como alternativa de tratamiento eficaz para pacientes con GSD-I. Se ha demostrado que la ingestión de 1,75-2,5 gr. de almidón de maíz por kilogramo de peso corporal cada seis horas, que aporta 5,3-7,6 mg de glucosa por kg de peso corporal y minuto, mantiene una glucemia relativamente constante, siempre que la glucemia inicial fuese normal. El tratamiento a largo plazo con almidón de maíz ha resultado tan eficaz como la alimentación nocturna mediante sonda nasogástrica en cuanto a conservación constante de los niveles de glucemia y restitución del crecimiento normal.

Inicialmente no se recomendaba el tratamiento con almidón de maíz para los lactantes o los niños pequeños, ya que se creía que niveles propios del adulto de amilasa pancreática - una de las dos enzimas necesarias para la hidrólisis del almidón -, no se alcanzan hasta los dos-cuatro años. Sin embargo, en la actualidad la maicena se introduce antes de la edad de dos años, e incluso se ha utilizado con éxito en niños de 8 meses.

La preparación adecuada del almidón de maíz resulta indispensable para un tratamiento adecuado. Es preciso preparar el almidón de maíz con agua a temperatura ambiente. Los efectos colaterales típicos (diarrea transitoria, distensión abdominal y meteorismo) son poco importantes y se resuelven de forma espontánea. Es importante introducir de forma paulatina el tratamiento con almidón de maíz, utilizando concentraciones crecientes a medida que avanza el tratamiento, con el

objeto de “madurar” el sistema enzimático del páncreas; aun así hay niños que no responden a la terapia del almidón de maíz.

Últimamente se está desarrollando un nuevo tipo de almidón modificado, cuyos primeros resultados en adolescentes afectados con glucogenosis tipo Ia y Ib son bastante alentadores, aumentando aun más el periodo de ayuno nocturno, en comparación con el almidón de maíz ya conocido, y presentando menos complicaciones intestinales tras su ingesta vía oral o por sonda gástrica. De todos modos, aun no está comercialmente disponible debido a que aun se encuentra en fase de pruebas

- **Tratamiento con Glycosade.** Inicialmente, en el año 2002 varios grupos de investigación (respectivamente liderados por los Dres. Karen Kumor, Ralph Waniska, David Weinstein, Phil Lee y Kaustuv Batycharria, estos dos últimos de Londres, Reino Unido) comenzaron a buscar un nuevo sustituto del almidón de maíz crudo, que permitiese espaciar más los tiempos de ingestión, especialmente durante el horario nocturno, con el propósito de alargar los periodos de descanso de los afectados por glucogenosis tipo I. Finalmente el grupo de los Dres. Lee y Batycharria identificaron el mejor candidato, denominado Glycosade y desarrollado por Vitaflo International Ltd. Entre el 2006 y 2007, el equipo del Dr. Weinstein realizó los primeros estudios sobre la eficacia del producto en 12 voluntarios, con glucogenosis tipos Ia y Ib, durante el periodo nocturno y se encontró una mejora estadísticamente significativa en el mantenimiento de la normoglucemia durante más tiempo, en comparación con el tradicional almidón de maíz [40]. Este nuevo sustituto del almidón de maíz, Glycosade, fue aprobado para su uso en Inglaterra, Australia, Francia y Alemania. En EE.UU. y en España todavía está pendiente de aprobación.

Entre el 2008 y el 2009, más de 30 pacientes con tipo Ia comenzaron a participar en nuevos estudios realizados por las universidades de Duke y Florida (EE.UU.) para optimizar la dosis de uso más adecuada para estos pacientes.

- **Los Triglicéridos de Cadena media (TCM):** Desde hace años se propuso utilizar suplementos de estos ácidos grasos con la idea de mejorar el control metabólico y el desarrollo de los pacientes, aunque los resultados no fueron concluyentes. En un artículo, publicado por el Dr. Das y colaboradores en el año 2010 [55], se relata una buena respuesta en 2 pacientes tratados con suplementos de TCM en cuanto a los niveles de Ácido Úrico, Triglicéridos y crecimiento.

- **El trasplante hepático.** El trasplante, hoy en día, sólo debe considerarse en aquellos pacientes que no respondan a un tratamiento dietético adecuado o que hayan desarrollado adenomas malignos. Corrige la enfermedad tanto en el tipo Ia como en el Ib; sin embargo, en este último no corrige la neutropenia [41-43].

Debe resaltarse, en cualquier caso, que, en el transcurso de las dos últimas décadas, se ha podido contrastar de manera fehaciente que, en el tratamiento de pacientes con glucogenosis tipo I, la infusión nasogástrica nocturna (o las tomas de maizena cruda) asociada a una ingesta de comidas frecuentes durante el día, contribuye a la prevención o regresión de los adenomas hepáticos.

- **Tratamiento y prevención de la enfermedad renal:** Últimamente se está dando una mayor importancia a las complicaciones a largo plazo de las Glucogenosis tipo I y entre ellas a la enfermedad renal, de la que se publican trabajos sobre su patogenia basada en el estrés oxidativo [59]. La primera manifestación de la enfermedad renal suele ser la microalbuminuria y su presencia obliga a la administración de Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) como por ejemplo Enalapril, comenzando con dosis bajas de 2,5 mgr/día.

#### Terapias Exclusivas del Tipo Ib

- **Neutropenia:** Uno de los aspectos diferenciales en el tipo Ib está en el tratamiento y prevención de las infecciones recidivantes. Las alteraciones de los neutrófilos son independientes del control metabólico, por eso es necesaria la adopción de otro tipo de medidas. Recientes estudios ponen de evidencia la relación entre la neutropenia y la disfunción de los neutrófilos y determinadas mutaciones genéticas y las vías específicas por las que el déficit enzimático afecta a estas células sanguíneas [56, 58]

En esta situación, la utilización de GM-CSF (factor recombinante humano estimulante de la colonia de granulocitos macrófagos) y G-CSF (factor estimulante de la colonia de granulocitos) proporciona, en general, buenos resultados. La dosis recomendada de GM-CSF es de 7 mg/kg de peso/día, y la de G-CSF de 3 mg/kg de peso/día, ambas por vía subcutánea [44]. También pueden utilizarse antibióticos de manera profiláctica, habitualmente Septrim®, aunque, en cualquier caso, el uso preventivo de los mismos puede ser cuestionable y está sujeto a debate.

- **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII):** El otro aspecto a destacar es la predisposición a la enfermedad inflamatoria intestinal debido a la neutropenia congénita. Los afectados por esta patología suelen sufrir de diarreas intermitentes, que suelen empeorar con la edad. La causa de esta diarrea todavía se desconoce, aunque se han postulado varias hipótesis: absorción de la glucosa intestinal alterada que daría lugar a diarreas osmóticas, adsorción del almidón de maíz que provocaría inflamación, y absorción intestinal alterada en general como el resultado del depósito de glucógeno en el intestino. El modelo de la EII en la Glucogenosis Ib es muy similar al de los pacientes con enfermedad de Crohn y en un artículo del Dr. Weinstein [57] pone de manifiesto la coincidencia en los hallazgos serológicos entre las dos enfermedades, presentando ambas un elevado porcentaje de positividad a anticuerpos anti flagelina bacteriana, por ello su tratamiento también es común. La incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en personas afectadas con glucogenosis tipo Ib es alta, como indicó un estudio retrospectivo en donde se encontró una incidencia del 75% [45]. El tratamiento indicado para reducir estos síntomas se basa en la administración de antiinflamatorios intestinales, así principios activos como la Mesalazina (Pentasa®), la Sulfasalazina (Salazopyrina®) u otros equivalentes se suelen administrar a las dosis habituales.

## **TERAPIAS EN FASE DE INVESTIGACIÓN**

En el campo de la enfermedad de Von Gierke, tanto la terapia de sustitución enzimática como la terapia génica se encuentran en estadios de investigación aún muy incipientes. Cabe esperar, sin embargo, que, a medio y largo plazo, estas

terapias den lugar a tratamientos más efectivos para la GSD-I, de igual forma que las mismas ya han alcanzado cierto desarrollo en el ámbito de otras enfermedades raras, o incluso para otros tipos de glucogenosis, como la glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe.

- **Terapia enzimática.** Consiste en reponer en el hígado la enzima que falta (G-6-Fosfatasa). El problema que se presenta, en este caso, es que resulta muy difícil hacer llegar una enzima producida en laboratorio al lugar adecuado de la célula, para que allí realice su función. Esto es así porque que el complejo enzimático de la Glucosa 6-Fosfatasa no está en el torrente circulatorio, ni libre en el citoplasma, sino que forma parte de la membrana del retículo endoplasmático, concretamente de la cara interna de dicha membrana. Esta dificultad añadida complica enormemente la viabilidad terapéutica de la sustitución enzimática en el tratamiento de la glucogenosis tipo I, ya que no bastaría con administrar la enzima a los afectados, sino que, además, habría que conseguir “instalarla” en su lugar adecuado. Hasta la fecha, no se han logrado resultados aceptables en este campo, situación que se ve enormemente dificultada por los escasos recursos económicos que se dedican a promover la investigación en una enfermedad catalogada como rara, y, por tanto, considerada poco rentable.

- **Terapia génica:** Consiste en preparar el gen en laboratorio y luego colocarlo en el lugar adecuado para que sintetice la enzima G-6-Fosfatasa. La dificultad, en este caso, estriba en conseguir que los genes utilizados se mantengan en un nivel terapéutico y por un tiempo prolongado y, por otra parte, en prevenir la respuesta del sistema inmunológico para que ésta no impida la transferencia de los genes.

De cualquier modo, se han obtenido resultados prometedores en ratones glucogénicos, a los que se les ha infundido un vector adeno-vírico portador del gen de la Glucosa 6-Fosfatasa. De esta forma, se ha conseguido en los ratones tratados un incremento en su actividad enzimática, con disminución de los depósitos de glucógenos en hígado y riñón, descenso de los niveles sanguíneos de triglicéridos, ácido úrico y colesterol, y elevación de la glucosa [46-50].

Últimamente también a perros genéticamente predispuestos a sufrir la enfermedad se les ha infundido un vector adeno-vírico (AAV) portador del gen de la Glucosa 6-Fosfatasa. En un primer estudio, se administró una primera variante del vector adenovírico, AAV2/8, a tres perros con la glucogenosis tipo Ia de edad superior a 11 meses. Los valores de los marcadores en orina, incluyendo el lactato y el 3-hidroxiacetato, se corrigieron inducidos por la expresión del gen de la glucosa-6-fosfatasa hepática. La acumulación de glucógeno en el hígado se redujo casi a valores normales en estos perros tratados [51]. En otro trabajo más reciente, se administró una nueva generación de adenovirus asociado (rAAV2/8), mejorada con respecto a la anteriormente mencionada, se le administró a otro perro afectado con la tipo Ia en su primer día de vida y a las dos semanas se observó una clara mejoría en los síntomas de la enfermedad. La mejora fue transitoria puesto que, dos meses después del tratamiento, el perro tratado con dicho adenovirus mejorado ya no podía mantener los niveles normales de glucosa en sangre después de una hora de ayuno. El mismo animal se dosificó a continuación, con otro vector terapéutico (rAAV2/1) infundido a través de la vena porta. Dos meses después de administrar la dosis del vector rAAV2/1, tanto los niveles de glucosa en sangre como de lactato fueron

normales tras 4 horas de ayuno. Con ayunos más prolongados, el perro sigue manteniendo las concentraciones de glucosa cercanos a la normalidad, aunque los niveles de lactato se mantuvieron elevados durante 9 horas. La suplementación de glucosa a través de la dieta se suspendió a partir del mes siguiente al de la administración del vector adenovírico rAAV2/1 y el perro continúa creciendo con mínimas alteraciones en los valores clínicos de referencia tras 23 meses (18 meses después del tratamiento con rAAV2/1) [52].

Esta terapia se presenta como una de las grandes esperanzas de cara a la futura curación de esta enfermedad, y buena parte de los trabajos de investigación recientes sobre la enfermedad de Von Gierke se han centrado en dicho campo.

- **Terapia celular:** Consiste en introducir en el hígado del individuo, afectado con la glucogenosis tipo I, células madre hepáticas de un individuo sano adulto, lo que conlleva menos riesgo que un trasplante hepático, y los primeros resultados observables demuestran una corrección en los niveles de glucosa sanguínea, con ausencias de hipoglucemia e incluso posibilidad de tener una dieta y vida normales [53]. Recientemente, en el Hospital La Fe de Valencia se ha iniciado un programa de Trasplante de Hepatocitos como una nueva opción terapéutica para el manejo de niños con determinadas enfermedades metabólicas como las glucogenosis. La técnica que emplean consiste en infundir hepatocitos aislados a partir de hígados no aptos para trasplante de órgano completo por la vena porta para que se implanten en el hígado receptor. En el Hospital la Fe se ha tratado una niña con glucogenosis Ia. La paciente es una niña de 6 años con un mal control metabólico. Tras reajuste dietético y el trasplante de hepatocitos la niña no ha presentado ninguna hipoglucemia sintomática, ha mejorado su acidosis, mantiene una adecuada curva ponderal estatural y ha iniciado escolarización mejorando de manera importante su calidad de vida. Esta niña no ha tenido ninguna complicación durante el procedimiento (ver artículo titulado "Aspectos hepáticos de las glucogenosis. tratamiento de las glucogenosis tipo I y tipo III" en este mismo libro).

Aunque se necesitan hacer más ensayos para comprobar la eficacia de esta terapia, no cabe duda que es una nueva posibilidad en el camino de búsqueda de una terapia curativa de la enfermedad.

## PARA MÁS INFORMACIÓN

Aquellos médicos interesados en obtener más información sobre la enfermedad y su tratamiento, pueden ponerse en contacto con el siguiente profesional, debido a su acreditada experiencia con pacientes afectados por la glucogenosis tipo I:

Dr. Leopoldo García Alonso  
Jefe de la Unidad de Gastro-Nutrición Pediátrica  
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo  
As Xubias, 84  
15006 La Coruña  
Teléfono: 981 17 80 00

## REFERENCIAS

- [1] Hers H et al (1989) "Glycogen storage diseases", en Scriver CR et al. eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6<sup>th</sup> ed. New York. McGraw-Hill; pp. 425-452.
- [2] Reis CV et al (1999) "Glicogenose tipo I", *Jornal de Pediatria*; **75** (4): 227-236
- [3] Von Gierke EO (1929) "Glykogenspeicherkrankheiten leber und Nieren", *Beitrage zur Pathologischen Anatomie und zur Allgemeinen Pathologie*; **82**: 497-513.
- [4] McKusick, VA ed. (2004) *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore. The Johns Hopkins University. Entry n° 232200.
- [5] Senior B y L Loridan (1968) "Functional differentiation of glycogenoses of the liver with respect to the use of glycerol", *New England Journal of Medicine*; **279**: 965-970.
- [6] Chen YT et al (1988) "Renal disease in type I glycogen storage disease", *New England Journal of Medicine*; **318**: 7-11.
- [7] Chen YT y JL Van Hove (1995) "Renal involvement in type I glycogen storage disease", *Advances in Nephrology from the Necker Hospital*; **24**: 357-365.
- [8] Kim SY et al (2007). "Neutrophilia and elevated serum cytokines are implicated in glycogen storage disease type Ia". *FEBS Letters*, **581**: 3833-3838.
- [9] Kim SY et al (2008). "Hepatic injury correlates with increased neutrophil infiltration of the liver in glycogen storage disease Type Ia". *Journal of Hepatology*, **48**: 479-485.
- [10] Guven AG et al (2006) "Severe lactic acidosis and nephrolithiasis in an infant--etiology?: type 1 glycogen storage disease (GSD)", *Pediatric Nephrology*; **21** (6): 761-765.
- [11] Badolato R et al (2004) "Congenital neutropenia: advances in diagnosis and treatment", *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*; **4** (6): 513-521.
- [12] Smit GP et al (1993) "The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia", *European Journal of Pediatrics*; **152**: S52-S55.
- [13] Moraru E et al (2007) "Glycogen storage disease type I--between chronic ambulatory follow-up and pediatric emergency", *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*; **16** (1): 47-51.
- [14] Hou JW et al (1996) "Glycogen storage disease type Ia (Von Gierke Disease) complicated by gouty arthritis and xanthomatosis", *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*; **150**: 219-20.
- [15] Franco LM et al (2005) "Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series", *Journal of Inherited Metabolic Disease*; **28** (2): 153-162.

- [16] Lin CC et al (2005) "Renal sonographic findings of type I glycogen storage disease in infancy and early childhood", *Pediatric Radiology*; **35** (8):786-791.
- [17] Hara T et al (2007) "Unsuccessful management for renal failure induced by glycogen storage disease type-I (Von Gierke disease) in peritoneal dialysis", *Nippon Naika Gakkai Zasshi*; **96** (4): 775-777.
- [18] Burchell A y ID Waddell (1990) "Diagnosis of a novel glycogen storage disease: type IaSP", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; **13**: 247-249.
- [19] Golbus M et al (1988) "The prenatal determination of glucose-6-phosphatase activity by fetal liver biopsy", *Prenatal Diagnosis*; **8**: 401-404.
- [20] Pan CJ et al (1998) "Ontogeny of the murine glucose-6-phosphatase system", *Archives of Biochemistry and Biophysics*; **358**: 7-24.
- [21] Lam CW et al (2000) « Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type Ib using denaturing high performance liquid chromatography", *Prenatal Diagnosis*; **20**: 765-768.
- [22] Lei KJ et al (1993) "Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a", *Science*; **262** (5133): 580-583.
- [23] Chou JY et al (2002) "Type I Glycogen Storage Diseases: Disorders of the Glucose-6-Phosphatase Complex", *Current Molecular Medicine*; **2**: 121-143.
- [24] Hidaka F et al (2005) "A novel mutation of the PHKA2 gene in a patient with X-linked liver glycogenosis type 1", *Pediatrics International*; **47** (6): 687-90.
- [25] Han SH et al (2005) "A novel mutation (A148V) in the glucose 6-phosphate translocase (SLC37A4) gene in a Korean patient with glycogen storage disease type 1b", *Journal of Korean Medical Science*; **20** (3): 499-501.
- [26] Melis D et al (2005) "Genotype/phenotype correlation in glycogen storage disease type 1b: a multicentre study and review of the literature", *European Journal of Pediatrics*; **164** (8): 501-508.
- [27] Lam CW et al (2006) "Resequencing the G6PT1 gene reveals a novel splicing mutation in a patient with glycogen storage disease type 1b", *Clinica Chimica Acta*; **374** (1-2): 147-148.
- [28] Greene HL et al (1976) "Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type 1 glycogen-storage disease", *New England Journal of Medicine*; **294**: 423-425.
- [29] Folk CC y HL Greene (1984) "Dietary management of type I glycogen storage disease", *Journal of the American Dietary Association*; **84**: 293-301.
- [30] Chen YT et al (1984) "Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease", *New England Journal of Medicine*; **310**: 171-175.

- [31] Stanley CA (1985) "Intragastric feeding in glycogen storage disease and other disorders of fasting", en: Walker WA y JB Watkins JB eds. *Nutrition in Pediatrics*. Boston. Little-Brown; pp: 781-791.
- [32] Haymond MW y WF Schwenk (1986) "Optimal rate of enteral glucose administration in children with glycogen storage disease type I", *New England Journal of Medicine*; **314**: 682-685.
- [33] Folk C y S Rarback (1988) "Dietary management of glycogen storage disease type I", *Top Clinical Nutrition* ; **3** (4):77-81.
- [34] Smit GP et al (1988) "Complex carbohydrates in the dietary management of patients with glycogenosis caused by glucose-6-phosphatase deficiency", *American Journal of Clinical Nutrition*; **48** (1): 95-97.
- [35] Wolfsdorf JI et al (1990) "Continuous glucose for treatment of patients with type I glycogen-storage disease: comparison of the effects of dextrose and uncooked cornstarch on biochemical values", *American Journal of Clinical Nutrition*; **52**:1043-1050.
- [36] Wolfsdorf JI et al (1990) "Glucose therapy for glycogenosis type I in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings", *Journal of Pediatrics*; **117**: 384-391.
- [37] Hayde M y K Widhalm (1990) "Effects of cornstarch treatment in very young children with type I glycogen storage disease", *European Journal of Pediatrics*; **149**: 630-633.
- [38] Johnson MP et al (1990) "Metabolic control of Von Gierke disease (glycogen storage disease type IA) in pregnancy: maintenance of euglycemia with cornstarch", *Obstetrics and Gynecology*; **75**: 507-510.
- [39] Wolfsdorf JI y F Crigler (1997) "Cornstarch regimens for nocturnal treatment of young adults with type I GSD", *American Journal of Clinical Nutrition*; **65**:1507-1511
- [40] Correia CE, et al. (2008) "Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib", *American Journal of Clinical Nutrition*; **88** (5): 1272- 1276.
- [41] Muraca M y AB Burlina (2005) "Liver and liver cell transplantation for glycogen storage disease type IA", *Acta Gastroenterologica Belgica*; **68** (4): 469-472.
- [42] Martin AP et al (2006) "Successful staged kidney and liver transplantation for glycogen storage disease type Ib: A case report", *Transplantation Proceedings*; **38** (10): 3615-3619.
- [43] Carreiro G et al (2007) "Orthotopic liver transplantation in glucose-6-phosphatase deficiency--Von Gierke disease--with multiple hepatic adenomas and

concomitant focal nodular hyperplasia”, *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*; **20** (4): 545-549.

[44] De Diego Fernández P et al (2001) “Tratamiento continuo con factores estimulantes de colonias (G-CSF) de la neutropenia asociada a la glucogenosis tipo Ib”, *Anales Españoles de Pediatría*; **55**: 282-284.

[45] Visser G et al (2000) “Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I”, *Journal of Pediatrics*; **137** (2):187-91.

[46] Chou JY et al (2002) “Adenovirus-mediated gene therapy in a mouse model of glycogen storage disease type Ia”, *European Journal of Pediatrics*; **161**: S56-S61.

[47] Koeberl DD et al (2006) “Early, sustained efficacy of adeno-associated virus vector-mediated gene therapy in glycogen storage disease type Ia”, *Gene Therapy*; **13** (17): 1281-1289. Erratum en: *Gene Therapy*; **13** (19): 1430 y *Gene Therapy*; **14** (3): 281.

[48] Ghosh A et al (2006) “Long-term correction of murine glycogen storage disease type Ia by recombinant adeno-associated virus-1-mediated gene transfer”, *Gene Therapy*; **13** (4): 321-329.

[49] Chou JY y BC Mansfield (2007) “Gene therapy for type I glycogen storage diseases”, *Current Gene Therapy*; **7** (2): 79-88.

[50] Koeberl DD et al (2007) “Efficacy of helper-dependent adenovirus vector-mediated gene therapy in murine glycogen storage disease type Ia”, *Molecular Therapy*; **15** (7):1253-1258.

[51] Koeberl DD et al. (2008) “AAV vector-mediated reversal of hypoglycemia in canine and murine glycogen storage disease type Ia”, *Molecular Therapy*; **16** (4): 665-672.

[52] Weinstein DA et al. (2010) “AAV-mediated correction of a canine model of glycogen storage disease type Ia”, *Hum Gene Ther*; (pendiente de impresión).

[53] Lee KW et al. (2007) “Hepatocyte transplantation for glycogen storage disease type Ib”, *Cell Transplantation*; **16**(6):629-637.

[54] Cassiman D et al. “An adult male patient with multiple adenomas and a hepatocellular carcinoma: mild glycogen storage disease type Ia”, *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):213-7.

[55] Das AM. et al. ”Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth”.*Ann Nutr Metab*. 2010;56(3):225-32.

[56] Hayee B et al.” G6PC3 mutations are associated with a major defect of glycosylation: a novel mechanism for neutrophil dysfunction” *Glycobiology*. 2011 Mar 8.

[57] Davis MK. et al. "Antibodies to CBir1 are associated with glycogen storage disease type Ib." *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jul;51(1):14-8.

[58] Jun HS, et al. "Lack of glucose recycling between endoplasmic reticulum and cytoplasm underlies cellular dysfunction in glucose-6-phosphatase-beta-deficient neutrophils in a congenital neutropenia syndrome." *Blood.* 2010 Oct 14;116(15):2783-92.

[59] Yiu WH et al. "Oxidative stress mediates nephropathy in type Ia glycogen storage disease. *Lab Invest.* 2010 Apr;90(4):620-9.

**Asociación Española de Enfermos de  
Glucogenosis (AEEG)**

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B  
30820 Alcantarilla  
Murcia (España)  
Telf. 677 60 20 39  
Fax 968 93 88 13  
[http:// www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)  
Correo-e: [amhernan@ual.es](mailto:amhernan@ual.es)  
Correo-e: [jlceide@wanadoo.es](mailto:jlceide@wanadoo.es)



La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis se encuentra integrada en:

- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)  
<http://www.enfermedades-raras.org>
- European Organization for Rare Diseases (EURORDIS)  
[http:// www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)



**GUÍA INFORMATIVA PARA  
LA GLUCOGENOSIS TIPO II  
(ENFERMEDAD DE POMPE)**

**6ª edición**

***Javier Fernández Salido***

**Febrero de 2011**

***Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)***

## GUÍAS INFORMATIVAS DE LA AEEG

- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo I. Enfermedad de von Gierke.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo II. Enfermedad de Pompe.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo III. Enfermedad de Cori –Forbes.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo V. Enfermedad de McArdle.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo IX. Deficiencia de Fosforilasa Kinasa.

Estas guías se suministran gratuitamente. Para conseguir copias adicionales puede contactarse con:

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)  
C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B  
30820 Alcantarilla  
Murcia (España)  
Telf. 675 62 96 85  
Página web: [www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)  
Correo-e: [amhernan@ual.es](mailto:amhernan@ual.es)  
Correo-e: [jfosalido@inia.es](mailto:jfosalido@inia.es)



La AEEG está constituida por pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como por personal sanitario con interés en el tratamiento de estas enfermedades.

La AEEG persigue los siguientes objetivos:

- Difundir información médica entre pacientes en un lenguaje comprensible.
- Facilitar el acceso de pacientes y del personal sanitario a fuentes de información y grupos de apoyo.
- Promover el contacto entre pacientes, médicos y las autoridades sanitarias.
- Difundir entre los enfermos y la comunidad médica los últimos avances científicos en el tratamiento de los distintos tipos de glucogenosis.
- Ayudar a la financiación de estudios y proyectos de investigación que promuevan un mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento.
- Organizar congresos y reuniones que faciliten el contacto entre el personal sanitario y los investigadores interesados en el tratamiento de las distintas glucogenosis.
- Publicar guías informativas para su difusión entre los pacientes y la comunidad médica.
- Promover el apoyo mutuo y el asociacionismo entre pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como la colaboración con otras asociaciones centradas en la lucha contra las enfermedades raras.

## INTRODUCCIÓN

La proliferación del uso médico de *Myozyme*, el primer tratamiento de sustitución enzimática disponible para la enfermedad de Pompe, ha creado grandes expectativas entre las personas afectadas por esta dolencia. A pesar de ello, en opinión de la AEEG, no hay suficiente información entre la comunidad médica española sobre los avances científicos que se están produciendo en la lucha contra esta terrible enfermedad, y existe, además, una preocupante falta de concienciación entre las autoridades sanitarias sobre la imperiosa necesidad de tratar a tiempo a las personas que nazcan con la enfermedad de Pompe, antes de que desarrollen síntomas de difícil reversibilidad y que puedan comprometer seriamente su nivel de autonomía personal e incluso su propia vida. Esta situación, característica de la mayor parte de las enfermedades minoritarias, resulta especialmente preocupante en el caso de la enfermedad de Pompe, pues por primera vez se puede generalizar el acceso a una terapia efectiva para una enfermedad que, hasta hace poco, era considerada mortal.

La AEEG considera prioritario que no se pierda ni una sola vida durante los próximos años, y que ningún paciente tenga que sufrir innecesariamente las secuelas de la enfermedad como consecuencia de una falta de información y de comunicación entre pacientes y personal sanitario, o bien como efecto del pobre nivel de concienciación que las autoridades sanitarias tienen, en la actualidad, sobre la gravedad del problema y sobre la necesidad de tomar decididamente medidas preventivas, tales como el diagnóstico neonatal, encaminadas a tratar la enfermedad antes de que sea demasiado tarde. Esta guía pretende llevar a cabo una labor de divulgación entre los enfermos y entre aquellos médicos españoles que ejerzan su actividad profesional dentro de especialidades que permitan el seguimiento de alguno de los múltiples síntomas de la enfermedad. En aquellos países en los que se ha puesto en práctica la terapia de sustitución enzimática mediante *Myozyme*, el espectro de especialistas que se han responsabilizado del tratamiento de los pacientes afectados es bastante amplio, incluyendo especialistas en cuidados intensivos, en cardiología, en errores innatos del metabolismo, en medicina interna, en neumología y en neurología, tanto en sus variantes pediátricas como adultas.

Esta guía realiza una descripción pormenorizada de los diferentes aspectos de la enfermedad, incluyendo el diagnóstico, la prognosis, la prevención, y el tratamiento, e incidiendo, de una manera especial, en los avances científicos que se están produciendo y que determinarán el tratamiento de la enfermedad de Pompe durante los próximos años. Nuestro ánimo no es otro que contribuir a que el tratamiento de esta patología en nuestro país se sitúe al mismo nivel que en los países de nuestro entorno, y a que se cree un caldo de cultivo favorable para la proliferación de estudios epidemiológicos, publicaciones médicas y participaciones en congresos que permitan impulsar, también desde España, la investigación científica en la lucha contra la enfermedad de Pompe.

## ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE POMPE?

La enfermedad de Pompe es una enfermedad metabólica hereditaria que consiste en una deficiencia congénita de la enzima alfa 1,4 glucosidasa, traduciéndose la misma en una acumulación creciente de glucógeno en el ámbito lisosomal, que afecta, principalmente, al tejido muscular [1] [2] [3] [4]. Hay unas 50 enfermedades genéticas producidas por deficiencias en las enzimas lisosomales y la enfermedad de Pompe es una de ellas.

## SINÓNIMOS

Glucogenosis Tipo II  
Deficiencia de Maltasa Ácida  
Deficiencia de Alfa Glucosidasa

*Entrada n° 232300 en McKusick's catalogue: Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [5].*

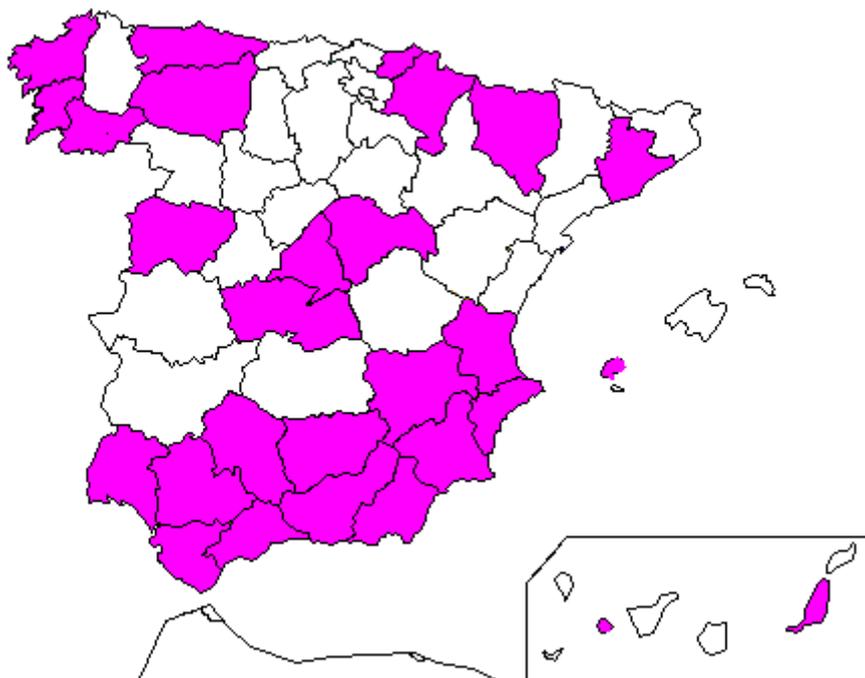
*Símbolo del gen: GAA (glucosidase-acid-alpha)*

La enfermedad de Pompe puede incluirse en cualquiera de las siguientes categorías:

- Glucogenosis.
- Enfermedades lisosomales.
- Miopatías.
- Enfermedades metabólicas.
- Enfermedades de depósito.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades raras o minoritarias.

## INCIDENCIA

Se estima que la incidencia de todos los subtipos clínicos es inferior a uno por cada 40.000 nacimientos [6]. La enfermedad de Pompe se da en todas las razas, y, al ser una enfermedad autosómica recesiva, afecta por igual a hombres y mujeres. Se calcula que, tan sólo en los países desarrollados, puede haber entre 5.000 y 10.000 enfermos vivos. Se han detectado casos en distintas especies animales, incluyendo peces, aves y mamíferos.



\* Distribución geográfica de la enfermedad de Pompe en España según datos de la AEEG.

De acuerdo con los datos de la AEEG, en España la enfermedad presenta su mayor incidencia en las comunidades autónomas de Andalucía, Madrid y Murcia.

## CAUSA DE LA ENFERMEDAD DE POMPE

La enfermedad de Pompe es un error innato del metabolismo que afecta al gen encargado de dar la orden de síntesis de la enzima alfa 1,4 glucosidasa en los lisosomas. Dicho gen (GAA) se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma diecisiete (17q). Dependiendo del tipo de mutación en el gen, existirá una deficiencia total o parcial de la actividad de la enzima lisosomal alfa 1,4 glucosidasa en todas las células del organismo, siendo, en principio, las mutaciones por cambio de sentido y algunas mutaciones de procesamiento intrónico las que suelen estar asociadas a una mejor prognosis. La deficiencia enzimática puede tener consecuencias sobre diferentes tejidos, aunque el efecto más notable se produce en las células musculares, pues en ellas se acumula gran cantidad de glucógeno residual que es absorbido por los lisosomas para su transformación en glucosa. El depósito creciente de glucógeno en los lisosomas interfiere con la función celular y causa daños en las células que pueden llegar a ser irreversibles si no se aplican a tiempo los tratamientos médicos disponibles en la actualidad.

Se han identificado unas 200 mutaciones del gen GAA [7] [8] [9], que pueden encontrarse en la siguiente base de datos: [http:// www.pompecenter.nl](http://www.pompecenter.nl).

## SUBTIPOS CLÍNICOS

Existen tres variedades de la enfermedad de Pompe: la **infantil**, la **juvenil** y la **adulta**, definidas cada una de ellas según la edad de aparición de los síntomas y la velocidad de progresión de la enfermedad, estando ambos parámetros determinados por el grado de actividad enzimática del paciente (inferior al 1% de los valores normales en la variedad infantil, entre el 1% y el 10% en la juvenil, y entre el 10% y el 20% en la adulta) [10].

## SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE POMPE

### VARIEDAD INFANTIL

Los pacientes con la variedad infantil presentan la sintomatología más severa. Aunque, generalmente, los afectados parecen sanos al nacer, los primeros síntomas graves suelen detectarse a partir del segundo mes de vida, en ocasiones incluso antes. La enfermedad progresa entonces muy rápidamente al depositarse el glucógeno, principalmente, en el músculo esquelético y en el corazón. En ausencia de tratamiento mediante sustitución enzimática es muy raro que estos niños superen el año de vida, estando la esperanza media de vida en torno a los ocho meses [11] [12] [13] [14]. El fallecimiento de los enfermos suele estar provocado por un fallo cardio-respiratorio, siendo muy frecuente la presencia de infecciones pulmonares que degeneran en neumonía.

Aunque cada paciente puede presentar peculiaridades propias, los síntomas más característicos de esta variedad son:

- **Miocardiopatía hipertrófica.** Desde el nacimiento. Normalmente sigue un patrón obstructivo progresivo que puede provocar el fallo cardíaco antes de los ocho meses de

vida [15]. Existe sin embargo una forma no clásica de la variedad infantil, caracterizada por una hipertrofia del corazón no obstructiva que puede degenerar en miocardiopatía dilatada [16] [17]. En esta última forma la esperanza de vida es mayor si se proporciona respiración asistida al paciente.

- **Sudoración profusa**, principalmente en manos y pies. Desde el nacimiento.
- **Macroglosia**. Desde el nacimiento. Aunque en el periodo neonatal es moderada, suele progresar, dándole a los afectados unas características faciales propias sólo de la enfermedad.
- Leve **cianosis**. Desde las primeras semanas de vida.
- **Hepatomegalia** moderada. Puede presentarse desde el primer mes de vida.
- **Dificultades para ingerir alimento**. Desde el primer mes de vida aparecen signos de agotamiento al alimentarse. Los niños afectados suelen presentar una curva de ganancia ponderal plana desde el segundo mes de vida. Finalmente se impone el uso de una gastrostomía como condición necesaria para prolongar la vida.
- **Hipotonía** severa y progresiva. Suele aparecer a partir del segundo mes de vida, como consecuencia de la degeneración del tejido muscular [18], aunque puede presentarse antes. Los afectados mueven brazos y piernas con dificultad. La inmovilidad de las piernas aparece primero, y estas permanecen en posición de libro abierto con una consistencia firme al tacto (pseudo-hipertrofia). Desde el segundo mes de vida no se alcanzan las habilidades motoras propias de la edad. En estadios posteriores de la enfermedad se observa que estos niños no tienen sostén cefálico y son incapaces de girar sobre sí mismos, de reptar, de sentarse sin ayuda, de gatear, de ponerse de pie y de caminar.
- **Dificultad respiratoria** aguda y progresiva. Desde el segundo mes de vida, como consecuencia de la acumulación de glucógeno en los músculos encargados de la respiración. Estudios recientes sugieren que las dificultades respiratorias en la enfermedad de Pompe también podrían tener un componente neurológico [19]. A medida que progresa la dificultad respiratoria, las infecciones respiratorias severas suelen ser frecuentes y pueden provocar el fallecimiento del paciente. Los afectados presentan además un llanto muy débil desde el segundo mes de vida. Tienen también una tos débil e ineficaz.
- **Fragilidad ósea**. Como consecuencia de la falta de movilidad los huesos tienden a debilitarse, no siendo infrecuente la osteoporosis y la aparición de fracturas [20] [21].

## **VARIEDADES JUVENIL Y ADULTA**

Los síntomas de las variedades tardías de la enfermedad son los propios de una miopatía y pueden aparecer desde los tres primeros años de vida hasta tan tarde como la séptima década de vida. Cuanto más precoz sea la aparición de los síntomas, mayor es el grado de afectación del paciente. En las formas tardías de la enfermedad los pacientes tienen una actividad enzimática residual que, normalmente, es suficiente para que no se produzca una afectación cardíaca. Sin embargo, el glucógeno sí se acumula en el músculo esquelético y, en los casos más severos, en el hígado. Aunque el depósito de

glucógeno no se almacena tan rápidamente como en la variedad infantil, la enfermedad es progresiva, con efectos devastadores sobre la calidad y la esperanza de vida de los afectados [22] [23] [24] [25].

En la variedad juvenil los primeros síntomas aparecen en la primera década de vida, frecuentemente después de cumplir los tres años. Un primer signo de la enfermedad en estos niños es la **dificultad para alcanzar a tiempo las habilidades motoras propias de la edad**. En las etapas iniciales de la enfermedad surgen problemas a la hora de realizar ciertos esfuerzos físicos, tales como subir escaleras, y más adelante los afectados terminan caminando con dificultad. A medida que progresa la enfermedad se ven principalmente afectados el tronco y los miembros inferiores, que tienen una consistencia firme al tacto. La **escoliosis**, la aparición de **contracturas** en las articulaciones y el acortamiento de los ligamentos son complicaciones frecuentemente asociadas al progreso de la patología. Más adelante, surgen problemas para ingerir alimentos y una severa **insuficiencia respiratoria** [26] que puede desembocar en la aparición de **neumonías recurrentes**. Es frecuente que los afectados se encuentren por debajo de su peso ideal, lo que acelera el proceso de degradación muscular. Este inconveniente se puede paliar mediante la implantación de una gastrostomía. Si no se aplica tratamiento alguno, en pocos años, los enfermos terminan en silla de ruedas y se hacen dependientes de la respiración asistida, primero de forma nocturna mediante la utilización de respiración asistida no invasiva (BiPAP o, preferentemente, respiradores volumétricos con mascarilla), y más adelante mediante una ventilación permanente, normalmente a través de traqueostomía. En ausencia de tratamiento mediante sustitución enzimática, la mayor parte de los pacientes fallecen durante la segunda década de vida.

La variedad adulta suele debutar entre la segunda y la séptima década de vida como una miopatía lentamente progresiva que puede degenerar en insuficiencia respiratoria. Entre las complicaciones frecuentes están la dificultad o imposibilidad para caminar, y la aparición de problemas de columna y de contracturas musculares. A medida que la enfermedad progresa, los afectados pueden acabar en silla de ruedas y precisar respiración asistida ocasional o permanente. Los primeros signos de insuficiencia respiratoria suelen ser la aparición de frecuentes dolores de cabeza durante la noche, dificultades para dormir, náuseas y disnea [27]. Los afectados son proclives a infecciones respiratorias agudas que pueden ser causa de fallecimiento. Otro posible factor de riesgo descrito en pacientes juveniles y adultos es la aparición de aneurismas cerebrales [28] [29] [30] [31].

## TRATAMIENTO

Hasta fechas muy recientes, la mayor parte de los enfermos de Pompe tan sólo recibían terapias paliativas que aliviaban los síntomas pero que no ayudaban a resolver el curso, frecuentemente mortal, de la enfermedad. En la actualidad, debido a la proliferación del uso de *Myozyme*, una proporción creciente de los afectados está accediendo a la Terapia de Sustitución Enzimática (TSE). La TSE ha supuesto un hito en la lucha contra la enfermedad de Pompe, pues, por primera vez, los afectados disponen de un tratamiento que puede influir significativamente sobre la evolución de su dolencia. Sin embargo, la TSE no es perfecta, ya que sus potenciales efectos benéficos pueden variar substancialmente de un enfermo a otro. Además, aunque la aplicación de la TSE puede impedir, o retrasar de una forma muy significativa, la progresión de la enfermedad, no

es menos cierto que, en líneas generales, la TSE tiene una capacidad limitada para reparar los daños ya causados por la acumulación de glucógeno, particularmente en lo que se refiere al músculo esquelético. Es por ello que resulta urgente seguir potenciando la investigación terapéutica en la enfermedad de Pompe, tanto en lo referente a la consecución de una TSE de segunda generación con mayor capacidad de reversibilidad de los daños en el músculo esquelético, como en lo concerniente al desarrollo de terapias alternativas que exploren otras opciones terapéuticas complementarias. Dentro de estas alternativas cabe destacar las investigaciones desarrolladas en el ámbito de las terapias génicas y, en menor medida, en el todavía incipiente campo de la regeneración del tejido muscular a partir de células madres. Aunque, hasta la fecha, estos enfoques se han centrado principalmente en modelos animales, parece claro que dichas líneas de investigación podrían constituir la base para el tratamiento de la enfermedad en humanos a medio plazo. De hecho, la Universidad de Florida tiene abierto actualmente un ensayo clínico centrado en la aplicación de terapia génica a pacientes con la variedad infantil de la enfermedad. Otras terapias que también tienen interés, y para las que se han desarrollado estudios relevantes durante los últimos años son las terapias de inhibición de síntesis de glucógeno y inhibición/potenciación de otros aspectos bioquímicos de la enfermedad, así como la administración de chaperonas moleculares.

## TERAPIAS PALIATIVAS

Las terapias paliativas que a continuación se describen están destinadas a atenuar, en la medida de lo posible, los síntomas de la patología. Si se administran apropiadamente, estas terapias paliativas tienen efectos benéficos, pues pueden mitigar, aunque no detienen, la progresión de la enfermedad. En cualquier caso, deben contemplarse como un complemento, y no como una alternativa, a la TSE, ya que la substitución enzimática es el único tratamiento que, hasta la fecha, puede alterar de manera significativa el curso natural de la enfermedad.

Entre las terapias paliativas merece la pena destacar las siguientes:

- Uso de **diuréticos y beta-bloqueantes** en los casos con afectación cardiaca. Puede prolongar la vida particularmente en los pacientes infantiles.
- Administración de **dietas hiperproteicas y pobres en hidratos de carbono**, pues existe evidencia de que pueden tener efectos benéficos, ya que podrían retardar la acumulación de glucógeno en los lisosomas y el consiguiente deterioro muscular [32] [33] [34] [35]. El uso de este tipo de dietas puede implicar que los pacientes tengan que recibir aportes vitamínicos suplementarios. Por otra parte, y aunque no existe consenso al respecto, algunos autores estiman que la ingestión de co-enzima Q10 (decorenone) podría servir para compensar las deficiencias en los complejos mitocondriales propias de las variedades más graves de la enfermedad [36]. La AEEG ha detectado que, en líneas generales, se proporcionan dietas apropiadas en buena parte de los centros hospitalarios españoles encargados del tratamiento de enfermos de Pompe, pero que todavía quedan centros que no le dan la suficiente importancia y atención a un aspecto tan fundamental como puede ser la nutrición en una enfermedad metabólica.
- Suministro del aminoácido **L-alanina**, pues, aunque tampoco existe consenso al respecto, existen trabajos que sugieren que puede influir sobre el catabolismo del tejido muscular, retrasando el deterioro del músculo [37] [38].

- Implantación de **gastrostomía**. Permite evitar pérdidas de peso en aquellos pacientes que tengan dificultades para ingerir alimentos, por lo que influye muy positivamente sobre el catabolismo del músculo.
- Suministro de **respiración asistida**. En el caso de los enfermos más afectados, el acceso a técnicas de ventilación no invasiva (BiPAP, o, preferentemente, respirador volumétrico con mascarilla) o el suministro de ventilación invasiva mediante traqueostomía pueden prolongar la vida, incluso durante años. Por tanto, después de informar sobre los inconvenientes que conlleva, debe plantearse como una opción para ganar tiempo frente a la progresión de la enfermedad. Un error que se comete con frecuencia en los hospitales es el suministro de oxígeno como única terapia respiratoria para este tipo de enfermos. En la variedad juvenil y adulta el suministro de oxígeno puede incluso empeorar el problema respiratorio, pues la falta de oxigenación en sangre es debida a la incapacidad de los músculos respiratorios para inhalar y exhalar aire apropiadamente, por lo que un aporte artificial de oxígeno puede inhibir aún más la tendencia natural a respirar, y resultar en un peligroso aumento de los niveles de carbónico en sangre. En la variedad infantil, al existir afectación cardíaca, una provisión artificial de oxígeno puede quizás tener un efecto benéfico a corto plazo sobre la oxigenación celular, pero no debe nunca considerarse como una opción a medio plazo, pues igualmente puede estimular el incremento de los niveles de CO<sub>2</sub> en sangre. Por tanto, en la variedad infantil también debe tenerse en cuenta el uso de respiración asistida, tanto no invasiva como invasiva, como forma de garantizar una buena ventilación sanguínea. Por otra parte, la utilización de una CPAP como método de ventilación no invasiva es un grave error en el caso de los enfermos de Pompe, pues, aunque es cierto que facilita la inhalación de aire, y en consecuencia la oxigenación sanguínea, sin embargo dificulta enormemente la exhalación de carbónico, por lo que puede provocar un peligroso incremento de los niveles de CO<sub>2</sub> en sangre que podría degenerar incluso en una parada cardiorrespiratoria.
- Realización de **ejercicios aeróbicos** con el objeto de minimizar la presencia de glucógeno residual pendiente de absorción por los lisosomas de las células musculares. En el caso de los pacientes infantiles o de los pacientes más afectados por las variedades tardías puede resultar imposible realizar este tipo de ejercicios, por lo que se hace imprescindible que reciban sesiones de **fisioterapia** con el objeto de estimular, en la medida de lo posible, la actividad muscular y motora. Sin embargo, la AEEG ha detectado que, para la mayor parte de los enfermos de Pompe, éste último es un aspecto que está muy descuidado, tanto por los centros hospitalarios como por las autoridades sanitarias españolas. Por otra parte, estudios recientes también han demostrado que una terapia de gimnasia pasiva o semi-pasiva, a través de vibraciones, podría resultar benéfica para los enfermos de Pompe [39].
- Administración de **bifosfanatos** para aquellos pacientes con osteoporosis y con especial disposición a sufrir fracturas óseas [40] [41].

En cualquier caso, el tratamiento paliativo más efectivo es la **prevención de infecciones respiratorias**. En cada enfermo de Pompe puede hablarse de un antes y un después tras la contracción de una infección respiratoria, pues dichas infecciones tardan mucho en resolverse y dejan secuelas, a menudo irreversibles, tanto en el ámbito respiratorio como en el muscular. En consecuencia, para aquellos enfermos que se encuentren hospitalizados es necesario extremar las medidas preventivas, manteniéndoles en unas

condiciones de máximo aislamiento, y evitando, particularmente, el contacto con otros enfermos y con personal sanitario si éstos o aquellos tienen síntomas de padecer alguna infección respiratoria. La experiencia que tiene la AEEG es que no existe, en líneas generales, un grado suficiente de concienciación en la mayor parte de los centros hospitalarios españoles sobre la gravedad de la incidencia que puede tener una infección respiratoria en los pacientes con grados avanzados de la enfermedad.

Otro problema enormemente grave, y que está costando un número excesivo de vidas en todo el mundo, es la pobre monitorización respiratoria de los pacientes afectados por la variedad infantil que están recibiendo la TSE de forma ambulatoria. Con frecuencia, a aquellos pacientes infantiles que respiran autónomamente se les envía a su casa sin ningún tipo de aparatos que permitan una monitorización respiratoria adecuada. Hay que tener en cuenta que, aunque muchos de estos enfermos conserven su autonomía respiratoria gracias al acceso a la TSE, en realidad siguen siendo pacientes de un enorme riesgo desde el punto de vista respiratorio. No es, en absoluto, infrecuente que dichos pacientes, a pesar de su aparente autonomía respiratoria, sufran crisis respiratorias agudas en sus domicilios, que pueden degenerar en una parada cardiorrespiratoria de fatales consecuencias, al tener ésta lugar lejos del ámbito hospitalario. Esto suele ser debido a una pobre oxigenación y a unos niveles de carbónico en sangre excesivamente elevados, que no siempre resultan evidentes a simple vista, pero que pueden acabar dando la cara de una manera abrupta y catastrófica. Es, por tanto, muy recomendable llevar a cabo una motorización de los parámetros respiratorios en el domicilio de forma periódica a lo largo del día, e incluso de forma permanente durante la noche. Para ello, es imprescindible que dichos pacientes sean enviados a sus domicilios, al menos, con un saturímetro para la medición periódica de los niveles de oxígeno en sangre, siendo también recomendable que se les proporcione un medidor portátil de los niveles de CO<sub>2</sub>.

## **TERAPIA DE SUBSTITUCIÓN ENZIMÁTICA**

La terapia de sustitución enzimática es la única que ofrece unas perspectivas sólidas para el tratamiento de la enfermedad de Pompe en un futuro inmediato. Esta terapia consiste en la administración endovenosa de una forma precursora de la enzima alfa 1,4 glucosidasa, capaz de penetrar en los lisosomas. Dicha variedad de la enzima se obtiene mediante técnicas de ingeniería genética, y se conoce como alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante. En la actualidad, está disponible bajo el nombre comercial de *Myozyme*.

Los primeros ensayos en seres humanos con la enzima alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante fueron llevados a cabo en 1998 en la Universidad Erasmus, de Rotterdam, bajo la dirección del Dr. Arnold Reuser y el auspicio de la compañía farmacéutica Pharming, que produjo la enzima a partir de la leche de conejos transgénicos. Poco después, la compañía farmacéutica Synpac empezó a realizar también sus propios ensayos clínicos en la Universidad de Duke en los Estados Unidos, pero con un producto desarrollado a partir de células CHO (*Chinese Hamster Ovary*). Sin embargo, desde 2000, la producción del medicamento y los derechos de comercialización de estas dos versiones iniciales de la enzima se encuentran exclusivamente en manos de la compañía farmacéutica norteamericana Genzyme, que ha optado por producir la enzima tan sólo a partir de células CHO, al igual que para otras enfermedades lisosomales. La versión de la enzima CHO que Genzyme comercializa actualmente bajo la marca *Myozyme* ha sido desarrollada a partir del

producto original de Synpac, pero con ciertas modificaciones que hacen más factible la producción a gran escala.

Han existido, además, otras versiones de la enzima alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante, producidas también a partir de células CHO, que surgieron como consecuencia de otros intentos para desarrollar una TSE para la enfermedad de Pompe. Una de estas versiones fue desarrollada por la extinta compañía farmacéutica Novazyme, y aunque sus derechos de producción fueron adquiridos posteriormente por Genzyme, en la práctica no demostró ser superior a la versión de la enzima que actualmente se comercializa como *Myozyme*, particularmente en lo que se refiere a la penetración de la enzima en el músculo esquelético. Otra versión de la enzima fue desarrollada por el New York University Medical Center, y, aunque obtuvo resultados prometedores en ensayos pre-clínicos [42], no dio nunca lugar a ensayos clínicos con seres humanos.

En el primer trimestre de 2006 la Comisión Europea y las autoridades sanitarias estadounidenses aprobaron el uso comercial de *Myozyme*, basándose en los ensayos clínicos que, desde 1998, se habían venido desarrollando para pacientes infantiles en Holanda, Estados Unidos, Alemania, Francia, Bélgica, Reino Unido, Israel y Taiwán. Con anterioridad a la aprobación del medicamento - por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de su equivalente norteamericana FDA -, y teniendo en cuenta el buen funcionamiento de éste, ya se habían establecido programas de uso compasivo bastante amplios en dichos países, así como en otros, entre los que pueden destacarse Canadá, Italia, Argentina y España.

La aprobación del medicamento ha permitido que, hasta la fecha, reciban tratamiento más de 2000 enfermos infantiles, juveniles y adultos en cerca de cincuenta países, y está basada en el hecho de que la enfermedad es única y en que todas las variedades responden a la misma explicación médica, con independencia de que la severidad de la enfermedad pueda diferir entre las distintas variedades. En los ensayos clínicos que dieron lugar a la aprobación del medicamento, los pacientes recibieron una infusión intravenosa bisemanal de *Myozyme* (o de sus versiones anteriores) de 20 mg/kg o de 40 mg/kg (dependiendo del grado de afectación), aunque para algunos pacientes se probaron dosis mayores, mediante administraciones más frecuentes, equivalentes a 80 mg/kg y a 100 mg/kg bisemanales. La edad media de inclusión en los ensayos clínicos fue aproximadamente de cuatro meses de vida, ya que la severidad de los síntomas de los pacientes infantiles los convertía en los mejores candidatos para demostrar en pocos meses la eficacia del tratamiento con *Myozyme*. No obstante, con posterioridad se ha desarrollado también ensayos clínicos centrados en pacientes juveniles y adultos, cuyos resultados han confirmado la utilidad del tratamiento en las formas más tardías de la enfermedad e igualmente han servido para una redacción más precisa del prospecto del medicamento [43] [44] [45]. Más de treinta pacientes españoles, afectados por alguna de las tres variedades de la enfermedad, están recibiendo tratamiento con *Myozyme*.

Actualmente, el medicamento se produce en instalaciones de Genzyme en diferentes partes del mundo, llevándose a cabo la producción en tres biorreactores distintos, dos ubicados en los Estados Unidos y un tercero en Bélgica. El primero, de 160 litros de capacidad, se ha centrado exclusivamente en el mercado estadounidense, mientras que los otros dos, de 2000 litros y de 4000 litros de capacidad, son de uso mundial, siendo el biorreactor de mayor capacidad el que está ubicado en Bélgica. En 2010 la FDA aprobó

la utilización de los biorreactores de producción a gran escala para abastecer comercialmente al mercado estadounidense, cuando, con anterioridad, en los Estados Unidos el fármaco producido en dichos biorreactores estaba limitado exclusivamente a programas de acceso no comercial, ya que, a diferencia de la EMEA, la FDA consideró que el aumento en la escala de producción implicaba cambios significativos en la estructura molecular del producto. Este visto bueno a la comercialización en Estados Unidos de la producción a gran escala ha llevado asociado el cambio de nombre del medicamento *Myozyme* en dicho país, donde ahora se comercializa, bajo el nombre de *Lumyzime*, el fármaco producido en los biorreactores de 2000 y 4000 litros. El prospecto de *Lumyzime* recomienda el producto para pacientes mayores de ocho años de edad afectados por las formas tardías de la enfermedad, ya que los ensayos clínicos que dieron lugar a la aprobación de *Lumyzime*, se centraron sólo en pacientes juveniles y adultos. En Europa, los pacientes infantiles y los afectados por las variedades tardías reciben exactamente el mismo medicamento, sólo que en vez de denominarse *Lumyzime*, se comercializa bajo el nombre de *Myozyme*. Debido a la creciente demanda en el ámbito mundial, está prevista la puesta en marcha de un biorreactor adicional de 8000 litros de capacidad en la planta de producción de Bélgica.

La administración del producto suele tener lugar, al menos durante la primera fase de la infusión, de una forma relativamente lenta para prevenir reacciones alérgicas. Debe resaltarse también que, tanto la preparación de *Myozyme* para el consumo como su administración endovenosa, tienen que llevarse a cabo, en conjunto, contemplando escrupulosamente las horas de vida máxima que tiene la enzima antes de su degradación. Algunos investigadores estiman que una infusión rápida del medicamento, si es tolerada por el paciente, puede facilitar su mejor absorción por el tejido muscular, aunque no existe consenso al respecto. Para algunos enfermos, principalmente para aquellos afectados por la variedad infantil, puede ser necesario el uso de un porta catéter para facilitar la administración de la enzima, aunque también hay que tener en cuenta que dichos dispositivos son propensos a la aparición de infecciones que pueden poner en serio peligro la vida del paciente, por lo que su utilización debe ser contemplada con prudencia.

Los resultados que, hasta la fecha, se han obtenido como consecuencia del tratamiento de la enfermedad mediante TSE con alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante, pueden resumirse de la siguiente forma [46] [47] [48] [49] [50] [51] [52] [53] [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68] [69] [70]:

- Ha tenido lugar un **aumento muy notable en las expectativas de vida** de los pacientes tratados. Algunos de los pacientes infantiles tratados han alcanzado la edad de doce años, no estando documentado ningún caso de la variedad infantil de la enfermedad en el que se haya alcanzado dicha edad en ausencia de tratamiento, ya que sin acceso a la TSE la esperanza media de vida no llega a superar el año.
- Se ha producido una **mejora generalizada de la afectación cardiaca** en la práctica totalidad de los pacientes infantiles tratados, traducida tanto en una mejora de la función cardiaca como en una disminución del tamaño del corazón hasta alcanzar niveles normales [71] [72] [73]. En cualquier caso, aunque tanto la funcionalidad como el tamaño cardiacos tienden a normalizarse de una forma espectacular, no es infrecuente que, en algunos pacientes, persistan ciertas alteraciones cardiacas, en particular

taquicardias supraventriculares asociadas al síndrome de Wolf- Parkinson – White [74] [75].

- Igualmente, se ha producido una **mejora generalizada de la afectación hepática** en la práctica totalidad de los pacientes tratados, para todas las variedades de la enfermedad.
- En buena parte de los pacientes que han accedido a la TSE de forma precoz, **se ha logrado detener de forma notable la acumulación de glucógeno en el diafragma y en el músculo esquelético**. Resulta especialmente significativo que existan pacientes infantiles que sean capaces de respirar autónomamente y que hayan alcanzado niveles de actividad motora que pueden considerarse bastante aceptables para su edad.

No obstante, es cierto que no todos los pacientes han respondido igual ante la TSE, pues algunos no han sobrevivido a la enfermedad y, entre los que lo han hecho, parte de los pacientes han alcanzado tan sólo cotas muy modestas en lo que se refiere al desarrollo o mantenimiento de sus funciones motoras y a la mejora de su capacidad respiratoria. Esto es debido a que, en algunos casos, la enzima puede presentar limitaciones para penetrar adecuadamente y realizar su función en el músculo esquelético, por lo que las nuevas versiones que puedan surgir en el futuro de la enzima alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante tendrán que basarse necesariamente en el estudio de los obstáculos con los que puede encontrarse la enzima actual para lograr una penetración más eficiente y generalizada en los tejidos musculares [76] [77] [78], particularmente si se tiene en cuenta las graves disfunciones que la acumulación masiva de glucógeno puede provocar, no sólo en los lisosomas, sino también en el proceso autofágico intracelular [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] [89]. En cualquier caso, el hecho de que se haya logrado que pacientes con la variedad infantil de la enfermedad hayan llegado a cumplir los doce años de vida, respirando autónomamente, siendo capaces de ingerir alimentos, y pudiendo caminar de manera independiente supone un logro sin precedentes en la lucha contra esta enfermedad.

Tras el análisis de los datos presentados por los distintos estudios que se han llevado a cabo hasta la fecha, puede concluirse que los factores que se han identificado como posibles determinantes de una evolución favorable de los pacientes sometidos a la TSE son los siguientes:

- **Edad de intervención.** Cuanto más precozmente se inicie el tratamiento mayores son las posibilidades de que mejore la funcionalidad del músculo esquelético y de que se alcancen una capacidad motora cercana a la normalidad. Por tanto, un diagnóstico temprano de la enfermedad es esencial para maximizar las posibilidades terapéuticas de la TSE [90] [91], sobre todo si se tiene en cuenta que una vez que los enfermos se hacen dependientes de la respiración asistida, es muy difícil abandonar dicha dependencia. Una intervención tardía lleva inevitablemente aparejada una mayor degradación del músculo esquelético como consecuencia de la creciente acumulación de glucógeno en los lisosomas y de los efectos asociados a dicho proceso, como la ruptura fibrilar, la degeneración y muerte muscular, la aceleración del proceso autofágico, o la mayor acumulación de calcio en las vacuolas musculares [92].
- **Status de CRIM (+).** Se considera que la ausencia de evolución positiva en algunos de los pacientes infantiles que han sido tratado precozmente pudiera estar explicada, al

menos parcialmente, por el hecho de que éstos fueran CRIM (-) (*Cross Reacting Immunologic Material-Negative*) [93] [94]. Es decir, se trata de pacientes incapaces de producir cantidad significativa alguna de la enzima y que, por tanto, pueden reaccionar con una notable respuesta inmunológica ante la administración del medicamento, provocando su degradación e impidiendo que éste cumpla totalmente con su función. Por el contrario, los pacientes infantiles que han presentado una evolución positiva suelen ser CRIM (+), es decir, se trata de pacientes que, aunque presentan una actividad enzimática mínima, sí son capaces de producir cierta cantidad de enzima, a pesar de lo cual las mutaciones genéticas que sufren impiden que esta enzima esté plenamente activa. Se estima que, aproximadamente, la mitad de los enfermos infantiles pueden ser CRIM (+), mientras que todos los enfermos juveniles y adultos lo son. Aunque todos los pacientes desarrollan anticuerpos ante la administración de la enzima, los niveles de anticuerpos serían, en principio, menores en los pacientes CRIM (+).

Es importante, por tanto, que se lleve a cabo una medición periódica de los niveles de anticuerpos, de cara a la administración del medicamento, con el ánimo de clarificar la influencia de este parámetro sobre el tratamiento. De todas formas, no existe unanimidad sobre los posibles efectos del sistema inmunológico en la degradación de la alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante, pues mientras algunos autores consideran que la severidad de la respuesta inmunológica es un factor importante para explicar la diferente evolución de pacientes que han sido tratados precozmente, otros estiman que no existe ninguna evidencia significativa que permita identificar a los niveles de antígenos como causa de una falta de respuesta ante la administración del medicamento, por lo que la variabilidad en la evolución de los pacientes podría ser debida a factores aún por determinar, seguramente de origen genético, como por ejemplo la presencia o no en los enfermos de polimorfismos que tiendan a potenciar o deprimir la actividad de otras enzimas del metabolismo celular, como se ha comprobado recientemente para la enzima convertidora de angiotensina [95] [96]. En cualquier caso, es posible la desensitización de los pacientes que presenten reacciones alérgicas a la medicación [97] [98]. Por otra parte, algunos investigadores están centrando sus esfuerzos en la búsqueda de métodos para la reducción, e incluso inhibición, de la respuesta inmunológica ante la administración de la enzima [99] [100] [101] [102].

- **Abundancia de enlaces M6P.** La absorción de la enzima por los lisosomas se lleva a cabo a través del enlace químico que proporciona el monosacárido manosa-6-fosfato (M6P). Algunas investigaciones indican que la reversibilidad de la afectación del músculo cardíaco, en la práctica totalidad de los pacientes tratados, pudiera explicarse porque las células de dicho músculo tienen membranas mucho más ricas en receptores del enlace M6P que las células del músculo esquelético. De igual manera, dentro del músculo esquelético, las fibras musculares Tipo I parecen más proclives a la abundancia en receptores del enlace M6P que las fibras musculares Tipo II. Las investigaciones que actualmente se llevan a cabo con vistas a la obtención de una segunda generación de la enzima alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante con mayor capacidad de penetración en el músculo esquelético, se centran precisamente en la consecución de una enzima mejorada con mayor afinidad para los enlaces M6P [103] [104] [105]. Mientras tanto, otras investigaciones sugieren, también, que la combinación de la versión actual de la enzima con ciertos medicamentos, como la hialuronidasa, o bien con ciertos compuestos químicos que actúen como activadores enzimáticos podrían servir para potenciar la actividad de la alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante y/o para mejorar su absorción en el músculo esquelético [106] [107].

Por último, debe resaltarse que es, igualmente, posible la consecución del transporte enzimático a los lisosomas a través de receptores distintos a la M6P; en este sentido, la compañía farmacéutica norteamericana ZyStor, desarrolló durante los últimos años una versión de la enzima alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante en la que el enlace químico con los lisosomas no se lleva a cabo a través del monosacárido M6P, sino a través de un péptido. En 2010 ZyStor fue adquirida por la compañía farmacéutica BioMarin, la cual está actualmente llevando a cabo un ensayo clínico, con autorización de la FDA, para probar la eficacia del fármaco original de ZyStor, que ha adoptado la denominación *BMN 701* de cara al ensayo.

- **Magnitud de la dosis.** Diversos estudios sugieren una posible correlación positiva entre la cantidad de medicamento suministrado por kilogramo y la eliminación de glucógeno en el músculo [108] [109] [110] [111] [112]. Además, se estima que no necesariamente tiene por qué existir una dosis universal, y que distintos pacientes pueden necesitar diferentes dosis por kilogramo del medicamento, dependiendo, entre otros factores, del grado de afectación en el momento de empezar el tratamiento.

En lo referente a los posibles efectos adversos del medicamento, en general éste ha sido bien tolerado por la mayoría de los pacientes que lo han recibido, aunque en algunos casos ha provocado reacciones alérgicas, principalmente de tipo cutáneo, que pueden complicarse hasta generar espasmo bronquial. Estas reacciones alérgicas son independientes de la cantidad de medicamento suministrada, y está demostrado que son menos frecuentes en los pacientes CRIM (+), y que son más proclives a aparecer si la velocidad de infusión es rápida. En cualquier caso, y como ya se ha hecho notar, las reacciones alérgicas pueden generalmente controlarse con medicación de apoyo. Una cuestión que no está clara es si, a largo plazo, la administración de dosis agresivas del medicamento pudiera tener efectos secundarios sobre algún órgano concreto. Está documentado un caso de síndrome nefrótico reversible bajo una administración del medicamento en una dosis equivalente a 100 mg/kg bismanuales [113]. Por otro lado, algunos pacientes infantiles han recibido durante años dosis equivalentes a 80 mg/kg bismanuales con buena tolerancia por su parte.

Se ha comprobado, igualmente, que la barrera sanguínea cerebral dificulta que el medicamento penetre en el sistema nervioso central (SNS), estando documentado que, para algunos pacientes afectados por la variedad infantil, puede producirse acumulación de glucógeno en el cerebro y en la médula espinal como consecuencia de la enfermedad. Sin embargo, se desconocen las derivaciones que podría tener este depósito de glucógeno a medio y a largo plazo, aunque aparentemente no afecta a la capacidad intelectual de los pacientes infantiles. Hasta la fecha, se han detectado contados casos de fallecimientos por hipertermia maligna que se han intentado relacionar con las posibles consecuencias neurológicas de la variedad infantil de la enfermedad [114], aunque no existen pruebas concluyentes. La realidad es que los pacientes tratados con la TSE que ya han cumplido los doce años de vida han tenido un desarrollo mental que podría considerarse relativamente normal y no parecen presentar secuelas neurológicas [115] [116]. Existe incertidumbre, sin embargo, sobre si síntomas de una afectación neurológica pudieran aparecer más a largo plazo. Además, se ha comprobado que algunos pacientes infantiles también presentan ciertas pérdidas auditivas que, quizás, pudieran ser una consecuencia de la acumulación de glucógeno en el SNS, o incluso directamente en la cóclea, hipótesis ésta última que parece refrendada por algunas

investigaciones [117] [118]. También se ha demostrado que la administración de dosis altas influye significativamente sobre una mejor evolución de ciertos efectos colaterales de la enfermedad de Pompe, como podría ser la ptosis [119].

## **TERAPIAS GÉNICAS**

Buena parte de la investigación reciente sobre la enfermedad de Pompe se ha centrado en el desarrollo de terapias génicas que pudieran proporcionar una corrección duradera del defecto genético que causa la deficiencia enzimática. La mayor parte de los estudios se ha basado en la utilización de virus adeno-asociados capaces de infectar las células y permitir la introducción del gen que da la orden para la síntesis de la enzima alfa 1, 4 glucosidasa.

Siguiendo este enfoque, se han logrado muy buenos resultados en ensayos pre-clínicos con modelos animales en los que, mediante infusión endovenosa, se logra una notable absorción del gen en el hígado con el objeto de hacerle fabricar la enzima para que ésta sea distribuida por el resto del organismo [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126] [127] [128] [129] [130] [131] [132] [133], e incluso de prevenir una respuesta inmunitaria a la misma [134], o bien en los que se ha logrado infectar directamente a ciertos músculos del organismo que, una vez alcanzados por el vector vírico, son capaces de generar la enzima [135] [136] [137] [138] [139] [140] [141] [142] [143] [144] [145]. Este último enfoque presenta las ventajas de reducir la respuesta inmunológica a la enzima y de superar los problemas para la penetración de la misma en el músculo esquelético. En la mayor parte de estos ensayos se ha logrado una corrección duradera del defecto genético y un aumento notable de la actividad de la enzima alfa 1, 4 glucosidasa, con el consiguiente descenso del depósito de glucógeno en el músculo. En el pasado, también se llevaron a cabo ensayos con modelos animales en los que se logró insertar el gen directamente en las células musculares mediante métodos de inducción génica no víricos, tales como la utilización de un cañón de partículas [146] o el uso de vectores de oligonucleótidos [147], aunque dichos enfoques no han tenido continuidad en tiempos recientes.

De todas maneras, aunque los resultados son esperanzadores, la mayor parte de los intentos recientes de desarrollo de una terapia génica para la enfermedad de Pompe se han llevado a cabo exclusivamente con modelos animales. Hasta tiempos recientes la única iniciativa probada directamente en seres humanos tuvo lugar, sin éxito, en 1996, bajo la dirección del Dr. Martiniuk del New York University Medical Center. Aun así, en 2010 se ha producido un importante avance para este tipo de terapias, al autorizar la FDA al equipo del Dr. Barry Byrne, en la Universidad de Florida, la puesta en marcha de un ensayo clínico cuyo objetivo es reducir o eliminar, mediante técnicas de terapia génica, la dependencia de la respiración asistida de pacientes infantiles gravemente afectados por la enfermedad. Este ensayo clínico se encuentra actualmente en fase de reclutamiento de pacientes, y se centra exclusivamente en niños con un alto grado de dependencia respiratoria. El ensayo se ha diseñado teniendo en cuenta el potencial y los buenos resultados de investigaciones preclínicas que se han centrado en la introducción del gen GAA directamente en los músculos del diafragma mediante un vector vírico [148] [149].

Debe resaltarse, sin embargo, que las terapias génicas todavía presentan problemas, como la reacción del sistema inmunológico frente a la infección con vectores víricos, la toxicidad de dichos vectores, el control de los efectos secundarios que podrían tener este

tipo de terapias, o la consecución de una persistencia duradera de los genes introducidos en el organismo. Aun así, los avances en este campo están siendo espectaculares, y existe una alta probabilidad de que, en los próximos años, el tratamiento de la enfermedad de Pompe tenga lugar a través de este tipo de terapias en combinación con la TSE.

## **REGENERACIÓN DE TEJIDOS**

En estadios avanzados de la enfermedad la TSE y las terapias génicas pueden tener sus limitaciones. La reversibilidad de la afectación en el músculo esquelético mediante el uso de la TSE puede verse limitada por el hecho de que el glucógeno acumulado llegue a alterar la estructura bioquímica de los lisosomas y el proceso autofágico intracelular, y, en consecuencia, impida que la terapia substitutiva ejerza su función metabólica de forma eficiente. De igual modo, en el caso de pacientes muy afectados por la enfermedad, una excesiva acumulación de glucógeno puede producir una ruptura de los lisosomas y la consiguiente muerte celular. Por tanto, parte de los daños causados por la enfermedad podrían ser irreversibles a pesar de la aplicación de la TSE o de potenciales terapias génicas. Este problema afectaría, principalmente, a los pacientes que accedan a este tipo de tratamientos de una forma tardía.

Aunque todavía no hay demasiados resultados tangibles al respecto, la mayor esperanza para dichos pacientes podría estar en la combinación de la terapia génica con terapias de regeneración muscular mediante el uso de células madres adultas extraídas a partir de la médula ósea. De hecho, las terapias de regeneración muscular para la reparación de los daños producidos por las miopatías se están investigando desde hace ya varios años. Aunque la mayor parte de estos estudios todavía se llevan a cabo *in vitro*, con contadas, aunque crecientes, aplicaciones en modelos animales, lo cierto es que, en los últimos años, se han producido avances muy significativos del conocimiento en dicho campo [150] [151] [152] [153] [154] [155] [156] [157] [158]. En este aspecto, uno de los resultados más esperanzadores que se han obtenido hasta el momento lo proporciona un modelo canino desarrollado en el ámbito de la enfermedad de Duchenne [159]. Recientemente también se han desarrollado esfuerzos investigadores en el campo de las células madre, centrados específicamente en la enfermedad de Pompe, incluyendo modelos experimentales murinos que han proporcionado excelentes resultados mediante la combinación de técnicas de terapia génica y de implantación de células madre hematopoyéticas, lo cual podría sentar las bases para una verdadera corrección de los efectos de la enfermedad [160] [161] [162] [163].

Los mencionados adelantos en el campo de la regeneración muscular a partir de células madre, así como aquellos que se refieren a una mejor comprensión de los inductores de la regeneración muscular (como, por ejemplo, la tricostatina A) [164], e incluso los potenciales avances relacionados con la producción artificial de músculo, podrían ofrecer, en un futuro quizás no demasiado lejano, perspectivas más poderosas de curación para los pacientes afectados por la enfermedad de Pompe.

## **TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA**

Durante los años noventa se llevaron a cabo, sin éxito, intentos de tratamiento de la enfermedad de Pompe mediante trasplantes de médula ósea. En el caso de la enfermedad de Pompe, este campo de investigación lleva cierto tiempo abandonado, aunque se han producido avances significativos en el tratamiento mediante esta técnica

para otras enfermedades lisosomales, como podrían ser la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick y la Mucopolisacaridosis.

## **TERAPIA DE INHIBICIÓN DE SUBSTRATO**

La terapia de inhibición de sustrato consiste en minimizar la biosíntesis de la sustancia causante de la enfermedad para evitar que grandes cantidades de dicho sustrato sean absorbidas por los lisosomas, con el consiguiente depósito del mismo como consecuencia de la deficiencia enzimática. Dicha terapia no proporciona una reversibilidad de los síntomas de las enfermedades lisosomales, pero puede retardar o impedir la acumulación de sustrato en los lisosomas en proporciones tóxicas. Para algunas enfermedades lisosomales, como la enfermedad de Gaucher, ya se han desarrollado fármacos que previenen con éxito la acumulación de sustrato en los lisosomas. Dichos medicamentos tienen la ventaja potencial de impedir también la acumulación del sustrato en el SNS. Además la administración de estos fármacos es mucho más sencilla que en caso de la TSE, pues tiene lugar por vía oral.

Para la enfermedad de Pompe no se ha desarrollado todavía ningún fármaco que inhiba la síntesis del glucógeno antes de que éste sea absorbido por los lisosomas. Sin embargo, en teoría, esta opción podría ser también factible para la enfermedad de Pompe y no puede descartarse que se lleve a cabo durante los próximos años. En cualquier caso, sí se han llevado a cabo, recientemente, investigaciones en el campo de la enfermedad de Pompe que han logrado la supresión de la síntesis de glucógeno en modelos murinos mediante inhibidores metabólicos y técnicas de terapia génica [165] [166].

## **ADMINISTRACIÓN DE CHAPERONAS MOLECULARES**

Una de las últimas novedades en la investigación en el ámbito de la enfermedad de Pompe es la utilización de chaperonas moleculares en un intento de paliar el defecto genético causante de la acumulación de glucógeno en los lisosomas [167] [168] [169] [170]. Estas chaperonas estarían formadas por grupos moleculares cuya función consistiría en ayudar al plegamiento adecuado de la alfa 1,4 glucosidasa dentro del proceso de síntesis proteica. En principio, las chaperonas moleculares no formarían parte de la estructura primaria de la proteína alfa 1,4 glucosidasa, sino que sólo se unirían a ella para ayudar en su plegamiento, ensamblaje y transporte celular a los lisosomas, donde se alcanzarían, entonces, niveles de actividad biológica de la enzima propios de las personas sanas. En la actualidad, la compañía farmacéutica Amicus Therapeutics está intentando desarrollar un fármaco que permitiría la administración oral de chaperonas moleculares a pacientes con la enfermedad de Pompe.

Aun así, hay que tener en cuenta que esta terapia tan sólo serviría para subsanar deficiencias enzimáticas provocadas por mutaciones que conlleven cambios puntuales en la conformación tridimensional de la alfa 1,4 glucosidasa. Por tanto, en principio, su aplicación tan sólo podría resultar eficiente para pacientes que sufrieran mutaciones que alteren de forma puntual el plegamiento de la alfa 1,4 glucosidasa. En este caso, los mejores candidatos serían los enfermos que sufrieran mutaciones puntuales por cambio de sentido que provocaran la sustitución de un aminoácido por otro en el proceso de síntesis proteica. Es menos probable que resulte eficaz en otros tipos de mutaciones (mutaciones sin sentido, deleciones, inserciones, translocaciones, inversiones, y mutaciones de procesamiento intrónico). Aunque, en teoría, algunas mutaciones enmarcadas en estas últimas categorías también podrían resultar en defectos en el

plegamiento de la proteína, lo más normal es que los pacientes afectados por las mismas produzcan proteínas incompletas o aberrantes en lugar de a una enzima con su estructura tridimensional puntualmente defectuosa.

Se estima que, en España, algo menos del 60% de los enfermos españoles son portadores de alguna mutación por cambio de sentido que quizá pudiera responder positivamente a una terapia de administración de chaperonas moleculares [171]. Por el contrario, cerca del 75% de los pacientes españoles están afectados por alguna mutación de procesamiento intrónico, por lo que una estrategia molecular diseñada para este tipo de mutaciones quizás podría resultar más eficiente. Además, al contrario que con las mutaciones de procesamiento intrónico, existen decenas de mutaciones distintas por cambio de sentido, y no es probable que, como consecuencia de esta alta variabilidad, el uso de chaperonas moleculares resulte igualmente eficaz para todas ellas. De todas formas, investigaciones recientes demuestran que la combinación de la terapia de chaperonas moleculares con la TSE puede servir para estabilizar la enzima alfa 1,4 glucosidasa humana recombinante administrada en el torrente sanguíneo [172] y, por tanto, para potenciar los efectos terapéuticos de la TSE, con independencia de las mutaciones de las que sea portador el paciente.

## DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

La posibilidad de tratamiento de los pacientes mediante la TSE supone que un diagnóstico precoz de la enfermedad se convierta en un proceso esencial para que los enfermos no desarrollen secuelas irreversibles con anterioridad a su acceso a la TSE [173]. Esto adquiere especial relevancia para la variedad infantil de la enfermedad, donde un retraso en el diagnóstico de tan sólo unas semanas puede condicionar de forma definitiva la evolución futura del paciente, incluso si posteriormente se le proporciona la TSE. La AEEG considera que todavía no existe un suficiente grado de concienciación en los hospitales españoles sobre este aspecto, y que, con demasiada frecuencia, no se procede con la celeridad necesaria en el diagnóstico ante una sospecha de la enfermedad de Pompe.

En la variedad infantil de la enfermedad los síntomas son, por sí solos, concluyentes. Aunque es cierto que, por separado, muchos de los síntomas descritos en esta guía aparecen también en otras enfermedades, el conjunto de los mismos se presenta tan sólo en la variedad infantil de la enfermedad de Pompe. Por otra parte, los síntomas de las variedades tardías demuestran también, sin ningún género de dudas, que se está en presencia de una miopatía, por lo que es necesario desarrollar, sin pérdida de tiempo, las pruebas que a continuación se describen para confirmar o descartar la enfermedad de Pompe. La AEEG estima que, dada la gravedad de esta devastadora enfermedad, se debe dar prioridad absoluta en la realización de pruebas a los pacientes que se presenten en los centros hospitalarios con los síntomas aquí descritos.

El diagnóstico de la enfermedad implicaría la realización de las siguientes pruebas, en el orden que a continuación se presenta:

- **Análisis de laboratorio.** Ante la presencia de dificultades alimentarias, sudoración, macroglosia, hepatomegalia, cianosis, respiración entrecortada (en la variedad infantil) e hipotonía (en todas la variedades) debe procederse con los análisis de laboratorio pertinentes. Los análisis sanguíneos pondrán de relieve niveles de CPK elevados y

niveles por encima de lo normal de las enzimas hepáticas GOT, GPT, GGT y/o LDH. En la variedad infantil de la enfermedad los análisis de orina pueden resultar en niveles elevados de oligosacáridos.

- **Pruebas cardiacas.** En la variedad infantil debe procederse con la realización de una **radiografía** que, si detecta la presencia de cardiomegalia, debe completarse con una **ecocardiografía** con el objeto de identificar la presencia de una miocardiopatía hipertrófica, obstructiva o no obstructiva, y con un **electrocardiograma** que presentará un patrón característico definido por acortamientos del intervalo PR y por complejos QRS gigantes [174].
- **Electromiograma.** Presenta un patrón característico de la enfermedad de Pompe definido por un patrón miopático con descargas pseudo-miotónicas (descargas miotónicas sin miotonía clínica), con potencial de fibrilación, ondas positivas y un exceso de irritabilidad eléctrica.
- **Patología del músculo.** Si las pruebas anteriores son positivas puede confirmarse la enfermedad mediante una **biopsia muscular** que debe llevarse a cabo con extrema urgencia. La AEEG estima que, con demasiada frecuencia, se alarga innecesariamente el tiempo de acceso al quirófano de los enfermos de Pompe, que, a veces, deben esperar durante semanas, pues estos se encuentran reservados para practicar intervenciones a otros pacientes que no resultan determinantes para la vida. Estos retrasos pueden afectar de manera decisiva al devenir de la enfermedad, pues restan eficacia al tratamiento con la TSE. Es recomendable que la biopsia del músculo se tinte con PAS, aunque también están prescritas las tinturas con HE y Fosfatasa Ácida. El análisis microscópico de la biopsia detectará una miopatía vacuolar por acumulación de glucógeno, característica únicamente de la enfermedad de Pompe [175] [176].
- **Análisis bioquímico.** Los resultados del análisis microscópico de la biopsia muscular deben bastar para aplicar de forma urgente la TSE a los pacientes afectados por la variedad infantil, si la familia accede a ello, pues, en dicha variedad, la progresión de la enfermedad es demasiado rápida y no es razonable esperar a los resultados de análisis posteriores. Aun así, para todos los pacientes resulta conveniente confirmar el grado exacto de deficiencia de la enzima alfa 1,4 glucosidasa mediante un análisis bioquímico. Para los pacientes infantiles se recomienda que se realice una **medición de la actividad enzimática en los linfocitos**, incluso con anterioridad a la toma de la biopsia muscular, pues dicho análisis únicamente requiere una extracción sanguínea y los resultados estarían disponibles en tan sólo una semana. Este tipo de análisis tiene una alta fiabilidad, aunque en algunos casos puede resultar no concluyente, por lo que para todos los pacientes (infantiles y tardíos) debe también llevarse a cabo una medición exacta del grado de severidad de la enfermedad mediante una **determinación del grado de actividad enzimática en fibroblastos** cultivados a partir de una biopsia de piel, que debe ser tomada en el momento de la extracción de la biopsia muscular. El cultivo y análisis de los fibroblastos puede llevar aproximadamente cuatro semanas, aunque hay cierto riesgo de que la muestra se estropee durante las primeras semanas de cultivo. Por tanto, la AEEG considera deseable que, al menos, se manden dos muestras alternativas a distintos laboratorios patológicos con el objeto de minimizar las posibles secuelas que podría tener para los enfermos, especialmente para los niños, un retraso innecesario en el diagnóstico de la enfermedad.

Una vez diagnosticada la enfermedad debe ofrecerse de forma urgente a los pacientes la posibilidad de acceder a la TSE, por lo que la AEEG considera prioritario que se agilicen al máximo los trámites burocráticos para la obtención del medicamento.

En este aspecto, la AEEG quiere poner de relieve que el acceso a la TSE por parte de los pacientes afectados por las variedades tardías de la enfermedad es una cuestión que no plantea duda alguna, pues es la única alternativa que existe, en la actualidad, para frenar la progresión mortal de la enfermedad. En relación con la variedad infantil de la enfermedad, los médicos responsables tienen la obligación de diagnosticar de forma urgente la enfermedad y de informar a las familias de las posibles consecuencias de la aplicación de la TSE y de las incertidumbres asociadas a la misma, sin mediatizar, en absoluto, la decisión última de éstas. Un acceso temprano a la TSE puede suponer que los pacientes infantiles alcancen una calidad de vida más que aceptable, aunque, por el contrario, también puede resultar en una prolongación de la vida con un alto grado de discapacidad. Una vez recibida la información, han de ser las familias, y no los médicos, las que, asumiendo los riesgos, decidan sobre la opción a seguir.

Puede ser conveniente repetir con cierta periodicidad algunas de las pruebas (análisis de laboratorio, ecocardiografías, y, en menor medida, biopsia del músculo) a los pacientes que acceden a la TSE, con el objeto de determinar con exactitud los efectos de la terapia. En este último aspecto, debe tenerse en cuenta que también se ha desarrollado la posibilidad de medir los niveles de glucógeno acumulado en el músculo mediante la aplicación de técnicas de resonancia magnética [177], evitándose de esta manera la recurrencia a procedimientos de control agresivos, como puede ser la extracción de biopsias musculares.

## DIAGNÓSTICO PRENATAL Y CONSEJO GENÉTICO

La enfermedad de Pompe se puede detectar prenatalmente, y la AEEG recomienda que las familias con antecedentes directos o indirectos, principalmente de la variedad infantil de la enfermedad, realicen alguna de las siguientes pruebas de detección en posteriores embarazos:

- Medición de la actividad enzimática a partir de una amniocentesis, normalmente llevada a cabo entre las semanas 15 y 16 de gestación.
- Medición de la actividad enzimática a partir de una biopsia de las vellosidades coriónicas, utilizando 4MUG como sustrato. Esta técnica permite la detección precoz de la enfermedad si la biopsia se lleva a cabo entre las **semanas diez y once de gestación**. Una vez tomada la muestra, los resultados pueden estar disponibles en pocos días [178].

De igual forma, es posible realizar pruebas del talón para la detección de la enfermedad en los recién nacidos [179] [180] [181] [182] [183] [184] [185] [186] [187], que también podrían aplicarse para diagnosticar con una máxima rapidez la enfermedad en pacientes de mayor edad. Estas pruebas neonatales ya se llevan a cabo de manera rutinaria para toda la población en algunos países, aunque no en España. La AEEG aboga por la inclusión urgente y obligatoria de las pruebas neonatales para la enfermedad de Pompe en los programas españoles para la detección precoz de errores innatos del metabolismo, al menos en aquellas provincias en las que haya evidencia de una incidencia más alta de la enfermedad. En lo referente a otros países, merece la pena

destacar los resultados del programa de cribado neonatal nacional de Taiwan, que demuestran que la detección precoz, y, en consecuencia la aplicación de la TSE a recién nacidos logra, no sólo reducir de manera dramática la tasa de mortalidad para la enfermedad de Pompe, sino, que, además, da lugar a un aumento muy significativo del número de niños que evitan la dependencia de la respiración asistida y que logran alcanzar niveles de capacidad motora prácticamente normales [188] [189]. En nuestro país, desafortunadamente, la absoluta falta de sensibilidad que están demostrando las autoridades sanitarias para la inclusión de la enfermedad de Pompe en los programas de cribado neonatal tiene como resultado fallecimientos que podrían evitarse fácilmente con una mínima apuesta económica por el cribado neonatal, resultando, también, está inacción por parte de las autoridades en un alto grado de discapacidad para muchos de los niños afectados por la variedad infantil de la enfermedad a los que, con una detección neonatal, se les brindaría la oportunidad de disfrutar de una calidad de vida mucho más aceptable.

Por último, la AEEG estima que todavía no se han alcanzado niveles apropiados de consejo genético en los centros españoles que han tratado a pacientes y familias afectados por la enfermedad. Los centros hospitalarios no siempre toman la iniciativa de llevar a cabo estudios tendentes a identificar las mutaciones genéticas causantes de la enfermedad. La AEEG considera que este tipo de estudios debe extenderse no sólo a los pacientes, sino a todos sus ascendientes vivos, con el objeto de identificar al mayor número posible de portadores de la enfermedad y de minimizar la futura incidencia de la misma. La caracterización genético-molecular de la enfermedad puede tener además múltiples aplicaciones, tales como una previsión más exacta de la progresión de la enfermedad en los pacientes afectados, la facilitación de la aplicación de terapias génicas o de administración de chaperonas en el futuro, la detección prenatal de la enfermedad, y la selección de ovocitos no portadores para técnicas de inseminación artificial en las familias afectadas. El diagnóstico genético pre-implantacional de la enfermedad de Pompe ya se lleva a cabo en España, y, en líneas generales, suele ser técnicamente posible realizarlo si se conoce la naturaleza exacta de las mutaciones causantes de la enfermedad.

## REFERENCIAS

- [1] Hirschhorn R y AJ Reuser (2001) "Glycogen storage disease type II: Acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency", en Scriver, CR et al eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York. McGraw-Hill; pp. 3389-3420.
- [2] Fukuda T et al (2007) "Acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease)", *Current Neurology and Neuroscience Reports*; **7** (1): 71-77.
- [3] von Baethmann M, Straub V y A Reuser (2009) "Pompe disease", *Pharmazie in unserer Zeit*; **38** (1): 97.
- [4] van der Ploeg y A Reuser (2008) "Pompe's disease", *Lancet*; **372** (9646): 1342-1343.
- [5] McKusick VA ed. (2004) *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore. The Johns Hopkins University. Entry nº 232300

- [6] Chien YH et al (2008) "Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program", *Pediatrics*; **122** (1): e39-45.
- [7] Kroos et al (2008) "Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format of severity rating", *Human Mutations*; **29** (6): E13-26.
- [8] Pittis MG et al (2008) "Molecular and functional characterization of eight novel GAA mutations in Italian infants with Pompe disease", *Human Mutations*; **29** (6): E27-36.
- [9] Wan L et al (2008) "Identification of eight novel mutations of the acid alpha-glucosidase gene causing the infantile or juvenile form of glycogen storage disease type II", *Journal of Neurology*; **255** (6): 831-838.
- [10] Engel A y R Hirschhorn (1994) "Metabolic disorders affecting muscle: acid maltase deficiency", en Engel, A y C Franzini-Armstrong eds. *Myology: Basic and clinical*. 2<sup>nd</sup> ed. New York. McGraw-Hill; pp. 1533-1551.
- [11] van den Hout HM et al (2003) "The natural course of infantile Pompe disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature", *Pediatrics*; **112** (2): 332-340.
- [12] Nicolino M et al (2004) "Natural history of infantile onset Pompe disease (IOPD): results from a retrospective chart review study." *Proceedings of the 2004 Annual Symposium on Lysosomal Storage Disorders*.
- [13] Marsden D (2005) "Infantile onset Pompe disease: a report of physician narratives from an epidemiologic study", *Genetics in Medicine*; **7** (2): 147-150.
- [14] Kishnani PS et al (2006) "A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease", *Journal of Pediatrics*; **148** (5): 671-676.
- [15] Fayssoil A (2008) "Cardiomyopathy in Pompe's disease", *European Journal of Internal Medicine*; **19** (1): 57-59.
- [16] Slonim AE et al (2000) "Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency", *Journal of Pediatrics*; **137** (2): 283-285.
- [17] Winkel LP et al (2005) "The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases", *Journal of Neurology*; **252** (8): 875-884.
- [18] Xu S et al (2010) "Impaired organization and function of myofilaments in Pompe disease", *Journal of Applied Physiology*; **108** (5): 1383-1388.
- [19] deRuisseau LR et al (2009) "Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease", *Proceedings of the National Academic of Science USA*; **106** (23): 9419-9424.

- [20] van der Berg LE et al (2010) "Low mass in Pompe disease: muscular strength as a predictor of bone mineral density", *Bone*; **47** (3): 643-649.
- [21] Papadimas GK et al (2010) "Bone mineral density in patients with Pompe disease", *Bone*; en prensa.
- [22] Hagemans ML et al (2005) "Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients", *Brain*; **128** (Pt 3): 671-677.
- [23] Hagemans ML et al (2005) "Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration", *Neurology*; **64** (12): 2139-2141.
- [24] Wokke JH et al (2008) "Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study", *Muscle and Nerve*; **38** (4): 1236-1245.
- [25] van der Beek NA et al A (2009) "Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease", *Neuromuscular Disorders*; **19** (2): 113-117.
- [26] Mellies U y F Lofaso (2009) "Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement", *Respiratory Medicine*; **103** (4): 477-484.
- [27] Mellies U et al (2001) "Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency", *Neurology*; **57**:1290-1295.
- [28] Refai D et al (2008) "Thrombotic complications of a basilar artery aneurysm in a young adult with Pompe disease", *Surgical Neurology*; **70** (5): 518-520.
- [29] Brettschneider J et al (2008) "Intracerebral hemorrhage in a patient with glycogenosis type II (Pompe disease): is there a pathophysiological relationship?", *Muscle and Nerve*; **38** (3): 1211-1212.
- [30] Renard D y P Labauge P (2010) "Cerebral microbleeds in Pompe disease", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; **81** (11): 1217.
- [31] Sacconi S et al (2010) "Abnormalities of cerebral arteries in patients with late-onset Pompe disease", *Journal of Neurology*; **257** (10): 1730-1733.
- [32] Slonim AE et al (1983) "Improvement of muscle function in acid maltase deficiency by high-protein therapy", *Neurology*; **33**: 34-38.
- [33] Umpleby AM et al (1989) "The effect of a high protein diet on leucine and alanine turnover in acid maltase deficiency", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; **52**: 954-961.
- [34] Bodamer OA et al (1997) "Dietary treatment in late-onset acid maltase deficiency", *European Journal of Pediatrics*; **156** Suppl 1: 39-42.
- [35] Papadimas GK et al (2010) "The importance of nutritional status in the prognosis of late onset Pompe disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **100** (4): 389.

- [36] Selak MA et al (1999) "Mitochondrial activity in Pompe's disease", *Pediatric Neurology*; **23** (1): 54-57.
- [37] Bodamer OA et al (2000) "The effects of l-alanine supplementation in late-onset glycogen storage disease type II", *Neurology*; **55**: 710-712.
- [38] Bodamer OA et al (2002) "L-alanine supplementation in late infantile glycogen storage disease type II", *Pediatric Neurology*; **27** (2): 145-146.
- [39] Khan A et al (2009) "Side-alternating vibration training improves muscle performance in a patient with late-onset Pompe disease", *Case Reports in Medicine*; **vol. 2009**. 4 pp.
- [40] Hanna R et al (2007) "Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication", *Pediatric Radiology*; **37** (5): 437-445.
- [41] Khan A et al (2007) "Osteopenia, increased risk and improvement in bone density with the use of bisphosphonates in patients with Pompe disease", *Bone*; **40** (6, 1): S54.
- [42] Martiniuk F et al (2000) "Correction of glycogen storage disease type II by enzyme replacement with a recombinant human acid maltase produced by over-expression in a CHO-DHFR(neg) cell line", *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **276** (3): 917-923.
- [43] Strothotte S et al (2010) "Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial", *Journal of Neurology*; **257** (1): 91-97.
- [44] van Capelle CI et al (2010) "Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study", *Neuromuscular Disorders*; en prensa.
- [45] van der Ploeg AT et al (2010) "A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease", *New England Journal of Medicine*; **15** (362): 1396-1406.
- [46] van den Hout H et al (2000) "Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients", *Lancet*; **356**: 397-398.
- [47] van den Hout H et al (2000) "First clinical test with recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk shows therapeutic effect in Pompe patients", *American Journal of Human Genetics*; **67**: supplement to volume 67, 10.
- [48] van den Hout JM et al (2001) "Enzyme therapy for Pompe disease with recombinant human glucosidase from rabbit milk", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; **24**: 266-274.
- [49] Amalfitano A et al (2001) "Recombinant human acid-a-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial", *Genetics in Medicine*; **3**: 132-138.

- [50] Klinge L et al (2002) "Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease", *Proceedings of the 2002 European Society of Human Genetics Conference*.
- [51] Kishnani P et al (2002) "Treatment of Classical Infantile Pompe Disease (CIPD) with recombinant human acid alpha glucosidase (rhgaa): preliminary six month data from a phase 2 study", *Proceedings of the 2002 American Society of Human Genetics Annual Meeting*.
- [52] Kishnani P et al (2003) "Enzyme replacement therapy with recombinant human acid alpha glucosidase in infantile Pompe disease: Duke experience", *Proceedings of the 2003 International Pompe Conference*.
- [53] Winkel LP et al (2003) "Morphological changes in muscle tissue of patients with infantile Pompe's disease receiving enzyme replacement therapy", *Muscle and Nerve*; **27** (6): 743-751.
- [54] Winkel LP et al (2004) "Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: A three-year follow-up", *Annals of Neurology*; **55** (4): 495-502.
- [55] Kishnani P et al (2004) "Enzyme Replacement Therapy (ERT) for infantile onset Pompe disease: long term follow-up results", *Proceedings of the 2004 Annual Symposium on Lysosomal Storage Disorders*.
- [56] van den Hout JM et al (2004) "Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human -glucosidase from milk", *Pediatrics*; **113** (5): 448-457.
- [57] Klinge L et al (2005) "Enzyme replacement therapy in classical infantile Pompe disease: results of a ten-month follow-up study", *Neuropediatrics*; **36** (1): 6-11.
- [58] Klinge L et al (2005) "Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial", *Neuromuscular Disorders*; **15** (1): 24-31.
- [59] van der Beek NA et al (2005) "Pompe disease (glycogen storage disease type II): clinical features and enzyme replacement therapy", *Acta Neurologica Belgica*; **106** (2): 82-86.
- [60] Thurberg BL et al (2006) "Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease", *Laboratory Investigation*; **86** (12): 1208-1220.
- [61] Kishnani PS et al (2007) "Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease", *Neurology*; **68** (2): 99-109.
- [62] Wagner KR (2007) "Enzyme replacement for infantile Pompe disease: the first step toward a cure", *Neurology*; **68** (2): 88-89.

- [63] Rossi M et al (2007) "Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from chinese hamster ovary cells", *Journal of Child Neurology*; **22** (5): 565-573.
- [64] Ravaglia S et al (2008) "Enzyme replacement therapy in severe adult-onset glycogen storage disease type II", *Advances in Therapy*; **25** (8): 820-829.
- [65] Case LE et al (2008) "Improvement with ongoing enzyme replacement therapy in advance late-onset Pompe disease: a case study", *Molecular Genetics and Metabolism*; **95** (4): 233-235.
- [66] Hamdan MA et al (2008) "Early administration of enzyme replacement therapy for Pompe disease: short-term follow-up results", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; en prensa.
- [67] Merk T et al (2009) "Glycogen storage disease type II (Pompe disease) – influence of enzyme replacement therapy in adults", *European Journal of Neurology*; **16** (2): 274-277.
- [68] Nicolino M et al (2009) "Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease", *Genetics in Medicine*; **11** (3): 210-219.
- [69] Kishnani PS et al (2009) "Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease", *Pediatric Research*; **66** (3): 329-335.
- [70] Chakrapani A et al (2010) "Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; en prensa.
- [71] Levine JC et al (2008) "Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid alpha-glucosidase for infants with Pompe disease", *Pediatric Cardiology*; **29** (6): 1033-1042.
- [72] Chen LR et al (2009) "Reversal of cardiac dysfunction after enzyme replacement in patients with infantile-onset Pompe disease", *Journal of Pediatrics*; **155** (2): 271-275.
- [73] Barker PC et al (2010) "Use of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac structure, function and fibrosis in children with infantile Pompe disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; en prensa.
- [74] Huang PK et al (2008) "Torsade de pointes ventricular tachycardia during elective intubation in a patient with Pompe disease", *Paediatric Anaesthesia*; **18** (4): 346-348.
- [75] McDowell R et al (2008) "Arrhythmias in patients receiving enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease", *Genetics in Medicine*; **10** (10): 758-762.
- [76] Raben N et al (2005) "Replacing acid alpha-glucosidase in Pompe disease: recombinant and transgenic enzymes are equipotent, but neither completely clears glycogen from type II muscle fibers", *Molecular Therapy*; **11** (1): 48-56.

- [77] MoVie-Wylie JC et al (2008) "Biochemical and pharmacological characterization of different recombinant acid alpha-glucosidase preparations for the treatment of Pompe disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **94** (4): 448-455.
- [78] Sugawara K et al (2009) "Structural modeling of mutant alpha-glucosidases resulting in a processing/transport defect in Pompe disease", *Journal of Human Genetics*; **54** (6): 324-330.
- [79] Fukuda T et al (2006) "Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease", *Molecular Therapy*; **14** (6): 831-839.
- [80] Fukuda T et al (2006) "Autophagy and lysosomes in Pompe disease", *Autophagy*; **2** (4): 318-320.
- [81] Fukuda T et al (2006) "Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease", *Annals of Neurology*; **59** (4): 700-708.
- [82] Malicdan MC et al (2008) "Lysosomal myopathies: an excessive build-up in autophagosomes is too much to handle", *Neuromuscular Disorders*; **18** (7): 521-529.
- [83] Raben N et al (2008) "Suppression of autophagy in skeletal muscle uncovers the accumulation of ubiquitinated proteins and their potential role in muscle damage in Pompe disease", *Human Molecular Genetics*; **17** (24): 3897-3908.
- [84] Raben N et al (2009) "When more is less: excess and deficiency of autophagy coexist in skeletal muscle in Pompe disease", *Autophagy*; **5** (1): 111-113.
- [85] Takikita S et al (2009) "Murine muscle cell models for Pompe disease and their use in studying therapeutic approaches", *Molecular Genetics and Metabolism*; **96** (4): 208-217.
- [86] Shea L y N Raben (2010) "Autophagy in skeletal muscle: Implications for Pompe disease", *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, & Toxicology*; **47** (Suppl 1): S42-47.
- [87] Takikita S et al (2010) "Fiber type conversion by PGC-1 $\alpha$  activates lysosomal and autophagosomal biogenesis in both unaffected and Pompe skeletal muscle", *PLoS One*; **5** (12): e15239.
- [88] Raben N et al (2010) "Suppression of autophagy permits successful enzyme replacement therapy in a lysosomal storage disorder-murine Pompe disease", *Autophagy*; **6** (8): en prensa.
- [89] Raben N et al (2010) "Differences in the predominance of lysosomal and autophagic pathologies between infants and adults with Pompe disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; en prensa.
- [90] Cerini E et al (2007) "Pompe's disease: the role of early diagnosis and treatment", *Pediatrica Medica e Chirurgica*; **29** (5): 270-272.

- [91] Hamdan MA et al (2010) "Antenatal diagnosis of Pompe disease: impact on outcome after early initiation of enzyme replacement therapy", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; en prensa.
- [92] Ishigaki K et al (2010) "High-density areas on muscle CT in childhood-onset Pompe disease are caused by excess calcium accumulation", *Acta Neuropathologica*; **120** (4): 537-543.
- [93] Kishnani PS et al (2010) "Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants", *Molecular Genetics and Metabolism*; **99** (1): 26-33.
- [94] Rohrbach M et al (2010) "CRIM-negative infantile Pompe disease: 42-month treatment outcome", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; en prensa.
- [95] Hawes ML et al (2007) "Differential muscular glycogen clearance after enzyme replacement therapy in a mouse model of Pompe disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **91** (4): 343-351.
- [96] de Filippi P et al (2010) "The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modifies the clinical outcome in patients with Pompe disease", *Genetics in Medicine*; **12** (4): 206-211.
- [97] Lipinski SE et al (2009) "Desensitization of an adult patient with Pompe disease and a history of anaphylaxis to alglucosidase alfa", *Molecular Genetics and Metabolism*; **98** (3): 319-321.
- [98] de Vries JM et al (2010) "High antibody titer in an adult with Pompe disease affects treatment with alglucosidase alfa", *Molecular Genetics and Metabolism*; en prensa.
- [99] Sun B et al (2007) "Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease: after the induction of immune tolerance", *American Journal of Human Genetics*; **81** (5): 1042- 1049.
- [100] Joseph A et al (2008) "Immune tolerance induction to enzyme-replacement therapy by co-administration of short-term, low-dose methotrexate in a murine Pompe disease model", *Clinical and Experimental Immunology*; **152** (1): 138- 146.
- [101] Mendelsohn NJ et al (2009) "Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease", *New England Journal of Medicine*; **360** (2): 194-195.
- [102] Sun B et al (2009) "Immunomodulatory gene therapy prevents antibody formation and lethal hypersensitivity reactions in murine Pompe disease", *Molecular Therapy*; **18** (2): 353–360.
- [103] Zhu Y et al (2005) "Carbohydrate-remodelled acid alpha-glucosidase with higher affinity for the cation-independent mannose 6-phosphate receptor demonstrates improved delivery to muscles of Pompe mice", *Biochemical Journal*; **389** (3): 619-628.

- [104] Cardone M et al (2008) "Abnormal mannose-6-phosphate receptor trafficking impairs recombinant alpha-glucosidase uptake in Pompe disease fibroblasts", *Pathogenetics*; **1** (1): 6.
- [105] Zhu Y et al (2009) "Glycoengineered acid alpha-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease", *Molecular Therapy*; **17** (6): 954-963.
- [106] Matalon R et al (2006) "Hyaluronidase increases the biodistribution of acid alpha-1,4 glucosidase in the muscle of Pompe disease mice: An approach to enhance the efficacy of enzyme replacement therapy", *Biochemical and Biophysical Research Communications*; **350** (3): 783-787.
- [107] Marugan JJ et al (2010) "Evaluation of 2-thioxo-2,3,5,6,7,8-hexahydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one analogues as GAA activators", *European Journal of Medicinal Chemistry*; **45** (5): 1880-1897.
- [108] Bijvoet AG et al (1998) "Recombinant human acid glucosidase: high level production in mouse milk, biochemical characteristics, and correction of enzyme deficiency in GSDII KO mice", *Human Molecular Genetics*; **7**: 1815–1824.
- [109] Bijvoet AG et al (1999) "Human acid glucosidase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type II", *Human Molecular Genetics*; **8**: 2145–2153.
- [110] Kikuchi T (1998) "Clinical and metabolic correction of Pompe disease by enzyme therapy in acid maltase-deficient quail", *Journal of Clinical Investigation*; **101**: 827-833.
- [111] Raben N et al (2002) "Glycogen stored in skeletal but not in cardiac muscle in acid glucosidase mutant (Pompe) mice is highly resistant to transgene-encoded human enzyme", *Molecular Therapy*; **6** (5): 601-608.
- [112] Raben N et al (2003) "Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **80**: 159-169.
- [113] Hunley T et al (2003) "Nephrotic syndrome complicating recombinant human acid alpha glucosidase (rhgaa) replacement therapy in a patient with infantile Pompe disease", *Proceedings of the 2003 American College of Medical Genetics Meeting*.
- [114] Martini C et al (2001) "Intractable fever and cortical neuronal glycogen storage in glycogenosis type 2", *Neurology*; **57** (5): 906-908.
- [115] Skrinar A et al (2004) "Mental development in patients with Infantile Onset Pompe Disease (IOPD) treated with Enzyme Replacement Therapy (ERT)", *Proceedings of the 2004 Annual Symposium on Lysosomal Storage Disorders*.
- [116] Chien YH et al (2006) "Brain development in infantile-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy", *Pediatric Research*; **60** (3): 349-352.

- [117] Kamphoven J et al (2004) "Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse", *Neurobiology of Disease*; **16** (1): 14-20.
- [118] van Capelle CI et al (2010) "Hearing loss in Pompe disease: results from a study of 24 children", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; **33** (5): 597-602.
- [119] Yanovitch TL et al (2010) "Improvement of bilateral ptosis on higher dose enzyme replacement therapy in Pompe disease", *Journal of Neuro-Ophthalmology*; **30** (2): 165-166.
- [120] Amalfitano A et al (1999) "Systemic correction of the muscle disorder glycogen storage disease type II after hepatic targeting of a modified adenovirus vector encoding human acid-alpha-glucosidase", *Proceedings of the National Academic of Science USA*; **96** (16): 8861-8866.
- [121] Pauly DF et al (2001) "Intercellular transfer of the virally derived precursor form of acid alpha-glucosidase corrects the enzyme deficiency in inherited cardioskeletal myopathy Pompe disease", *Human Gene Therapy*; **12** (5): 527-538.
- [122] Ding E et al (2001) "Long term efficacy after [E1-,polymerase-] adenovirus mediated transfer of the human acid- $\alpha$  -glucosidase gene into GSD-II knockout mice", *Human Gene Therapy*; **12**: 955-965.
- [123] Ding E et al (2002) "Efficacy of gene therapy for a prototypical lysosomal storage disease (GSD-II) is critically dependent on vector dose, transgene promoter, and the tissues targeted for vector transduction", *Molecular Therapy*; **5** (4): 436-446.
- [124] Xu F et al (2004) "Improved efficacy of gene therapy approaches for Pompe disease using a new, immune-deficient GSD-II mouse model", *Gene Therapy*; **11** (21): 1590-1598.
- [125] Xu F et al (2005) "Glycogen storage in multiple muscles of old GSD-II mice can be rapidly cleared after a single intravenous injection with a modified adenoviral vector expressing hGAA", *Journal of Gene Medicine*; **7** (2): 171-178.
- [126] Sun B et al (2005) "Efficacy of an adeno-associated virus 8-pseudotyped vector in glycogen storage disease type II", *Molecular Therapy*; **11** (1): 57-65.
- [127] Cresawn KO et al (2005) "Impact of humoral immune response on distribution and efficacy of recombinant adeno-associated virus-derived acid alpha-glucosidase in a model of glycogen storage disease type II", *Human Gene Therapy*; **16** (1): 68-80.
- [128] Sun B et al (2005) "Correction of glycogen storage disease type II by an adeno-associated virus vector containing a muscle-specific promoter", *Molecular Therapy*; **11** (6): 889-898.

- [129] Franco LM et al (2005) "Evasion of immune responses to introduced human acid alpha-glucosidase by liver-restricted expression in glycogen storage disease type II", *Molecular Therapy*; **12** (5): 876-884.
- [130] Kiang A et al (2006) "Fully deleted adenovirus persistently expressing GAA accomplishes long-term skeletal muscle glycogen correction in tolerant and nontolerant GSD-II mice", *Molecular Therapy*; **13** (1):127-134.
- [131] Sun B et al (2006) "Enhanced efficacy of an AAV vector encoding chimeric, highly secreted acid alpha-glucosidase in glycogen storage disease type II", *Molecular Therapy*; **14** (6): 822-830
- [132] Ziegler RJ et al (2008) "Ability of adeno-associated virus serotype 8-mediated hepatic expression of acid alpha-glucosidase to correct the biochemical and motor function deficits of presymptomatic and symptomatic Pompe mice", *Human Gene Therapy*; **19** (6): 609-621.
- [133] Kyosen SO et al (2009) "Neonatal gene transfer using lentiviral vector for murine Pompe disease: long-term expression and glycogen reduction", *Gene Therapy*; **17** (4): 521-530.
- [134] Sun B et al (2010) "Antibody formation and mannose-6-phosphate receptor expression impact the efficacy of muscle-specific transgene expression in murine Pompe disease", *Journal of Gene Medicine*; en prensa.
- [135] Fraites TJ et al (2002) "Correction of the enzymatic and functional deficits in a model of Pompe disease using adeno-associated virus vectors", *Molecular Therapy*; **5** (5 Pt 1): 571-578.
- [136] Martin-Touaux E et al (2002) "Muscle as a putative producer of acid alpha-glucosidase for glycogenosis type II gene therapy", *Human Molecular Genetics*; **11** (14): 1637-1645.
- [137] Lin CY et al (2002) "Adeno-associated virus-mediated transfer of human acid maltase gene results in a transient reduction of glycogen accumulation in muscle of Japanese quail with acid maltase deficiency", *Gene Therapy*; **9** (9): 554-563.
- [138] Sun B et al (2003) "Long-term correction of glycogen storage disease type II with a hybrid Ad-AAV vector", *Molecular Therapy*; **7** (2): 193-201.
- [139] Mah C et al (2005) "Sustained correction of glycogen storage disease type II using adeno-associated virus serotype 1 vectors", *Gene Therapy*; **12** (18):1405-1409.
- [140] Pacak CA et al (2006) "Recombinant Adeno-Associated Virus Serotype 9 Leads to Preferential Cardiac Transduction In Vivo", *Circulation Research*; **99** (4): e3-9.
- [141] Mah C et al (2007) "Physiological correction of Pompe disease by systemic delivery of adeno-associated virus serotype 1 vectors", *Molecular Therapy*; **15** (3): 501-507.

- [142] Sun B et al (2008) "Correction of multiple striated muscles in murine Pompe disease through adeno-associated virus-mediated gene therapy", *Molecular Therapy*; **16** (8): 1366-1371.
- [143] Douillard-Guilloux G et al (2008) "Modulation of glycogen synthesis by RNA interference: towards a new therapeutic approach for glycogenosis type II", *Human Molecular Genetics*; **17** (24): 3876-3886.
- [144] Richard E et al (2008) "Correction of glycogenosis type 2 by muscle-specific lentiviral vector", *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal*; **44** (10): 397-406.
- [145] Sun B et al (2010) "Hydrostatic limb perfusion with adeno-associated virus vectors enhances correction of skeletal muscle in Pompe disease", *Gene Therapy*; en prensa.
- [146] Martiniuk F et al (2002) "Helios gene gun particle delivery for therapy of acid maltase deficiency", *DNA Cell Biology*; **21** (10): 717-725.
- [147] Lu IL et al (2003) "Correction/mutation of acid alpha-D-glucosidase gene by modified single-stranded oligonucleotides: in vitro and in vivo studies", *Gene Therapy*; **10** (22): 1910-1916.
- [148] Mah C et al (2004) "A new method for recombinant adeno-associated virus vector delivery to murine diaphragm", *Molecular Therapy*; **9** (3): 458-463.
- [149] Mah CS et al (2010) "Gel-mediated delivery of AAV1 vectors corrects ventilatory function in Pompe mice with established disease", *Molecular Therapy*; **18** (3): 502-510.
- [150] Asakura A et al (2001) "Muscle satellite cells are multipotential stem cells that exhibit myogenic, osteogenic, and adipogenic differentiation", *Differentiation*; **68** (4-5): 245-253.
- [151] Zammit P y J Beauchamp (2001). "The skeletal muscle satellite cell: stem cell or son of stem cell?", *Differentiation*; **68** (4-5): 193-204.
- [152] Goodell MA et al (2001). "Stem cell plasticity in muscle and bone marrow", *Annals of the New York Academy of Science*; **938**: 208-220.
- [153] Seale P et al (2001) "The potential of muscle stem cells", *Developmental Cell*; **1** (3): 333-342.
- [154] Li Y y J Huard (2002) "Differentiation of muscle-derived cells into myofibroblasts in injured skeletal muscle", *American Journal of Pathology*; **161** (3): 895-907.
- [155] Qu-Petersen Z et al (2002) "Identification of a novel population of muscle stem cells in mice: potential for muscle regeneration", *Journal of Cell Biology*; **157** (5): 851-864.
- [156] Asakura A (2003) "Stem cells in adult skeletal muscle", *Trends in Cardiovascular Medicine*; **13** (3): 123-128.

- [157] Camargo FD et al (2003) "Single hematopoietic stem cells generate skeletal muscle through myeloid intermediates", *Nature Medicine*; **9** (12): 1520-1527.
- [158] Kobinger GP et al (2003) "Correction of the dystrophic phenotype by in vivo targeting of muscle progenitor cells", *Human Gene Therapy*; **14** (15): 1441-1449.
- [159] Blot M et al (2006) "Mesoangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs", *Nature*; **444** (7119): 574-579.
- [160] Mori J et al (2008) "Hematopoietic contribution to skeletal muscle regeneration in acid alpha-glucosidase knockout mice", *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*; **56** (9): 811-817.
- [161] Douillard-Guilloux G et al (2009) "Partial phenotypic correction and immune tolerance induction to enzyme replacement therapy after hematopoietic stem cell gene transfer of alpha-glucosidase in Pompe disease", *Journal of Gene Medicine*; **11** (4): 279-287.
- [162] van Til NP et al (2010) "Lentiviral gene therapy of murine hematopoietic stem cells ameliorates the Pompe disease phenotype", *Blood*; **115** (26): 5329-5337.
- [163] Richard E, Douillard-Guilloux G y C Caillaud (2011) "Lentiviral vector delivery of shRNA into cultured primary myogenic cells: a tool for therapeutic target validation", *Methods in Molecular Biology*; **709**: 223-235.
- [164] Iezzi S et al (2004) "Deacetylase inhibitors increase muscle cell size by promoting myoblast recruitment and fusion through induction of follistatin", *Developmental Cell*; **6** (5): 673-684.
- [165] Douillard-Guilloux G et al (2009) "Restoration of muscle functionality by genetic suppression of glycogen synthesis in a murine model of Pompe disease", *Human Molecular Genetics*; **19** (4): 684-696.
- [166] Ashe K et al (2010) "Inhibition of glycogen biosynthesis via mTORC1 suppression as adjunct therapy for Pompe disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **100** (4): 309-315.
- [167] Parenti G et al (2007) "Pharmacological enhancement of mutated alpha-glucosidase activity in fibroblasts from patients with Pompe disease", *Molecular Therapy*; **15** (3): 508-514.
- [168] Okumiya T et al (2007) "Chemical chaperones improve transport and enhance stability of mutant alpha-glucosidases in glycogen storage disease type II", *Molecular Genetics and Metabolism*; **90** (1): 49-57.
- [169] Flanagan JJ et al (2009) "The pharmacological chaperone 1-deoxynojirimycin increases the activity and lysosomal trafficking of multiple mutant forms of acid alpha-glucosidase", *Human Mutations*; **30** (12): 1683-1692.

- [170] Parenti G (2009) "Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics", *EMBO Molecular Medicine*; **1** (5): 268-279.
- [171] Gort L, Coll MJ y A Chabás (2007) "Glycogen storage disease type II in Spanish patients: High frequency of c.1076-1G>C mutation", *Molecular Genetics and Metabolism*; **92** (1-2):183-187.
- [172] Porto C et al (2009) "The pharmacological chaperone N-butyldeoxynojirimycin enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease fibroblasts", *Molecular Therapy*; **17** (6): 964-971.
- [173] Winchester B et al (2008) "Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting", *Molecular Genetics and Metabolism*; **93** (3): 275-281.
- [174] Jastrzebski M (2009) "Short PR interval in Pompe disease", *Journal of Internal Medicine*; **266** (6): 571-572.
- [175] Wierzba-Bobrowicz T et al (2007) "Adult glycogenosis type II (Pompe's disease): morphological abnormalities in muscle and skin biopsies compared with acid alpha-glucosidase activity", *Folia Neuropathologica*; **45** (4): 179-186.
- [176] Lewandowska E et al (2008) "Pathology of skeletal muscle cells in adult-onset glycogenosis type II (Pompe disease): ultrastructural study", *Folia Neuropathologica*; **46** (2): 123-133.
- [177] Wary C et al (2003) "Evaluation of muscle glycogen content by <sup>13</sup>C NMR spectroscopy in adult-onset acid maltase deficiency", *Neuromuscular Disorders*; **13** (7-8): 545-553.
- [178] San Millán B et al (2010) "Chorionic villi ultrastructure in the prenatal diagnosis of glycogenosis type II", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; en prensa.
- [179] Umaphysivam K et al (2001) "Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease", *Clinical Chemistry*; **47** (8): 1378-1383.
- [180] Gelb MH et al (2006) "Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; **29** (2-3): 397-404.
- [181] Kemper AR et al (2007) "Newborn screening for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations", *Pediatrics*; **120** (5): e1327-1334.
- [182] Dajnoki A et al (2008) "Newborn screening for Pompe disease by measuring acid alpha-glucosidase activity using tandem mass spectrometry", *Clinical Chemistry*; **54** (10): 1624-1629.

[183] Zhang XK et al (2008) "Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry", *Clinical Chemistry*; **54** (10): 1725-1728.

[184] Goldstein JL et al (2009) "Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory", *Muscle and Nerve*; **40** (1): 32-36.

[185] la Marca G et al (2009) "New strategy for the screening of lysosomal storage disorders: the use of the online trapping-and-cleanup liquid chromatography/mass spectrometry", *Analytical Chemistry*; **81** (15): 6113-6121.

[186] Lukacs Z et al (2009) "Diagnostic efficacy of the fluorometric determination of enzyme activity for Pompe disease from dried blood specimens compared with lymphocytes-possibility for newborn screening", *Journal of Inherited Metabolic Diseases*; **33** (1): 43-50.

[187] Duffey TA et al (2010) "A tandem mass spectrometry triplex assay for the detection of Fabry, Pompe, and mucopolysaccharidosis-I (Hurler)", *Clinical Chemistry*; **56** (12): 1854-1861.

[188] Chien YH et al (2009) "Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment", *Pediatrics*; **124** (6): e1116-125.

[189] Chien YH et al (2011) "Later-onset Pompe: early detection and early treatment initiation enable by newborn screening", *Journal of Pediatrics*; en prensa.



*Se autoriza la reproducción de la información contenida en esta guía informativa, siempre que se cite como fuente expresa a la AEEG.*

## **Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)**

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B  
30820 Alcantarilla  
Murcia (España)  
Telf. 675 62 96 85  
[http:// www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)  
Correo-e: [amhernan@ual.es](mailto:amhernan@ual.es)  
Correo-e: [jfsalido@inia.es](mailto:jfsalido@inia.es)



La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis se encuentra integrada en:

- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)  
<http://www.enfermedades-raras.org>
- European Organization for Rare Diseases (EURORDIS)  
[http:// www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)
- International Pompe Association (IPA)  
[http:// www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org)



**GUÍA INFORMATIVA PARA  
LA GLUCOGENOSIS TIPO III  
(ENFERMEDAD DE CORI-FORBES)**

**4ª edición**

***Alberto Molares Vila***

**Marzo de 2011**

***Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)***

## GUÍAS INFORMATIVAS DE LA AEEG

- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo I. Enfermedad de von Gierke.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo II. Enfermedad de Pompe.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo III. Enfermedad de Cori-Forbes.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo V. Enfermedad de McArdle.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo IX. Deficiencia de Fosforilasa Kinasa.

Estas guías se suministran gratuitamente. Para conseguir copias adicionales puede contactarse con:

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)  
C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B  
30820 Alcantarilla  
Murcia (España)  
Telf. 654 16 26 81  
Fax 968 93 88 13  
Página web:  
<http://www.glucogenosis.org/>

Correo-e: [amhernan@ual.es](mailto:amhernan@ual.es)  
Correo-e: [amolares@gmail.com](mailto:amolares@gmail.com)



La AEEG está constituida por pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como por personal sanitario con interés en el tratamiento de estas enfermedades.

La AEEG persigue los siguientes objetivos:  
Difundir información médica entre pacientes en un lenguaje comprensible.  
Facilitar el acceso de pacientes y del personal sanitario a fuentes de información y grupos de apoyo.  
Promover el contacto entre pacientes, médicos y las autoridades sanitarias.  
Difundir entre los enfermos y la comunidad médica los últimos avances científicos en el tratamiento de los distintos tipos de glucogenosis.  
Ayudar a la financiación de estudios y proyectos de investigación que promuevan un mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento.  
Organizar congresos y reuniones que faciliten el contacto entre el personal sanitario y los investigadores interesados en el tratamiento de las distintas glucogenosis.  
Publicar guías informativas para su difusión entre los pacientes y la comunidad médica.  
Promover el apoyo mutuo y el asociacionismo entre pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como la colaboración con otras asociaciones centradas en la lucha contra las enfermedades raras.

## ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE CORI-FORBES?

La enfermedad de Cori-Forbes es un desorden metabólico autosómico recesivo, causado por la deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno y asociado a una acumulación de glucógeno con cadenas anormalmente cortas. La mayoría de los pacientes tienen deficiencia de esta enzima tanto en el hígado como en el músculo (IIIa), pero cerca del 15% tienen deficiencia de la enzima únicamente en el hígado (IIIb) [1]. Estos subtipos han sido explicados por diferencias en la expresión de la enzima deficiente en tejidos humanos [2]. En casos raros, la pérdida selectiva de solamente una de las dos actividades desramificantes, glucosidasa o transferasa, da lugar al tipo IIIc o al IIIId, respectivamente. [3-4]. Clínicamente, los pacientes con glucogenosis tipo III presentan en la lactancia, o en la primera infancia, hepatomegalia, hipoglucemia, hiperlipidemia y retraso en el crecimiento. La debilidad muscular en aquellos con el tipo IIIa es mínima en la infancia pero puede llegar a ser más severa en adultos; algunos pacientes desarrollan cardiomiopatías.

### SINÓNIMOS

Déficit de Debrancher

Enfermedad de Cori-Forbes

Déficit de Amilo 1,6 Glucosidasa

Enfermedad por Depósito de Glucógeno, Tipo III

Glucogenosis Tipo III

*Entrada n° 232400 en McKusick's catalogue: Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [5].*

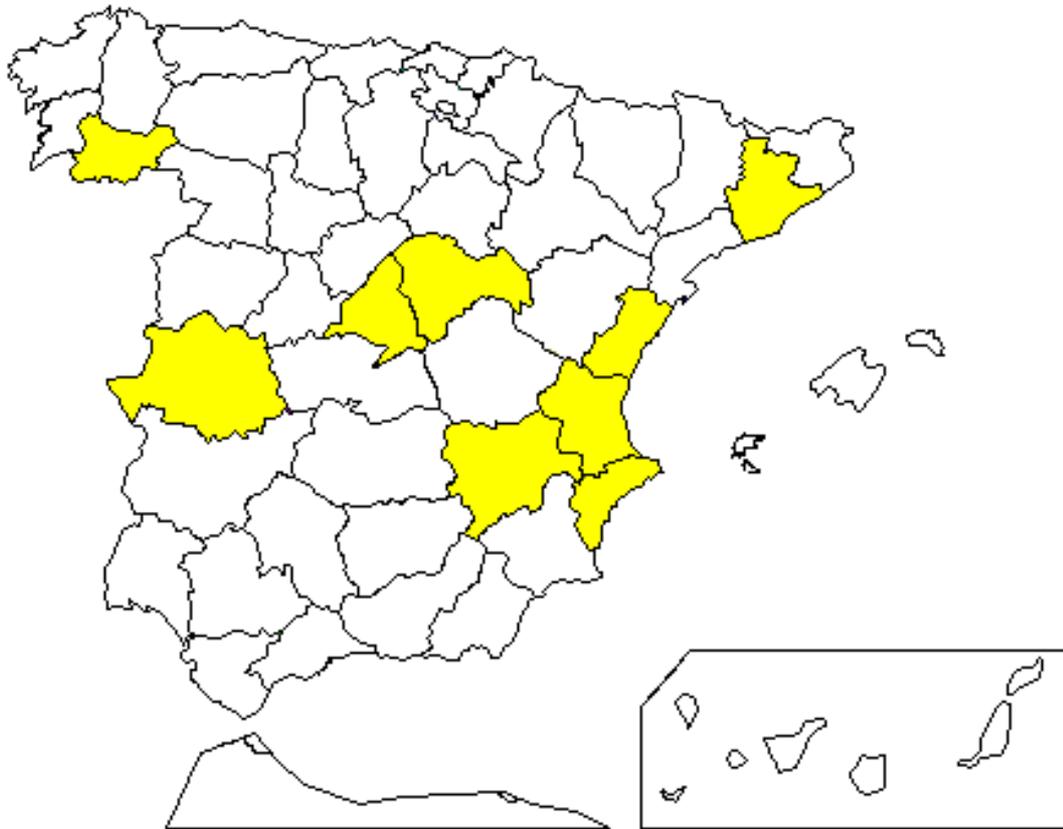
*Símbolo del gen: AGL (glycogen debrancher enzyme)*

La enfermedad de Cori-Forbes puede incluirse en cualquiera de las siguientes categorías:

- Glucogenosis.
- Enfermedades metabólicas.
- Enfermedades de depósito.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades raras o minoritarias.

### INCIDENCIA

La glucogenosis tipo III, al ser una enfermedad autosómica recesiva, afecta por igual a hombres y mujeres y está distribuida por varias razas y grupos étnicos. Se estima que en Europa se da un caso por cada 80.000 nacidos vivos. La frecuencia de esta enfermedad es más alta en ciertas poblaciones, tales como los Inuit de Norteamérica y los judíos sefardíes descendientes de la población del norte de África, entre los cuales la incidencia es aproximadamente de uno por cada 5.000 y de uno por cada 5.400 nacimientos, respectivamente [6]. Todos los pacientes de raza judía provenientes del norte de África tienen la variante IIIa [7]. También para la variante IIIa se ha detectado la mayor prevalencia en las Islas Feroe (Dinamarca), con uno por cada 3.600 individuos [8].



\* Distribución geográfica de la glucogenosis tipo III en España según datos de la AEEG.

De acuerdo con los datos de la AEEG, en España la enfermedad presenta casos puntuales en dos comunidades autónomas: Galicia y Extremadura, aunque, probablemente, existen casos sin diagnosticar en otras comunidades autónomas.

## **CAUSA DE LA ENFERMEDAD DE CORI-FORBES**

La glucogenosis tipo III está causada por una deficiencia de la actividad de la enzima desramificante del glucógeno, que dificulta la liberación de glucosa a partir del glucógeno, pero no afecta a la liberación de la glucosa en la gluconeogénesis. La mayoría de pacientes tienen afectados tanto los músculos, en general, como el hígado (tipo IIIa). Sin embargo, algunos pacientes (aproximadamente el 15 % de todos los casos tipo III) tienen sólo afectado el hígado, sin aparente enfermedad muscular (tipo IIIb). Desde las primeras etapas de la infancia, ambas variantes son casi indistinguibles de la tipo I, manifestando hepatomegalia, hipoglucemia, hiperlipidemia, retraso en el crecimiento, cardiomiopatía y miopatía esquelética variable y, en los caso más graves, cirrosis. En el tipo III, sin embargo, los niveles en sangre de lactato y ácido úrico son habitualmente normales y, en cambio, las elevaciones de las transaminasas hepáticas son prominentes. Los síntomas hepáticos mejoran con la edad y desaparecen después de la pubertad [9].

Todas las formas de glucogenosis tipo III muestran un patrón hereditario autosómico recesivo y están causadas por varias mutaciones del gen codificante de

la enzima desramificante *AGL*, que es un gen de gran tamaño (GenBank M85168), localizado en la región cromosómica 1p21. Posee 85 kb y contiene 35 exones. Existen seis isoformas de ARN mensajero codificados por dicho gen que difieren en la región no traducida 5' y en la distinta distribución tisular. La principal isoforma de ARN mensajero está presente tanto en el músculo como en el hígado y codifica a una proteína consistente de 1532 residuos aminoacídicos. La enzima desramificante muestra dos actividades catalíticas independientes en localizaciones separadas dentro de la misma cadena polipeptídica. Dichas actividades son la actividad transferasa y la amilo-1,6-glucosidasa; ambas son necesarias para la completa degradación del glucógeno [45]. Debido a que muchas mutaciones en el gen desramificante *AGL* ya han sido identificadas - actualmente se conocen más de 30 mutaciones distintas -, la mayoría de pacientes afectados son heterocigotos. Los pacientes con la variante IIIa aparentemente tienen una deficiencia generalizada de la actividad desramificante, la cual ha sido identificada en el hígado, músculo esquelético, corazón, eritrocitos y fibroblastos cultivados. Investigaciones recientes demuestran que una miopatía y/o cardiomiopatía progresiva se desarrolla sólo en los pacientes con esta deficiencia en la actividad desramificante generalizada. Los pacientes con la tipo IIIb son deficientes en la actividad desramificante en el hígado, pero tienen actividad enzimática normal en el músculo. La variante IIIa puede ser producida por varias mutaciones diferentes en el gen desramificante, mientras que la tipo IIIb está causada por dos mutaciones diferentes en el exón 3, codón 6 [10, 14].

Nuevos estudios indican la posibilidad de que la actividad de la enzima desramificante esté influida por el glucógeno, siendo capaz de regular la estabilidad de la propia enzima. Además, otras modificaciones de la enzima pueden jugar un papel importante en la patofisiología de la enfermedad de Cori [15].

## **SUBTIPOS CLÍNICOS**

Además de las glucogenosis tipo IIIa y IIIb, existen dos formas relativamente raras de la enfermedad llamadas IIIc y IIId. Sólo pocos casos de glucogenosis tipo IIIc están documentados, aunque sus manifestaciones clínicas no han sido completamente descritas. La variante IIIc tiene intacta la actividad transferasa pero es deficiente la actividad glucosidasa de la enzima desramificante. Por el contrario, se ha descrito un significativo número de casos con la variante IIId, la cual es clínicamente indistinguible de la IIIa. En esta variante, la actividad glucosidasa es normal en la enzima desramificante, pero es deficiente su actividad transferasa tanto en el hígado como en los tejidos musculares [3, 4, 16, 17].

## **SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE CORI-FORBES**

Hay que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas de la glucogenosis tipo III, incluso dentro de cada subtipo, varían de manera importante de unos pacientes a otros.

La hipoglucemia es poco frecuente en neonatos, a menos que el lactante experimente una enfermedad intercurrente que imposibilite unos horarios de alimentación normales. Estos episodios pueden responder sólo parcialmente a la administración de glucagón, la cual puede que no mejore la hipoglucemia de un niño que ha tenido un ayuno prolongado de varias horas [18].

Existen una serie de síntomas habituales en función, principalmente, de la edad del paciente [3, 9, 17, 19].

Los síntomas más comunes en **neonatos** con la glucogenosis tipo III son: *temblores, sudoración, irritabilidad, apnea, coma, hipotonía, letargia, alteraciones nutricionales, dificultad respiratoria, bradicardia y muerte súbita.*

Los **lactantes** pueden manifestar, además de aquellos observados en neonatos, estos otros síntomas: *malestar después de una siesta o del sueño nocturno, retraso en el crecimiento, muy buen apetito a pesar del pobre crecimiento, circunferencia abdominal creciente (poco frecuente), síntomas que sugieren hipoglucemia asociada a una enfermedad intercurrente.*

Las **complicaciones a largo plazo** de la hipoglucemia y/o el almacenamiento anormal de glucógeno incluyen [20]: *baja estatura, cirrosis, fallo hepático, adenoma hepático, carcinoma hepatocelular, intolerancia al ejercicio, pérdida y debilidad muscular, cardiomegalia, cardiomiopatía hipertrófica dilatada con disfunción ventricular, y fallo renal secundario a mioglobulinuria (raramente).*

En la adolescencia, los **adenomas hepáticos** (lesiones benignas) son poco frecuentes en el tipo III. Existe una baja probabilidad de aparición de fibrosis en el hígado, o en algunos casos raros pueden desarrollar cirrosis, que incluso contribuyan al desarrollo de hepatocarcinoma, por lo que una vigilancia especializada y continua es esencial para responder rápidamente a cualquier anomalía [21].

Dentro de las complicaciones a largo plazo, se ha constatado recientemente que los pacientes adultos con los subtipos IIIa y IIIb pueden sufrir una significativa **pérdida de densidad de masa ósea (osteoporosis)**, si se compara con las personas sanas, que provocaría un mayor riesgo de potenciales fracturas en cualquier parte del cuerpo y, de manera particular, en la zona lumbar de la columna vertebral. Como medida preventiva, puede ser recomendable un aporte suplementario de calcio en situaciones de baja ingesta de calcio a través de la dieta, especialmente en las fases de rápido crecimiento en la infancia [22].

Es frecuente encontrar **ovarios poliquísticos** en adolescentes y mujeres adultas afectadas, pero la fertilidad no se reduce [45].

Otros datos a tener en cuenta son:

- Los lactantes afectados están sanos al nacer y durante los primeros meses de vida.
- La **hepatomegalia** es rara hasta el segundo mes de vida, pero a partir de entonces puede aumentar gradualmente. El hígado es firme y uniforme en consistencia. Aunque la esplenomegalia ocurre a veces, los riñones no aumentan de tamaño. La hepatomegalia habitualmente desaparece cuando los pacientes alcanzan la pubertad.

- La mayoría de pacientes afectados tiene **retraso en el crecimiento** y baja estatura durante la lactancia y la infancia, aunque muchos pueden alcanzar niveles de crecimiento normal manteniendo sus niveles de glucosa sanguínea dentro de los rangos de referencia.
- Los **estadios de desarrollo vital** son normales.
- En los subtipos IIIa y IIIc la **debilidad y pérdida muscular** comienzan a aparecer en los pacientes que alcanzan la segunda y tercera década de vida. Algunos pacientes pueden desarrollar miopatía de carácter inhabilitante, aunque otros pueden tener sólo mínimos síntomas o signos [23].
- Una **cardiomiopatía hipertrófica dilatada** puede desarrollarse en algunos pacientes con los subtipos IIIa y IIIb cuando alcanzan la tercera y cuarta década de vida. Con todo, la disfunción cardíaca aparece raramente [24].
- Algunos trabajos informan de una típica **apariencia facial dismórfica** caracterizada por una hipoplasia facial media. Esta característica no se ha apreciado de forma generalizada [25].

## TRATAMIENTO

### ATENCIÓN MÉDICA

A los lactantes conviene administrarles alimentación frecuentemente a lo largo del día, y de forma continuada a través de sonda nasogástrica por la noche, para, de esta forma, asegurar un mantenimiento satisfactorio de los niveles de glucosa en sangre. Una vez que el niño haya alcanzado los dos o tres años de edad, la alimentación nocturna por sonda nasogástrica puede ser reemplazada por otra consistente en almidón de maíz crudo mezclado con agua, o con una bebida sin azúcar, a temperatura ambiente. Esta suspensión mantiene los niveles de glucosa en sangre en niveles satisfactorios entre tres y seis horas. No es recomendable sustituir el almidón de maíz por el de ningún otro cereal o tubérculo (por ej. arroz, patata,...), debido a que sólo el almidón de maíz alcanza los resultados deseados. Tampoco se debe usar agua caliente para una mejor solubilidad del almidón de maíz, pues dicha suspensión en caliente sólo mantiene niveles satisfactorios de glucosa en sangre durante no más de una o dos horas [26].

A veces pueden desarrollarse episodios de hipoglucemia incluso en pacientes que tienen prescrito un adecuado control dietético. Cuando un paciente experimenta más de un episodio de hipoglucemia, de manera muy ocasional, es recomendable proporcionar a la familia un medidor de glucosa junto con las instrucciones necesarias para su correcto uso.

El tratamiento de los episodios de hipoglucemia depende del estado mental del paciente. Para un paciente que está consciente y alerta, debe suministrarse una dosis de 15 gr. de carbohidratos simples es suficiente (por ej. 100 gr. de zumo de fruta, 3 cucharadas de azúcar de mesa o 15 gr. de glucosa en forma de pastillas o ampollas). Si los síntomas del paciente no mejoran apropiadamente, o si los niveles de glucosa sanguínea no se elevan por encima de 70 mg/dL (39 mmol/L) en 15 minutos, es

conveniente repetir la dosis de carbohidratos. Una falta de respuesta a la administración de la segunda dosis es más inusual, aunque si persiste dicho fallo se deberían buscar otras causas que puedan originar la hipoglucemia (por ej. una infección importante, administración de insulina exógena, insuficiencia adrenal, etc.). Es conveniente esperar 15 minutos antes de volver a comprobar el nivel de glucosa sanguínea o proceder con la administración de una segunda dosis de carbohidratos, debido a que el sobret ratamiento con azúcares simples de rápida absorción puede llegar a originar una hiperinsulinemia que sea la causa de una prolongada hipoglucemia. Si la administración oral de carbohidratos no fuera posible o no solucionara la hipoglucemia, entonces habría que proceder con tratamientos más agresivos, que variarían según nos encontráramos en una situación ambulatoria o hospitalaria:

- Tratamiento ambulatorio: Se puede probar la administración a los pacientes de glucagón subcutáneo en su propio domicilio, pero siempre teniendo en cuenta que los pacientes con glucogenosis tipo III que no hayan comido recientemente pueden no responder al glucagón, debido a que sus reservas de glucógeno, con unidades de glucosa capaces de ser extraídas en ausencia de la actividad de la enzima desramificante, pueden estar disminuidas. Es aconsejable disponer, por tanto, de viales de glucagón, así como conocer su correcta administración. La administración de glucagón subcutáneo procedería de la siguiente forma: 0,5 mg para pacientes que pesen menos de 20 Kg., o 1 mg para pacientes de más de 20 kg. Se aconseja contactar inmediatamente con los servicios médicos de urgencia más próximos si el paciente no responde a la administración subcutánea, debido a que, entonces, se hace necesario la administración de glucosa intravenosa.
- Tratamiento hospitalario: Si un paciente hospitalizado no responde a la administración oral de 30 gr. de glucosa, se recomienda administrar glucagón únicamente si el acceso venoso es problemático. El tratamiento más recomendable es la administración temprana de glucosa intravenosa, la cual es siempre beneficiosa. Por otra parte, la glucosa intravenosa no provoca náuseas ni vómitos, los cuales sí pueden seguir a la administración de glucagón. El tratamiento para la hipoglucemia aguda consiste en un bolo intravenoso de 2.5 mL/Kg. de glucosa al 10% en agua estéril. A continuación, es recomendable seguir con una infusión intravenosa de glucosa a un nivel similar al de la producción normal de glucosa hepática endógena. Este nivel en lactantes es aproximadamente 8-10 mg/Kg./min., y en niños es aproximadamente 5-7 mg/Kg./min; aunque siempre hay que tener en cuenta que estas indicaciones son solamente pautas, ya que los niveles efectivos reales pueden variar significativamente de un paciente a otro. Es imprescindible ajustar siempre la dosis para mantener los niveles de la glucosa del plasma por encima de 2.5 mmol/L (45 mg/dL) como mínimo. Siempre hay que considerar que la presencia de infecciones concurrentes, u otras enfermedades que interfieran con la ingestión dietética oral del paciente, pueden hacer necesaria la administración intravenosa de glucosa hasta que la condición se resuelva. La respuesta a la administración parenteral de glucosa es prácticamente inmediata.

Otras recomendaciones a tener en cuenta son [45]:

- Vacunaciones de rutina, incluyendo para la hepatitis B.

- Brazaletes de alerta médica hojas de asistencia en caso de urgencia para el control de la hipoglucemia.
- Precaución con determinados fármacos que pueden causar hipoglucemias (los betabloqueantes deberían ser usados con precaución en pacientes con cardiomiopatías debido a su potencial para enmascarar los síntomas de la hipoglucemia).
- Precaución con fármacos hipolipemiantes tales como las estatinas que pueden empeorar o desenmascarar una miopatía
- Precaución con los ayunos prolongados durante una operación quirúrgica o anestesia, así como durante periodos de enfermedad intercurrente.

En el caso de mujeres afectadas deberían también tenerse en cuenta la siguientes recomendaciones ginecológicas [45]:

- Supresión de los anticonceptivos orales que contengan estrógenos.
- Es crítico el mantenimiento de la normoglucemia y la eliminación de la hipoglucemia y cetosis durante el embarazo y en el momento del parto.
- Un parto planificado a través de su inducción y/o próximo a un centro hospitalario es importante para el aseguramiento del buen estado de la madre y su feto

#### **ATENCIÓN QUIRÚRGICA**

- La mayoría de los pacientes con glucogenosis tipo III no requieren ninguna atención quirúrgica especial, a excepción de la necesaria para obtener una biopsia del hígado, tan sólo en el caso de que la biopsia no se pueda obtener percutáneamente con seguridad, en el proceso de diagnóstico de la enfermedad.
- Los pacientes con los subtipos IIIa o IIIb que desarrollen cirrosis avanzada o carcinoma hepatocelular requieren de intervención quirúrgica, que puede incluir, a veces, el trasplante de hígado [27-28]. Se conocen ejemplos de excelentes resultados a largo plazo en el tratamiento de la enfermedad después de un trasplante hepático, con cuatro años de seguimiento posterior a la intervención quirúrgica [29].
- Ante cualquier intervención quirúrgica es necesaria una evaluación preoperatoria que incluya el conjunto de las enzimas hepáticas y la función hepática que ayude a determinar el anestésico más apropiado para la intervención [45].
- Es indispensable una adecuada coordinación entre los equipos de cirujanos y anestesistas para el adecuado mantenimiento de los niveles de glucemia intravenosa del paciente por encima de 70 mg/dL [45].
- Tratamientos como la succinilcolina deberían ser descartados debido a que pueden causar rhabdomiolisis en este tipo de pacientes [45].
- La monitorización para prevenir la hipoglucemia es crítica en las etapas pre-, peri- y postoperatoria [45].

## CONSULTAS AMBULATORIAS

- Es recomendable conseguir la implicación de un **genetista** en el seguimiento de todos los pacientes con glucogenosis tipo III, sin importar el subtipo.
- La evaluación anual por un **nutricionista** o un dietista especialista en enfermedades metabólicas es importante, fundamentalmente para controlar las necesidades energéticas del paciente durante el crecimiento. En un paciente con glucogenosis tipo III solamente está disponible una porción del contenido en glucosa del glucógeno metabólico, debido a la deficiencia de la actividad de la enzima desramificante; por lo tanto, un objetivo de la terapia dietética es asegurar el almacenamiento óptimo del glucógeno en estos pacientes.
- Se recomienda la implicación de un **gastroenterólogo** en la atención a pacientes con glucogenosis tipo III, porque estos pacientes pueden desarrollar cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular.
- Son recomendables las consultas periódicas con un **neurólogo** para los pacientes con los tipos IIIa y IIIc, porque pueden desarrollar una miopatía significativa, especialmente en su adolescencia.
- Es recomendable la consulta con un **cardiólogo** para los pacientes con glucogenosis tipo IIIa y IIIc, ya que estos pueden desarrollar una cardiomiopatía hipertrófica.

## ASPECTOS DIETÉTICOS

- El control meticuloso de la dieta es la terapia de apoyo principal para todas las formas de glucogenosis tipo III. Requiere la implicación habitual de un nutricionista o un dietista especialista en enfermedades metabólicas. El objetivo es asegurar niveles adecuados de glucosa en sangre durante el día y, especialmente, en la noche, así como unas reservas óptimas de glucógeno.
- Para los lactantes, la **alimentación frecuente** con leche materna o leche de fórmula proporciona cantidades adecuadas de glucosa y sus precursores durante el día, aun cuando ambos tipos de leche contienen casi un 50% de su valor energético en forma de grasas que proporcionan poco substrato gluconeogénico. Por ejemplo, 1000 calorías de grasas proporcionan menos de 0.08 moles (14 g) de los precursores de los carbohidratos, mientras que el mismo número de calorías de lactosa proporciona más de 1.4 moles (>250 g) de carbohidratos.
- Es necesario mantener la **normoglucemia** en lactantes durante la noche mediante alimentación continua por sonda nasogástrica. La alimentación puede consistir en leche de fórmula, fórmula enteral elemental o soluciones de glucosa o polímeros de glucosa (por ej., Fantomalt). Hay que fijar el nivel de infusión para proporcionar, aproximadamente, 8-10 mg/Kg./minuto de glucosa en un lactante, y aproximadamente 5-7 mg/Kg./minuto de glucosa en un niño. La bomba que aporta la alimentación nocturna se debe equipar de una alarma eficaz; han tenido lugar hipoglucemias e incluso muertes por culpa del mal funcionamiento de la bomba o de una retirada fortuita de la sonda.

- A medida que un lactante comienza a ingerir alimento sólido, se puede sustituir la fórmula o la leche materna por distintos alimentos. El objetivo es alcanzar una dieta que contenga aproximadamente un 55-65% de su valor energético en forma de carbohidratos, un 20-25% de grasas y un 15-20% de proteínas. Se recomienda una ingesta de proteínas de 3-4 g/Kg de peso.
- Como la ruta metabólica de la gluconeogénesis está intacta en pacientes con glucogenosis tipo III, la dieta puede incluir todos los precursores de la glucosa (proteínas, lactato, piruvato, glicerol,...). Al contrario de los pacientes con glucogenosis tipo I, no hay restricciones para el consumo de sacarosa, lactosa, galactosa y fructosa, debido a que estos carbohidratos no son fuentes de ácido láctico en pacientes con glucogenosis tipo III. Los ácidos grasos no se pueden convertir a glucosa, por lo que el mejor método es restringir el contenido en grasas en la dieta a no más del 20-25% del valor energético total; una limitación que tiene el beneficio añadido de ser saludable para el corazón.
- La alimentación nocturna continuada por sonda nasogástrica, para un niño de aproximadamente 2 años, se puede sustituir por suspensiones de maicena (almidón de maíz crudo) en agua o en una bebida baja en calorías. A pesar de que la concentración duodenal de amilasa pancreática a los 6-8 meses de vida alcanza niveles que se acercan a los de un adulto, lo más recomendable es retrasar la sustitución de las infusiones continuas nocturnas por las suspensiones de maicena hasta que el niño tenga la edad de 2-3 años, ya que, en líneas generales, los niños más jóvenes no suelen aceptar la suspensión cruda de maicena, probablemente debido a su textura algo desagradable.
- La dosis inicial de almidón de maíz (**Maizena**<sup>®</sup>) crudo en niños de dos años es aproximadamente 1.6 g/Kg. de masa corporal cada cuatro horas. Se puede preparar la maicena como una suspensión de una unidad de maicena por cada dos unidades de agua o bebida baja en calorías, siempre a temperatura ambiente. A medida que el niño vaya creciendo, los intervalos entre ingestiones nocturnas de maicena se pueden ir dilatando, generalmente hasta intervalos de seis horas o más con una dosis de 1.75-2.5 g/Kg. de masa corporal, con el propósito de mantener las glucemias en valores normales y las cetonas por debajo de 0.3 mmol/L. Conviene ser cauteloso y ajustar la cantidad de almidón de maíz administrada al mínimo posible porque el sobretratamiento puede dar lugar a hipoglucemias sintomáticas, probablemente debido a hiperinsulinismo inducido [30].
- Tratamiento con Glycosade: Inicialmente, en el año 2002 varios grupos de investigación (respectivamente liderados por los Dres. Karen Kumor, Ralph Waniska, David Weinstein, Phil Lee y Kaustuv Batycharria, estos dos últimos de Londres, Reino Unido) comenzaron a buscar un nuevo sustituto del almidón de maíz crudo, que permitiese espaciar más los tiempos de ingestión, especialmente durante el horario nocturno, con el propósito de alargar los periodos de descanso de los afectados por glucogenosis tipo I y III. Finalmente el grupo de los Dres. Lee y Batycharria identificaron el mejor candidato, denominado Glycosade y desarrollado por Vitaflo International Ltd. Entre el 2006 y 2007, el equipo del Dr. Weinstein realizó los primeros estudios sobre la eficacia del producto en 12 voluntarios, con glucogenosis tipos Ia y Ib, durante

el periodo nocturno y se encontró una mejora estadísticamente significativa en el mantenimiento de la normoglucemia durante más tiempo, en comparación con el tradicional almidón de maíz [31]. Este nuevo sustituto del almidón de maíz, Glycosade, fue aprobado para su uso en Inglaterra, Australia, Francia y Alemania. En EE.UU. y en España todavía está pendiente de aprobación. Entre el 2008 y el 2009, más de 30 pacientes con tipo Ia comenzaron a participar en nuevos estudios realizados por las universidades de Duke y Florida (EE.UU.) para optimizar la dosis de uso más adecuada para estos pacientes.

- En adolescentes y adultos, afectados con el subtipo IIIa, se recomienda una dieta con un alto porcentaje de proteínas (25% de las calorías totales), baja en carbohidratos complejos (inferior al 50% de las calorías totales), eliminación de los azúcares simples y los ayunos. Antes de acostarse, la ingestión de una fórmula con alto contenido proteico o de leche desnatada con adición de algún suplemento proteico puede ser beneficioso para aquellos que sufran miopatías. En el caso de afectados por el subtipo IIIb se debería evolucionar de una dieta restringida, como la aquí mencionada, a una dieta sana y equilibrada [45].

### **ACTIVIDAD FÍSICA**

Es conveniente animar a los pacientes a que participen en actividades físicas, incluyendo deportes de contacto (por ejemplo todos los deportes de equipo como el fútbol, baloncesto, balonmano, etc.), dentro de sus límites personales. No existe ningún informe de lesiones de hígado ni bazo como consecuencia de la práctica de deportes de contacto en pacientes con cualquier forma de glucogenosis tipo III. Como única advertencia para los pacientes con subtipo IIIa o IIIb, está contraindicada una actividad vigorosa ocasional cuando sus niveles de glucosa en sangre no están dentro de los valores de referencia, para evitar mayores complicaciones como calambres musculares, fallo renal e incluso rhabdomiolisis.

### **RECOMENDACIONES PARA LA REHABILITACIÓN MÚSCULOESQUELÉTICA, FUNCIONAL Y/O NEUROMUSCULAR**

Se recomienda la evaluación de fisioterapia cada seis meses, o más frecuentemente en función del estado físico, funcional o según necesidad.

Dicha evaluación debería contemplar:

- Evaluación musculoesquelética: movilidad/hipermovilidad/extensibilidad muscular, alineación de la columna y postural, alineación pélvica, anchura de la base de apoyo de pie, genu valgus/recurvatum, alineación de pie y tobillo, hiperextensión del codo.
- Evaluación de la fortaleza y resistencia.
- Evaluación del dolor.
- Evaluación estandarizada del estado de desarrollo/funcional apropiado en relación con la edad.

Además, debería evaluarse la capacidad para hacer ejercicio físico y sería necesario establecer una orientación individualizada de ejercicios, en función de las diferentes necesidades. La monitorización y optimización de los niveles de glucosa en sangre durante el ejercicio debería coordinarse con los requerimientos nutricionales y el nivel de actividad. En presencia de afectación cardíaca se recomienda la consulta y

seguimiento de un cardiólogo. La intervención de fisioterapia se basará en una evaluación fisioterapéutica previa.

El equipo de adaptación puede incluir:

- Intervención ortopédica.
- férulas de mano.
- Dispositivos de movilidad.
- Adaptación para la conducción de vehículos.
- Según sea necesario, uso de dispositivos/modificaciones para el acceso a recintos, transporte, actividades de la vida diaria, trabajo, estudios y participación en general.

Se recomienda la consulta a un especialista en patologías neuromusculares en cuanto sea el individuo diagnosticado, con posterior seguimiento así como los síntomas varíen. La evaluación neuromuscular de los afectados con síntomas de debilidad muscular debería incluir:

- Valoración para el posible tratamiento de la debilidad de las manos (síndrome del túnel carpiano).
- Caracterización de cualquier neuropatía periférica presente y evaluación de los factores contribuyentes no relacionados con la glucogenosis tipo III (diabetes mellitus, neuropatía desmielinizante, etc.).

Electromiogramas/estudios de conducción nerviosa de repetición deberían realizarse ante cualquier signo de polineuropatía o desarrollo de debilidad muscular intrínseca en manos. También se recomienda la consulta a un traumatólogo en caso necesario [45].

## DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico de la enfermedad implicaría la realización de las siguientes pruebas:

### ANÁLISIS DE LABORATORIO

- El examen inicial de laboratorio debe incluir las medidas de los niveles de **glucemia en sangre**, correlacionados con el tiempo transcurrido desde la última ingestión de alimento. Debido a que la ruta metabólica de la gluconeogénesis está intacta en pacientes con glucogenosis tipo III, éstos pueden mantener, generalmente, sus concentraciones de glucosa en sangre en valores aceptables durante varias horas después de una comida. No se aconseja ningún estudio de ayuno prolongado, porque los valores de glucosa sanguínea pueden disminuir rápidamente y sin previo aviso.
- Es esencial un estudio completo de la **función hepática**, incluyendo el tiempo de protrombina. Las transaminasas, que habitualmente son más altas en lactantes y niños, disminuyen generalmente durante la pubertad y llegan frecuentemente a situarse dentro del rango de referencia. Las alteraciones en el tiempo de protrombina ocurren únicamente en pacientes con fibrosis y/o cirrosis significativas. Las pruebas de laboratorio deberían incluir AST, ALT, tiempo de protrombina, bilirrubina y albúmina en suero cada 6 meses o anualmente para

monitorizar la extensión del daño hepático y delinear si existiera alguna evolución hacia una cirrosis hepática o incluso una mayor complicación. Los valores de la alfa-fetoproteína y el antígeno carcinoembrionario no predicen la presencia de adenomas hepatocelulares o transformación maligna [45].

- También se debe obtener un **perfil lipídico**. A veces pueden darse elevaciones modestas en los valores de colesterol, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos.
- Se deben evaluar los cuerpos cetónicos en sangre y orina, especialmente después de un ayuno breve (**hipercetonemia**). La cetosis en ayunas se destaca claramente. Es recomendable la adquisición de un medidor de cetonas para monitorizar de forma ambulatoria en el domicilio particular con el objetivo de mantenerse en valores normales en sangre, por debajo de 0.3 mmol/L, de manera continuada.
- Es conveniente medir los niveles de **lactato y ácido úrico en sangre** después de un ayuno breve. También estos valores se encuentran elevados en algunas ocasiones, aunque raramente por encima de unos valores moderados.
- Es necesario obtener siempre los valores de **creatinina quinasa sérica**, incluso en lactantes y niños, pero teniendo en cuenta que los pacientes con glucogenosis tipo IIIb no tienen ninguna implicación a nivel muscular, por lo que sus valores de creatinina quinasa están dentro de los valores de referencia. Aun así, debido a que la lesión significativa del músculo no comienza generalmente hasta la segunda o tercera década de vida, un valor dentro de los límites de referencia de creatinina quinasa no excluye la deficiencia de la actividad desramificante en el músculo, incluso en pacientes con glucogenosis tipo IIIa. No obstante, la mayoría de los pacientes con el subtipo IIIa tienen elevados sus niveles de creatinina quinasa de manera perceptible. En cualquier caso, no existe correlación entre los niveles de creatinina quinasa sérica y el grado de miopatía [32]. También son observadas frecuentemente concentraciones del ratio **aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT)** superiores a 500 U/L [45].
- Para confirmar la glucogenosis tipo III, los resultados de las pruebas de laboratorio deben demostrar un **glucógeno anormal** (es decir, ramas externas muy cortas, evidenciados en un ratio glucosa-1-fosfato/glucosa reducido), y una **deficiencia en la actividad de la enzima desramificante** en tejido hepático y/o muscular [33-34]. La actividad normal de la enzima desramificante en músculo no certifica el diagnóstico de los subtipos IIIa o IIIb. Un método alternativo mide la **actividad desramificante** (e incluso la cantidad absoluta de enzima) **en fibroblastos de la piel o linfocitos**. Este último método, sin embargo, no es de tanta confianza como el primero.
- Es recomendable el **análisis molecular del gen** de la enzima desramificante, a partir del ADN aislado de sangre periférica, en un laboratorio de referencia. Este estudio, además, certificaría el diagnóstico. La presencia de una de las dos mutaciones más comunes en el exón 3 (c.18\_19delGA y c.16C>T) está asociada con el fenotipo de glucogenosis IIIb.

- Nuevas pruebas se están ensayando para un mejor diagnóstico con técnicas no invasivas. Se ha encontrado que la prueba de actividad de la biotinidasa en suero puede ser útil para la ayuda en el diagnóstico de individuos afectados por glucogenosis tipo I y III [35].

### ANÁLISIS RADIOLÓGICO

- Las **ecografías abdominales** pueden proporcionar buenas estimaciones acerca del tamaño del hígado. Éste es un aspecto importante porque el hígado de este tipo de pacientes llega a reducirse, generalmente, con la edad. La ecografía abdominal también ayuda a monitorizar el hígado para detectar adenomas y carcinomas hepatocelulares [36]. Un factor a tener en cuenta es la ausencia de nefromegalia en este tipo de pacientes, a diferencia de los afectados por glucogenosis tipo I. En la población pediátrica sería razonable monitorizar la línea base y, luego, cada 12-24 meses dependiendo del caso [45].
- En el caso de las mujeres es recomendable realizar una **ecografía pélvica**, para detectar ovarios poliquísticos. Éstos son comunes en todos los subtipos de glucogenosis tipo III, aunque no parece interferir con la fertilidad de las pacientes.
- Se debe realizar un **TAC abdominal** (tomografía axial computerizada del abdomen) o **resonancia magnética** en pacientes adolescentes y adultos cada 6-12 meses ante sospecha de cirrosis hepática (contorno hepático nodular y manifestaciones de hipertensión venosa portal tales como la esplenomegalia), presencia de adenomas y evidencia de carcinoma hepatocelular [45].

### OTRAS PRUEBAS

- La **electromiografía** es esencial para la detección precoz de cambios miopáticos y permite supervisar el índice de progresión de la miopatía. Los electromiogramas y los estudios de conductividad nerviosa son generalmente anormales, mostrando evidencias de miopatía y un patrón mixto de miopatía y neuropatía. Estas evidencias pueden resultar de la acumulación de glucógeno de estructura anormal en el músculo esquelético y en los nervios periféricos [45].
- Aunque pocas veces realizada en pacientes afectados de glucogenosis tipo III, la prueba de esfuerzo del antebrazo demuestra un aumento en los niveles de lactato. Los niveles de ácido úrico también pueden ser elevados en este mismo contexto [45].
- Debido a que la hipertrofia ventricular, a veces asociada con cardiomiopatía y síntomas clínicos, ha sido suficientemente documentada en casos con glucogenosis tipo III, se recomienda evaluaciones periódicas del ritmo cardiaco mediante **electrocardiogramas** y para la hipertrofia ventricular mediante **ecocardiografías**. Dichas ecocardiografías deberían medir el espesor de la pared cardiaca, la masa ventricular y la función sistólica y diastólica. En el caso de afectados con el subtipo IIIa, sería aconsejable obtener la línea base y realizar sucesivas evaluaciones cada 12-24 meses. Para los individuos con el subtipo IIIb, además de obtener la línea base, bastaría con repetir las evaluaciones cada 5 años. Sería igualmente prudente realizar series de electrocardiogramas estándar

de 12 derivaciones cada dos años en los afectados con el subtipo IIIa para examinar el ritmo cardiaco. En el caso de individuos con síntomas clínicos tales como palpitaciones, o que desarrollen una normalidad en los electrocardiogramas, o incluso aquellos que desarrollen una moderada o más severa hipertrofia ventricular, está indicada una monitorización electrofisiológica adicional [45].

- La **administración de glucagón** dos horas después de una comida rica en carbohidratos generalmente induce una subida normal en los valores de glucemia sanguínea. La administración de la misma dosis de glucagón después de 6 - 8 horas de ayuno, raramente afecta a los niveles de glucosa en sangre. La administración de glucagón a pacientes con glucogenosis tipo III es completamente segura porque la hormona no induce las peligrosas elevaciones del lactato en sangre que, ocasionalmente, sí pueden suceder en pacientes con glucogenosis tipo I que reciben esta hormona.
- La **administración oral de galactosa o fructosa** (1,75 g/Kg.) induce generalmente una subida normal de los valores de glucemia sanguínea. No ocurre ninguna elevación en los niveles de lactato en sangre por la ingestión de estos carbohidratos en pacientes con glucogenosis tipo III, mientras que los niveles se elevan claramente en pacientes con glucogenosis tipo I. Aunque los tipos I y III pueden ser casi indistinguibles durante lactancia e infancia, no se recomiendan las pruebas del glucagón o la administración de galactosa o fructosa para distinguir entre estas condiciones, porque estas pruebas pueden causar elevaciones del ácido láctico repentinas y potencialmente peligrosas.
- La monitorización de los pacientes, a través de la **escala MELD** (del acrónimo inglés MELD, Model for end-stage Liver Disease), es usada para evaluar la severidad de la enfermedad hepática [45].

## RESULTADOS HISTOLÓGICOS

El glucógeno acumulado en el hígado de pacientes con glucogenosis tipo III causa una extensa distensión de los hepatocitos. Los ácidos grasos raramente se acumulan en el hígado; esto distingue, desde el aspecto histológico hepático, al tipo III del tipo I. Además, las paredes fibrosas se forman generalmente en el hígado de pacientes con el tipo III, pero no en el hígado de pacientes con tipo I. El grado de fibrosis se extiende de fibrosis periportal mínima a cirrosis micronodular. Esta fibrosis no es generalmente progresiva en la mayoría de los pacientes, aunque, en casos puntuales, sí puede evolucionar hacia una cirrosis severa [37-39].

Son frecuentes los adenomas hepáticos, aunque, se dan pocos casos de transformación maligna a carcinoma hepatocelular [40-41].

## DIAGNÓSTICO PRENATAL Y CONSEJO GENÉTICO

Se debería ofrecer el consejo genético a todos los padres y madres con algún hijo/a con glucogenosis tipo III y a todos los adultos afectados por dicha patología. El riesgo de recurrencia de la pareja que haya tenido algún hijo/a con la glucogenosis tipo III es del 25%. Los análisis de mutaciones en el ADN son necesarios para la identificación de miembros familiares adicionales que pudiesen también ser portadores de la enfermedad [45].

El diagnóstico prenatal y la detección del portador es realizado, comunmente, por análisis mutacional del ADN, o bien, sobre muestras de vellosidades coriónicas cultivadas, o bien sobre amniocitos, idealmente sobre los sujetos a los que se identificara previamente sus mutaciones del gen de la *enzima desramificante AGL*. Cuando se conocen las mutaciones en la familia, el análisis molecular es la prueba más adecuada a realizar. El diagnóstico genético preimplantacional es otra opción reproductiva viable [42,43,45].

Con los debidos cuidados de su enfermedad, las mujeres con glucogenosis tipo III pueden tener embarazos de curso normal.

## PARA MÁS INFORMACIÓN

Aquellos médicos, pacientes y sus familiares, interesados en obtener más información sobre la enfermedad y su tratamiento, pueden consultar la información disponible en la página web de eMedicine [44] o ponerse en contacto con:

Alberto Molares Vila  
Coordinador del Programa Científico de la AEEG  
Vigo  
Teléfono: 986 277 198  
Correo-e: amolares@gmail.com

Agradecemos la colaboración en la confección de esta guía a:

Dra. Iria Blanco Barca  
Facultativo Especialista de Área - Servicio de Farmacia  
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo  
Hospital Xeral-Cíes  
Pizarro, 22  
36204 Vigo  
Correo electrónico: iria.blanco@gmail.com

Dr. José M<sup>a</sup> González Valls  
Especialista en Análisis Clínicos  
Laboratorio Sagunto 99  
Valencia  
Correo electrónico: jgonzalez@uch.ceu.es

## REFERENCIAS

[1] Shen J et al (1996) “Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle”, *Journal of Clinical Investigation*; **98**: 352-357.

[2] Endo Y et al (2006) “Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey”, *Journal of Human Genetics*; **51**: 958-963.

- [3] Van Hoof F y HG Hers (1967) "The subgroups of type III glycogenosis", *European Journal of Biochemistry*; **2**: 265-270.
- [4] Ding JH et al (1990) "Immunoblot analyses of glycogen debranching enzyme in different subtypes of glycogen storage disease type III", *Journal of Pediatrics*; **116**: 95-100.
- [5] McKusick VA ed. (2004) *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore. The Johns Hopkins University. Entry n° 232400.
- [6] Zimakas PJ y CJ Rodd CJ (2205) "Glycogen storage disease type III in Inuit children", *Canadian Medical Association Journal*; **172** (3): 355-358.
- [7] Parvari R et al (1997): "A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients", *European Journal of Human Genetics*; **5** (5): 266-270.
- [8] Santer R et al (2001) "Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands", *European Journal of Human Genetics*; **9**: 388-391.
- [9] Chen YT (2001) "Glycogen storage diseases", en Scriver CR et al eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York. McGraw-Hill; pp. 1521-1551.
- [10] Shen JJ y YT Chen (2002) "Molecular characterization of glycogen storage disease type III", *Current Molecular Medicine*; **2** (2):167-175.
- [11] Hadjigeorgiou GM et al (199) "Novel donor splice site mutations of AGL gene in glycogen storage disease type IIIa", *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; **22** (6): 762-763.
- [12] Chen YT (1999) "A novel point mutation in an acceptor splice site of intron 32 (IVS32 A-12→G) but no exon 3 mutations in the glycogen debranching enzyme gene in a homozygous patient with glycogen storage disease type IIIb", *Human Genetics*; **104** (1): 111-112.
- [13] Illingworth B et al (1956) "Amylo-1,6-glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease", *Journal of Biological Chemistry*; **218**: 123-130.
- [14] Shaiu WL et al (2000) "Genotype-phenotype correlation in two frequent mutations and mutation update in type III glycogen storage disease", *Molecular Genetics and Metabolism*; **69** (1): 16-23.
- [15] Cheng A et al. (2007) "A role for AGL ubiquitination in the glycogen storage disorders of Lafora and Cori's disease", *Genes Dev*; **21**(19):2399-409.

- [16] Sugie H et al (2001) "Novel exon 11 skipping mutation in a patient with glycogen storage disease type III<sub>d</sub>", *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; **24** (5): 535-545.
- [17] Howell RR y JC Williams (1983) "The glycogen storage diseases", en Stanbury WJ et al eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5<sup>th</sup> ed. New York. McGraw-Hill; pp. 141-166.
- [18] Snappes I y S Van Creveld (1928) "Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant", *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*; **52**: 1315-1317.
- [19] Brown B (1985) "Diagnosis of glycogen storage disease", en Ra W ed. *Congenital Metabolic Disease, Diagnosis and Treatment*. Basel. Dekker; p. 227.
- [20] Van Creveld S y F Huijing (1964) "Differential diagnosis of the type of glycogen disease in two adult patients with long history of glycogenosis", *Metabolism*; **13**: 191-198.
- [21] Demo E et al. (2007) "Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long-term complication?" *J Hepatol*; **46**(3):492-8.
- [22] Mundy HR et al. (2008) "Reduction in bone mineral density in glycogenosis type III may be due to a mixed muscle and bone deficit", *J Inherit Metab Dis*; **31**(3):418-23.
- [23] DiMauro S et al (1979) "Debrancher deficiency: neuromuscular disorder in 5 adults", *Annals of Neurology*; **5** (5): 422-436.
- [24] Lee PJ et al (1997) "Comparison of the functional significance of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and glycogenosis type III", *American Journal of Cardiology*; **79** (6): 834-838.
- [25] Cleary MA et al (2002) "Facial appearance in glycogen storage disease type III", *Clinical Dysmorphology*; **11** (2): 117-120.
- [26] Gremse DA et al (1990) "Efficacy of cornstarch therapy in type III glycogen-storage disease", *American Journal of Clinical Nutrition*; **52** (4): 671-674.
- [27] Haagsma EB et al (1997) "Type III<sub>b</sub> glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma", *Hepatology*; **25** (3): 537-540.
- [28] Matern D et al (1999) "Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV", *European Journal of Pediatrics*; **158** Suppl 2: S43-48.
- [29] Iyer SG et al. (2007) "Long-term results of living donor liver transplantation for glycogen storage disorders in children", *Liver Transpl*; **13**(6):848-52
- [30] Wolfsdorf JI y JF Crigler (1999) "Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; **29** (2): 136-143.

- [31] Correia CE, et al. (2008) "Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib", *American Journal of Clinical Nutrition*; **88** (5): 1272- 1276.
- [32] Bhuiyan J et al (2003) "A simple, rapid test for the differential diagnosis of glycogen storage disease type 3", *Clinica Chimica Acta*; **335** (1-2): 21-26.
- [33] Forbes G (1953) "Glycogen Storage Disease. Report of a case with abnormal glycogen structure in liver and skeletal muscle", *Journal of Pediatrics*; **42**: 645-652.
- [34] Illingworth B y G Cori G (1952) "Structure of glycogens and amylopectins, III. Normal and abnormal human glycogen", *Journal of Biological Chemistry*; **199**: 653-659.
- [35] Paesold-Burda P et al. (2007) "Elevated serum biotinidase activity in hepatic glycogen storage disorders—a convenient biomarker", *J Inherit Metab Dis*; **30**(6):896-902
- [36] Lee P al (1994) "Hepatic ultrasound findings in the glycogen storage diseases", *British Journal of Radiology*; **67** (803): 1062-1066.
- [37] Coleman RA et al (1992) "Glycogen debranching enzyme deficiency: long-term study of serum enzyme activities and clinical features", *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; **15** (6): 869-881.
- [38] Markowitz AJ et al (1993) "A man with type III glycogenosis associated with cirrhosis and portal hypertension", *Gastroenterology*; **105** (6): 1882-1885.
- [39] Okuda S et al (1998) "Fatal liver cirrhosis and esophageal variceal hemorrhage in a patient with type IIIa glycogen storage disease", *Internal Medicine*; **37** (12): 1055-1057.
- [40] Labrune P et al (1997) "Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature", *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; **24** (3): 276-279.
- [41] Siciliano M et al (2000) "Hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis in type IIIa glycogen storage disease", *Journal of Clinical Gastroenterology*; **31** (1): 80-82.
- [42] Shen J et al (1998) "Prenatal diagnosis and carrier detection for glycogen storage disease type III using polymorphic DNA markers", *Prenatal Diagnosis*; **18** (1): 61-64.
- [43] Yang BZ et al (1990) "Definitive prenatal diagnosis for type III glycogen storage disease" *American Journal of Human Genetics*; **47** (4): 735-739.
- [44] Glycogen-Storage Disease Type III. eMedicine. 2006. (<http://www.emedicine.com/ped/topic479.htm>).

[45] Kishnani, P. S. et al. (2010). Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet. Med* **12**, 446-463.

### **OTRAS FUENTES**

- Asociación Francesa de Glucogenosis: <http://www.glycogenose.org>
- Asociación Alemana de Glucogenosis: <http://www.glykogenose.de/>
- Asociación Italiana de Glucogenosis: <http://www.aig-aig.it/>
- Asociación Británica de Glucogenosis: <http://www.agsd.org.uk/>
- Asociación Americana de Glucogenosis: <http://www.agsdus.org>
- Sistema de Información de Enfermedades Raras (SIRE): <http://cisat.isciii.es>
- Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

.....

*Se autoriza la reproducción de la información contenida en esta guía informativa,  
siempre que se cite como fuente expresa a la AEEG.*

## Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B

30820 Alcantarilla

Murcia (España)

Telf. 654 16 26 81

Fax 968 93 88 13

[http:// www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)

Correo-e: [amhernan@ual.es](mailto:amhernan@ual.es)

Correo-e: [amolares@gmail.com](mailto:amolares@gmail.com)



La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis se encuentra integrada en:

• Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

<http://www.enfermedades-raras.org>

• European Organization for Rare Diseases (EURORDIS)

[http:// www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)

• International Pompe Association (IPA)

[http:// www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org)



asociación española  
enfermos **glucogenosis**

**GUÍA INFORMATIVA PARA  
LA GLUCOGENOSIS TIPO IX  
(DEFICIENCIA DE FOSFORILASA KINASA)**

**5ª edición**

***Laura Castells Molines  
Leonor Fernández Marcos  
Alberto Molaes Vila***

**Marzo de 2011**

***Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)***

## GUÍAS INFORMATIVAS DE LA AEEG

- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo I. Enfermedad de von Gierke.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo II. Enfermedad de Pompe.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo III. Enfermedad de Cori –Forbes
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo V. Enfermedad de McArdle.
- Guía Informativa para la Glucogenosis Tipo IX. Deficiencia de Fosforilasa Kinasa.

Estas guías se suministran gratuitamente. Para conseguir copias adicionales puede contactarse con:

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)  
C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B  
30820 Alcantarilla  
Murcia (España)  
Telf. 696 41 95 19  
Fax 968 93 88 13  
Página web: [www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)  
Correo-e: [amhernan@ual.es](mailto:amhernan@ual.es)



La AEEG está constituida por pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como por personal sanitario con interés en el tratamiento de estas enfermedades.

La AEEG persigue los siguientes objetivos:

- Difundir información médica entre pacientes en un lenguaje comprensible.
- Facilitar el acceso de pacientes y del personal sanitario a fuentes de información y grupos de apoyo.
- Promover el contacto entre pacientes, médicos y las autoridades sanitarias.
- Difundir entre los enfermos y la comunidad médica los últimos avances científicos en el tratamiento de los distintos tipos de glucogenosis.
- Ayudar a la financiación de estudios y proyectos de investigación que promuevan un mejor conocimiento de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento.
- Organizar congresos y reuniones que faciliten el contacto entre el personal sanitario y los investigadores interesados en el tratamiento de las distintas glucogenosis.
- Publicar guías informativas para su difusión entre los pacientes y la comunidad médica.
- Promover el apoyo mutuo y el asociacionismo entre pacientes y familias de pacientes afectados por los distintos tipos de glucogenosis, así como la colaboración con otras asociaciones centradas en la lucha contra las enfermedades raras.

## ¿QUÉ ES LA GLUCOGENOSIS TIPO IX?

La glucogenosis tipo IX es una enfermedad metabólica hereditaria, consistente en una deficiencia congénita de la enzima Fosforilasa b Kinasa (FBK). Esta enzima tiene como función activar a otra enzima: la fosforilasa, la cual juega un papel fundamental en el metabolismo del glucógeno al regular la glucogenólisis en diversos tejidos del organismo. Una ausencia o deficiencia de la FBK provoca la inactividad de la fosforilasa, situación que puede traducirse en una acumulación de glucógeno, principalmente en el hígado y en el tejido muscular.

Esta patología está incluida, por tanto, dentro del grupo de glucogenosis que provocan alteraciones en el sistema de la fosforilasa. La fosforilasa tiene como función la obtención de glucosa a partir de las reservas de glucógeno mediante su fosforilación. Las enzimas implicadas en la activación de la fosforilasa son la adenilato ciclasa, la proteína cinasa y la fosforilasa b kinasa (también denominada fosforilasa b cinasa), dando lugar las deficiencias en cada una de ellas a distintos tipos de glucogenosis. Inicialmente, la deficiencia en la Fosforilasa b Kinasa fue clasificada como un subtipo de la glucogenosis tipo VI, también conocida como enfermedad de Hers o déficit de fosforilasa [1-2]. Sin embargo, desde mediados de la década de los setenta la deficiencia en FBK se categoriza individualmente como glucogenosis tipo IX [3]. Aún así, persisten algunos autores que no acaban de aceptar esta ordenación numérica [4].

La glucogenosis tipo IX se caracteriza por ser una de las formas más benignas de glucogenosis, pues provoca síntomas sólo durante la infancia y adolescencia. Con la edad, las secuelas clínicas y bioquímicas propias de la enfermedad tienden a remitir gradualmente, y la mayor parte de los adultos son asintomáticos.

*Entrada n° 306000 en McKusick's catalogue: Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [5].*

### SINÓNIMOS

Deficiencia de Fosforilasa Kinasa  
Deficiencia de Fosforilasa b Kinasa (FBK)  
Glucogenosis Hepática Benigna

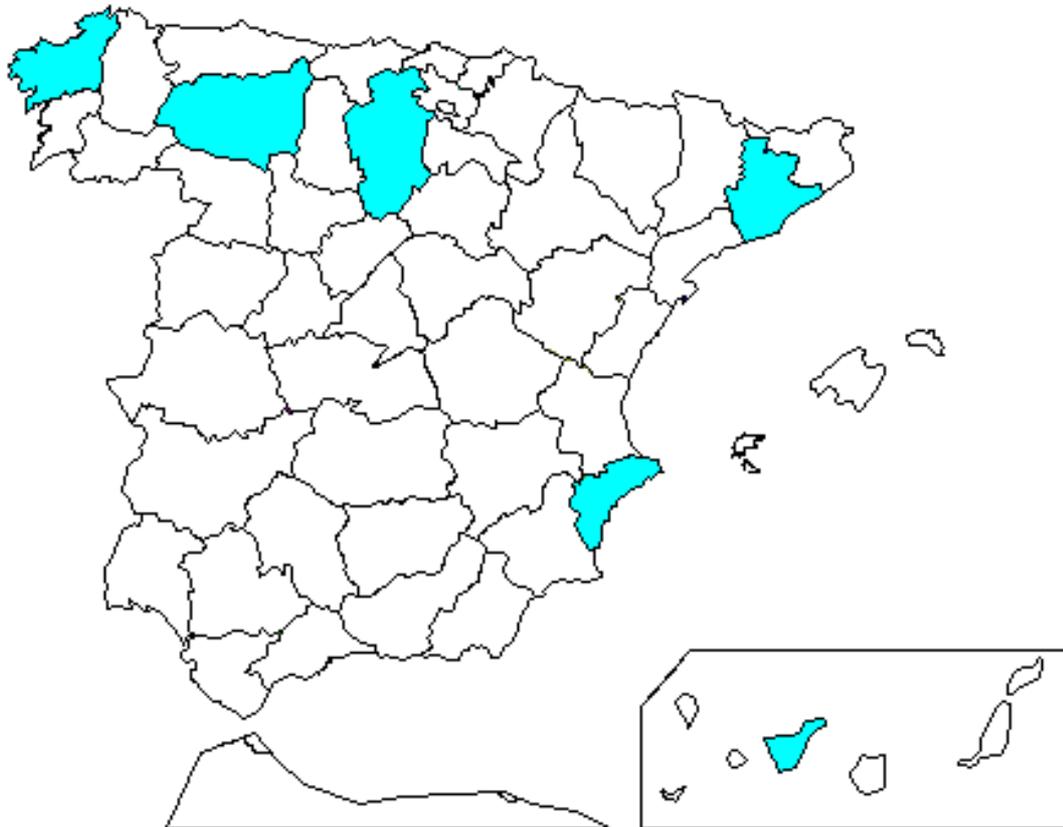
La glucogenosis tipo IX puede incluirse en cualquiera de las siguientes categorías:

- Glucogenosis.
- Enfermedades metabólicas.
- Enfermedades de depósito.
- Enfermedades genéticas.
- Enfermedades raras.

### INCIDENCIA

Diversos estudios confirman que esta patología podría ser una de las glucogenosis más comunes; sin embargo, debido principalmente al buen pronóstico de la

enfermedad, en muchos casos puede pasar inadvertida y no ser diagnosticada. Esto puede explicar que en las asociaciones de enfermos suelen ser minoritarios los afectados por este tipo de glucogenosis.



\*Distribución geográfica de la enfermedad de FBK en España según datos de la AEEG. No obstante, es muy posible que la distribución real de la enfermedad sea más amplia, ya que aquellos pacientes residentes en regiones sin médicos con experiencia es más que probable que no estén diagnosticados.

## SUBTIPOS CLÍNICOS

La Fosforilasa B Kinasa es una proteína compleja, ya que tiene una naturaleza de enzima tetramérica, al estar dividida en cuatro subunidades proteicas distintas (Alpha, Beta, Gamma y Delta), cada una de ellas determinada por un cromosoma diferente. Las alteraciones en cada una de estas subunidades dan lugar a varios subtipos de la glucogenosis tipo IX, cada uno caracterizado por afectar a tejidos distintos y por tener un modo propio de herencia.

Los tres subtipos más comunes se clasifican como glucogenosis tipo IX-a, IX-b y IX-c, y están ligados, respectivamente, a alteraciones en las subunidades proteicas Beta (cromosoma 16), Alpha (cromosoma X) y Gamma (cromosoma 7). Las mutaciones causantes de alteraciones en la subunidad Delta están ligadas a la regulación del calcio, pero no tienen secuelas clínicas. Todos los subtipos producen afectación durante la infancia, aunque los síntomas, en la mayor parte de los casos, tienden a remitir a lo largo de la vida del paciente.

- **Glucogenosis tipo IX-a, o déficit autosómico de Fosforilasa b Kinasa hepática.** Sigue un patrón de herencia autosómico recesivo, al estar localizado el gen

responsable de la mutación en el cromosoma 16q12. De la misma forma que el subtipo IX-c, puede afectar por igual a hembras y a varones. El subtipo IX-a se caracteriza por remitirse exclusivamente al hígado, no provocando afectación alguna del músculo esquelético.

- **Glucogenosis tipo IX-b, o déficit de Fosforilasa b Kinasa hepática ligada al cromosoma X (XLG).** Es probablemente el subtipo más frecuente [6]. Sigue un patrón de herencia ligado al sexo, y afecta normalmente sólo a varones. No hay afectación del músculo esquelético, al igual que en el tipo IX-a, siendo estas dos variedades clínicamente indistinguibles entre sí. El síntoma más frecuente es la hepatomegalia, que puede ir acompañado, entre otras manifestaciones adicionales, por una hipoglucemia moderada, retrasos en el crecimiento, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipercetosis. Al mejorar los síntomas con la edad, la mayor parte de los adultos tienen una estatura normal y no sufren dolencias hepáticas.

La variedad XLG se divide, asimismo, en dos subtipos: XLG I, con una deficiencia en la actividad de la fosforilasa kinasa en sangre y en el hígado; y XLG II, con una actividad normal en sangre pero variable en el hígado. Ambos subtipos son causados por mutaciones en genes distintos [7-9].

- **Glucogenosis tipo IX-c, o déficit autosómico de Fosforilasa b Kinasa hepática y muscular.** Con una transmisión autosómica recesiva, al estar ligado al cromosoma 7p12, este déficit enzimático afecta al hígado y también al músculo. Los síntomas predominantes durante la niñez son hepatomegalia y retraso en el crecimiento. Algunos pacientes pueden presentar también hipotonía muscular que normalmente suele ser moderada, aunque en algunos casos puede ser severa e ir acompañada de contracturas. Se han descrito también casos en los que este subtipo produce miocardiopatía, aunque esto es extremadamente raro.

## SÍNTOMAS DE LA GLUCOGENOSIS TIPO IX

Aunque cada paciente puede presentar peculiaridades propias, dependiendo del subtipo de la enfermedad que sufra y de su grado efectivo de deficiencia enzimática, puede afirmarse que los síntomas más característicos de la enfermedad durante la infancia son [10-12]:

- **Hepatomegalia.** El principal síntoma y común entre estos casos es la distensión abdominal, en algunos casos puede manifestarse con vómitos por las mañanas, debido a la bajada de la glucosa, con un fuerte olor a acetona.

Esta hepatomegalia suele ser masiva en una primera fase temprana de la vida, pero va cediendo gradualmente, tendiendo a desaparecer o a ser muy leve en la adolescencia y en la vida adulta. En algunos casos puede ir acompañada por un agrandamiento del bazo.

- **Hipoglucemia.** Suele ser leve en los casos que aparece, y provoca valores bajos de glucosa en sangre en periodos de ayuno. Aun así, existe una respuesta normal de la glucosa de la sangre al glucagón.

- **Menor estatura.** Suelen estar algo por debajo de la media de sus compañeros, pero no por ello son los más bajos; en la mayoría de los casos su altura y peso se desarrollan con gran equilibrio y normalidad de acuerdo su edad. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes adquieren una talla normal con el curso de los años.
- **Retraso en la pubertad.**
- **Niveles por encima de lo normal de las enzimas hepáticas.**
- **Niveles de colesterol y triglicéridos ligeramente elevados.**
- **Hipotonía muscular cuando hay déficit de la enzima en el músculo.** Cuando se presenta suele ser leve, aunque generalizada.
- **Desarrollo psicomotor.** Existen diferentes experiencias, hay casos en que el niño no presenta ni manifiesta ningún problema a este nivel, pero hay otros en que si se aprecia algún retraso al respecto. Hay niños que desde muy pequeños han practicado algún deporte sin ningún tipo de limitación, al principio sus padres, como es lógico, se preocupaban por cómo actuaría el niño a medida de que se fuera cansando, teniendo a mano alguna bebida o alimento que le aportara glucosa, para evitar una posible hipoglucemia, pero en estos casos no hubo problema alguno. En otros casos, ha habido algún retraso en el desarrollo psicomotor, menos agilidad que los otros niños de su edad, pero ese problema ha ido disminuyendo con el paso del tiempo, adquiriendo más resistencia y haciéndose menos notoria la diferencia respecto a los demás.

## DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Una edad frecuente de diagnóstico de la enfermedad es alrededor de los dos años de edad, lo cual no significa que no se manifieste antes.

Suele variar la manera en cómo se diagnostica esta enfermedad. En ocasiones con una simple muestra de sangre del afectado y de la madre es suficiente para su diagnóstico, en otros casos ha sido necesario practicarles una biopsia, una punción hepática, para poder llegar a su diagnóstico, acompañados estos resultados de un estudio genético de los padres para determinar con exactitud el tipo y subtipo, y a cuál cromosoma está ligado.

Ante la sospecha de glucogenosis tipo IX, debe ponerse en marcha un proceso de diagnóstico que incluirá siempre análisis sanguíneos, así como radiografías y pruebas de ultrasonido del hígado con el objeto de detectar posibles anomalías en dicho órgano. La glucogenosis tipo IX debe considerarse siempre dentro del diagnóstico diferencial en niños con hepatomegalia crónica aparentemente asintomática [13].

En lo referente a los análisis sanguíneos debe resaltarse que la hiperlipidemia, la hiperlactacidemia en ayuno y/o la elevación de las transaminasas sugieren el diagnóstico de deficiencia de fosforilasa kinasa, particularmente si se está ante la

presencia de hepatomegalia. En los casos con afectación muscular, los niveles de CPK pueden estar por encima de lo normal.

Cuando no se cuente con un estudio genético previo, el diagnóstico de la glucogenosis tipo IX deberá incluir una medición de la actividad de la enzima Fosforilasa b Kinasa en leucocitos y/o en el tejido hepático, siempre que los síntomas, análisis sanguíneos y estudios ecográficos sugieran una posible deficiencia de dicha proteína. Es recomendable llevar a cabo una medición de la actividad de la FBK en los leucocitos, pues dicho análisis únicamente requiere una extracción sanguínea y los resultados estarían disponibles en poco tiempo. Este tipo de estudio tiene una alta fiabilidad, aunque en algunos casos puede resultar no concluyente, por lo que para todos los pacientes resulta conveniente confirmar un diagnóstico **definitivo** de la enfermedad mediante la determinación exacta de los niveles de actividad enzimática a partir del análisis bioquímico de una biopsia hepática. En los casos con afectación muscular es conveniente llevar a cabo este mismo proceso de análisis en una biopsia del músculo esquelético.

Si existen antecedentes familiares que hayan desembocado en la realización de estudios genéticos tendentes a identificar las mutaciones de los padres, entonces es posible diagnosticar la enfermedad en nuevos afectados de una forma rápida, precisa y no invasiva, mediante un análisis de ADN, a partir de una muestra sanguínea del paciente, que confirmará la enfermedad si se advierte la presencia simultánea de las mutaciones previamente detectadas en los padres.

En cualquier caso, para todos los afectados y para sus familiares más directos siempre debe llevarse a cabo un estudio genético tendente a identificar las raíces últimas de la enfermedad. La disponibilidad en la literatura científica de un espectro cada vez más amplio de mutaciones genéticas causantes de la glucogenosis tipo IX hace que hoy en día sea cada vez más factible esta opción de confirmación del diagnóstico, que, por otra parte, permite distinguir, sin ningún género de dudas, entre los diferentes subtipos y patrones de herencia de esta patología. La identificación de las mutaciones genéticas abre también la puerta al diagnóstico prenatal de una posible futura descendencia.

## TRATAMIENTO

En lo que al tratamiento dietético se refiere, existe más diversidad entre los casos conocidos, siempre dependiendo ésta de los resultados de las analíticas, que se les suele realizar con bastante regularidad. Suelen tener un apetito normal, hay quienes tienen más y quienes tienen menos, pero hacen sus cinco tomas diarias, destacando que por las mañanas no suelen tener mucho apetito, probablemente debido a la toma nocturna de maicena.

Por lo general, si no existe ninguna contraindicación médica, la dieta a seguir es la de cualquier persona “sana”, eliminando los productos que contengan azúcares directos: sacarosa (azúcar común), como golosinas, caramelos, bollería, refrescos, etc. Y, en determinados casos, limitando el consumo de fruta, debido a la fructosa que contiene, dejando ésta para tomarla en los postres (siempre después de haber ingerido suficientes carbohidratos).

Debido a la enfermedad, el colesterol podría tener tendencia a subir, por este motivo, se recomienda el consumo moderado de grasas. Por lo general es una alimentación, variada, sana y equilibrada, en la que no falte carbohidratos complejos en ninguna ingesta.

Eso sí, la toma nocturna de maicena es general para todos, puede variar la cantidad que se les dé, pero puede oscilar entre 10 y 20 gr. Unas cuatro o cinco cucharaditas de postre disueltas en leche de vaca semidesnatada, preferiblemente, procurando dárselo lo más tarde posible para que el tiempo de ayuno no sea muy prolongado y no exista riesgo de alguna bajada de glucosa, aunque hay que decir que en estos casos no es normal tener hipoglucemias.

No suelen tomar medicación alguna, pero sí en algunos casos se les han recetado algunas vitaminas, de las que su organismo carezca, en determinados periodos de tiempo, entre las conocidas que han sido recetadas a los casos que conocemos están el hierro que es para cuando están bajos de ferritina, previene la anemia; la vitamina D3 para los huesos; la vitamina A para la función de la retina.

Hasta la fecha, el tratamiento de la enfermedad se remite a terapias paliativas destinadas a minimizar la incidencia de los síntomas, principalmente a partir de unas pautas nutricionales apropiadas. El empleo de estas terapias varía significativamente de unos pacientes a otros, y no es infrecuente que encontrar a niños que evolucionan favorablemente de forma espontánea, sin recibir tratamiento alguno.

La hipoglucemia asociada a la enfermedad es, generalmente, leve y no siempre requiere tratamiento, excepto la prevención de periodos de ayuno prolongados, así como la instauración de tomas nocturnas adicionales durante episodios infecciosos. Para mantener unos niveles estables de glucosa es habitual que muchos pacientes empleen la maicena como complemento a una dieta rica en hidratos de carbono [14]. En los casos con afectación muscular se recomienda evitar el ejercicio físico intenso. Aparte de estas medidas, no suele ser necesario imponer restricciones adicionales en los hábitos del paciente.

Debido al carácter relativamente benigno de esta patología es improbable que en un futuro inmediato surjan terapias que permitan una cura efectiva de la enfermedad, como podrían ser la terapia de sustitución enzimática o las terapias génicas, pues el alto coste asociado al desarrollo y aplicación de las mismas las convierte en económicamente poco atractivas para una enfermedad rara como la glucogenosis tipo IX. Sin embargo, al ser ésta una glucogenosis relativamente común, la AEEG considera imprescindible que aumente el grado de conocimiento de la misma entre la comunidad médica, para de esta manera garantizar la generalización de un diagnóstico rápido y preciso de la enfermedad en todos los hospitales españoles, con el objeto de poner en práctica lo antes posible las pautas terapéuticas disponibles y de evitar que los pacientes sufran innecesariamente posibles secuelas como consecuencia de la falta del apropiado tratamiento de esta patología.

## **REFERENCIAS**

- [1] Huijing, F (1970) "Glycogen-storage disease type VIa: low phosphorylase kinase activity caused by a low enzyme-substrate affinity." *Biochimica et Biophysica Acta*; **206**: 199-201.
- [2] Huijing, F y J Fernández (1970) "Liver glycogenosis and phosphorylase kinase deficiency." *American Journal of Human Genetics*; **22**: 484-485.
- [3] Schimke, RN et al (1973) "Glycogen storage disease type IX: benign glycogenosis of liver and hepatic phosphorylase kinase deficiency." *Journal of Pediatrics*; **83**: 1031-1034.
- [4] Hers H et al (1989) "Glycogen storage diseases.", en Scriver CR et al. eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 6<sup>th</sup> ed. New York. McGraw-Hill; pp. 425-452.
- [5] McKusick, VA ed. (2004) *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore. The Johns Hopkins University. Entry n° 306000
- [6] Hendrickx J et al (1999) "Complete genomic structure and mutational spectrum of PHKA2 in patients with x-linked liver glycogenosis type I and II." *American Journal of Human Genetics*; **64** (6): 1541-1549.
- [7] Davidson, J et al (1992) "cDNA cloning of a liver isoform of the phosphorylase kinase alpha subunit and mapping of the gene to Xp22.2-p22.1, the region of human X-linked liver glycogenosis." *Proceedings of the National Academic of Science USA*; **89**: 2096-2100.
- [8] Schneider, A et al (1993) "Phosphorylase kinase deficiency in I-strain mice is associated with a frameshift mutation in the alpha-subunit muscle isoform." *Nature Genetics*; **5**: 381-385.
- [9] Hendrickx J et al (1996) "X-linked liver glycogenosis type II (XLG II) is caused by mutations in PHKA2, the gene encoding the liver alpha subunit of phosphorylase kinase." *Human Molecular Genetics*; **5** (5): 649-652.
- [10] Willems PJ et al (1990) "The natural history of liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency: a longitudinal study of 41 patients". *European Journal of Pediatrics*; **149** (4): 268-271
- [11] Nagai, T et al (1988) "Proximal renal tubular acidosis associated with glycogen storage disease, type 9." *Acta Paediatrica Scandinavica*; **77**: 460-463.
- [12] Schippers HM et al (2003) "Characteristic growth pattern in male x-linked phosphorylase-b-kinase deficiency (GSD IX)." *Journal of Inherited Metabolic Disorders*; **26** (1): 43-47.
- [13] Repetto MG et al (2000) "Glicogenosis hepáticas: diagnóstico clínico y manejo nutricional." *Revista Chilena de Pediatría*; **71** (3): 197-204.
- [14] Ruiz Pons, M et al (2001) "Aproximación al tratamiento de los errores innatos del metabolismo (I)." *Acta Pediátrica Española*; **59** (8): 424-435.

## OTRAS FUENTES

- Asociación Francesa de Glucogenosis: <http://www.glycogenose.org>
- Asociación Alemana de Glucogenosis: <http://www.glykogenose.de/>
- Asociación Italiana de Glucogenosis: <http://www.aig-aig.it/>
- Asociación Británica de Glucogenosis: <http://www.agsd.org.uk/>
- Asociación Americana de Glucogenosis: <http://www.agsdus.org>
- Sistema de Información de Enfermedades Raras (SIRE): <http://cisat.isciii.es>
- Medline Plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

---

*Se autoriza la reproducción de la información contenida en esta guía informativa,  
siempre que se cite como fuente expresa a la AEEG*

## **Asociación Española de Enfermos de**

### **Glucogenosis (AEEG)**

C/ Pepe de Santos, 18, 1ª escalera, 1º B

30820 Alcantarilla

Murcia (España)

Telf. 696 41 95 19

Fax 968 93 88 13

[http:// www.glucogenosis.org](http://www.glucogenosis.org)

Correo-e: [amhernan@ual.es](mailto:amhernan@ual.es)



La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis se encuentra integrada en:

- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)  
<http://www.enfermedades-raras.org>
- European Organization for Rare Diseases (EURORDIS)  
[http:// www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)
- International Pompe Association (IPA)  
[http:// www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org)

La Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis, desde su constitución en 1999, ha querido ser, en la medida de sus posibilidades, un catalizador de las inquietudes e iniciativas de todos los colectivos afectados por estas enfermedades. Igualmente, desea servir para la realización en España de actividades de información a propósito del diagnóstico, de los cuidados y de las alternativas terapéuticas, así como para la aprobación de iniciativas ya existentes en otros países de nuestro entorno.

La AEEG participa en los foros internacionales con el fin de trabajar conjuntamente con otros grupos y organizaciones que tengan relación con las Glucogenosis. La AEEG es miembro de la International Pompe Association (IPA), la European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS) y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).

