

# **UTILIDAD DE LA RM EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE POMPE DEL ADULTO(LOPD)**

**Autores:**

**Claudia A. Nuñez Peralta**

**Jaume Llauger Roselló,**

**Jordi Díaz Manera**

**Izaskun Belmonte Jimeno**

**Sebastián Figueroa Bonaparte**

**“Hospital de la Santa Creu i Sant  
Pau-Barcelona”**

# OBJETIVOS

- a)** Descripción de la fisiopatología de la enfermedad de Pompe.
- b)** Revisión de las secuencias de RM cuantitativas y su empleo en este grupo de pacientes.
- c)** Seguimiento de una cohorte de pacientes LOPD mediante RM y pruebas funcionales.

# GENERALIDADES

La Enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II es un trastorno autosómico recesivo debido a la deficiencia de la enzima  **$\alpha$ -glucosidasa ácida (GAA)** que cataliza la conversión de glucógeno a glucosa en el lisoma (Fig 1a).

Se caracteriza por la acumulación de glucógeno en todos los tejidos del cuerpo con afección primordial por músculo esquelético, músculo cardíaco y por la musculatura respiratoria (Fig 1b).

En fases avanzadas las células musculares son remplazadas por tejido adiposo.

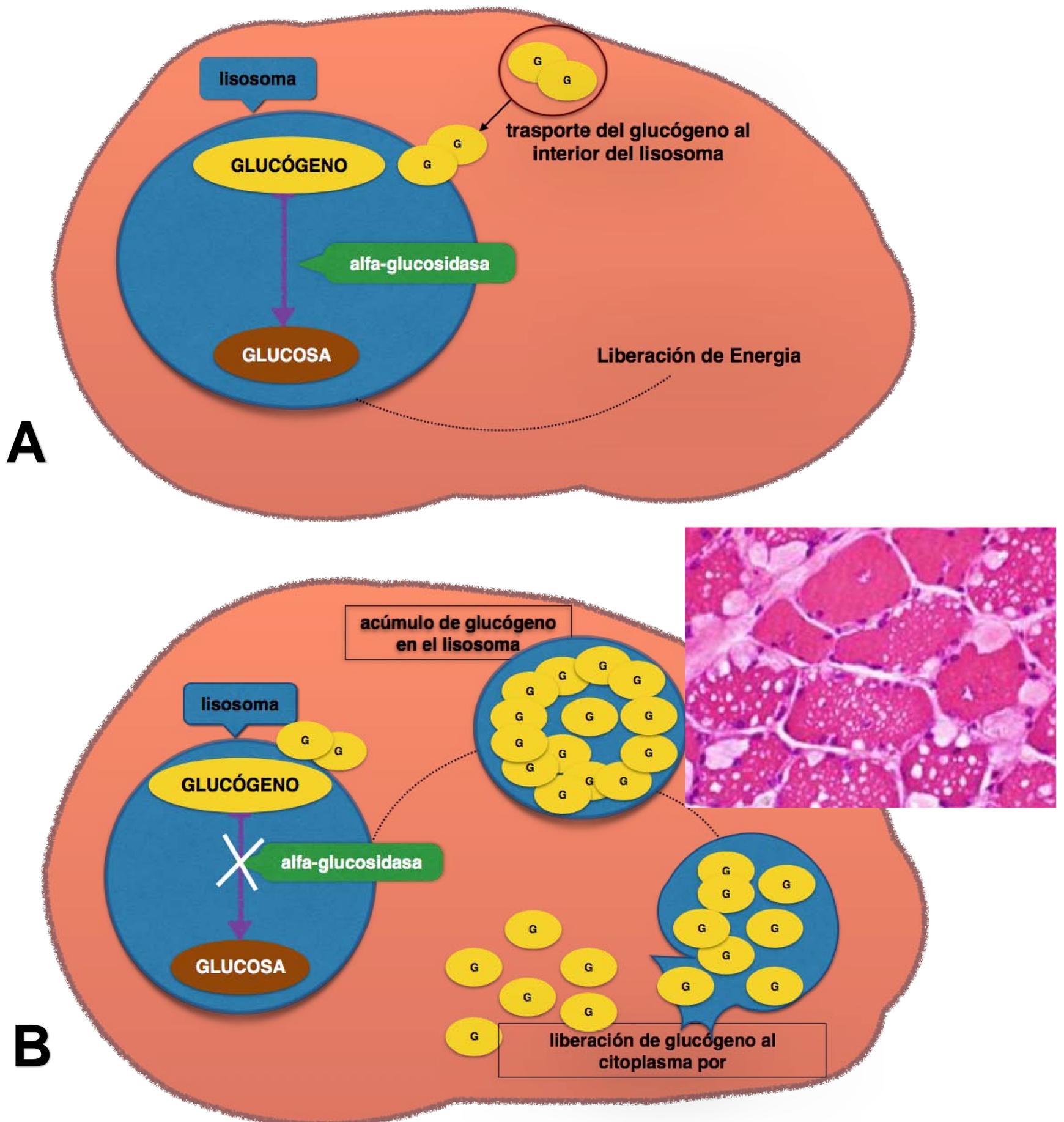


Fig 1. Funcionamiento de la enzima alfa glucosidasa (GAA) en el miocito.

A) Adecuada conversión de glucógeno a glucosa gracias una enzima GAA funcionante.

B) Acumulación de glucógeno en la célula muscular por ausencia de la enzima GAA.

# FORMAS CLÍNICAS

## **a) Forma infantil.**

Inicio en los primeros meses de vida.

Múltiples complicaciones cardíacas y respiratorias.

Defunción antes del año de vida o en la infancia.

## **b) Forma de inicio tardío:**

Inicio a partir de los dos años y en cualquier momento de la vida,

Evolución lentamente progresiva.

No afectación cardíaca.

# ENFERMEDAD DE POMPE DE INICIO TARDÍO O DEL ADULTO (LOPD)

La manifestación más frecuente es la debilidad muscular.

Afecta principalmente a la musculatura axial, musculatura respiratoria, a la musculatura de las extremidades superiores e inferiores, predominando en estas últimas (EEII > EESS).

En las extremidades superiores predomina la afectación del deltoides y bíceps braquial.

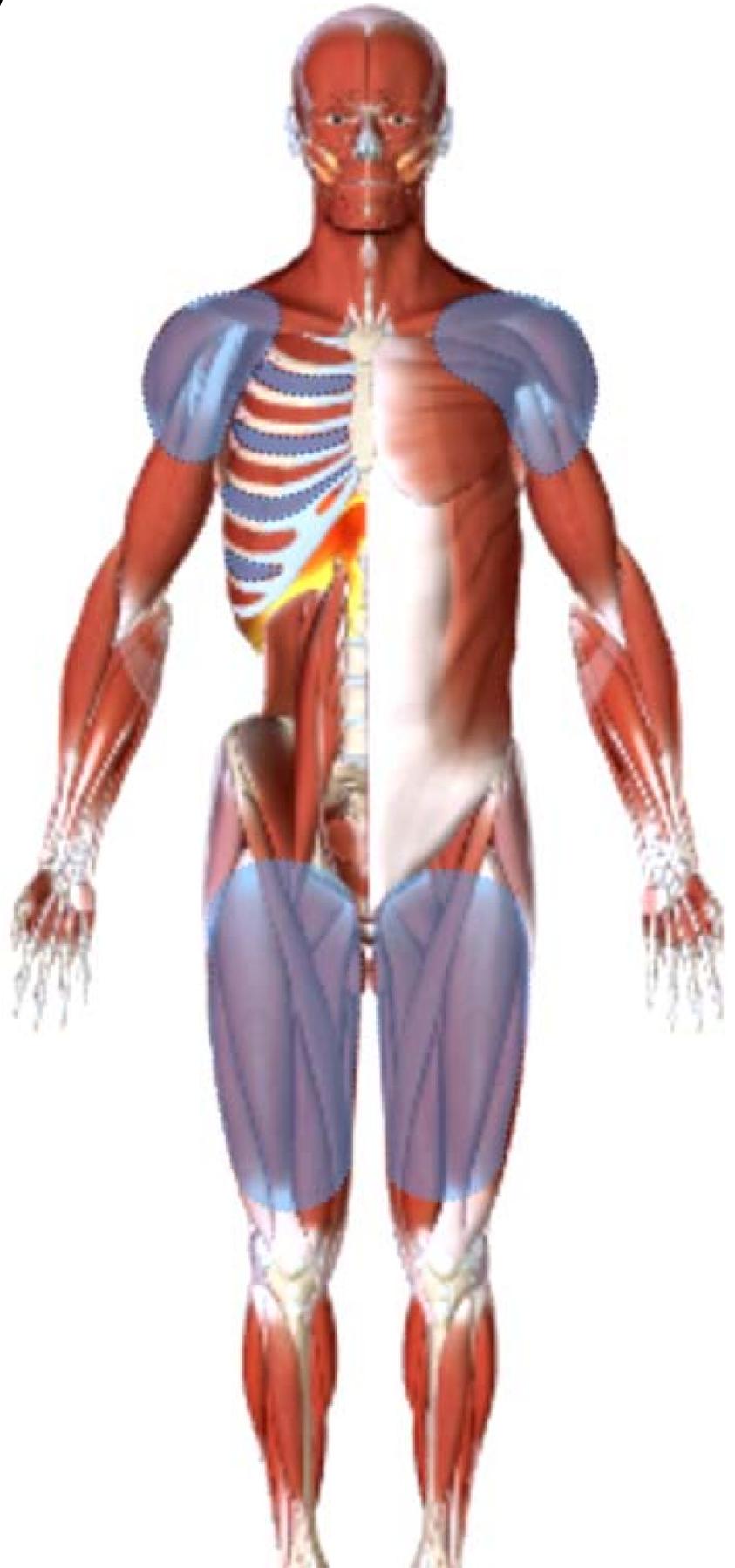


Fig 2. Gráfico que demuestra las áreas más frecuentemente afectadas en LOPD (área sombreada)

## DIAGNÓSTICO

- Analítica: elevación de la CK.
- Electromiograma.
- Confirmación histológica (Fig 3).
- Técnicas de imagen:  
RM de cuerpo entero.

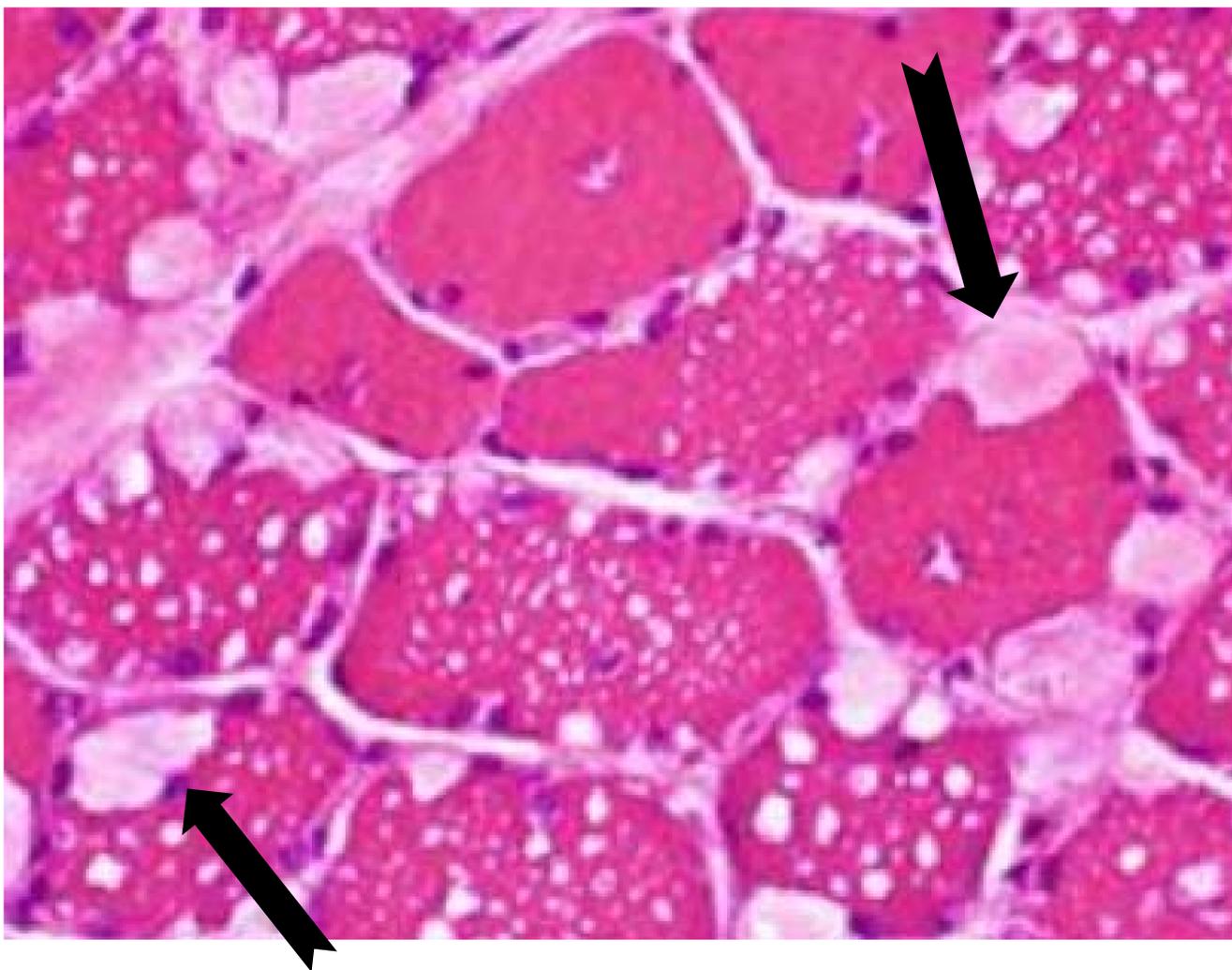


Fig 3. Tinción de HE donde se aprecia el cúmulo de glucógeno (flecha negra) en las células musculares.

## TRATAMIENTO

En 2006 EMEA y FDA aprobaron la terapia de **reemplazamiento enzimático (ERT)**.

Se trata de una enzima glucosidasa recombinante humana (Fig 4)

El criterio de iniciar **ERT** esta basado exclusivamente en síntomas clínicos.

En los pacientes con LOPD el daño muscular inicial puede no ser clínicamente detectable retrasando su diagnóstico.

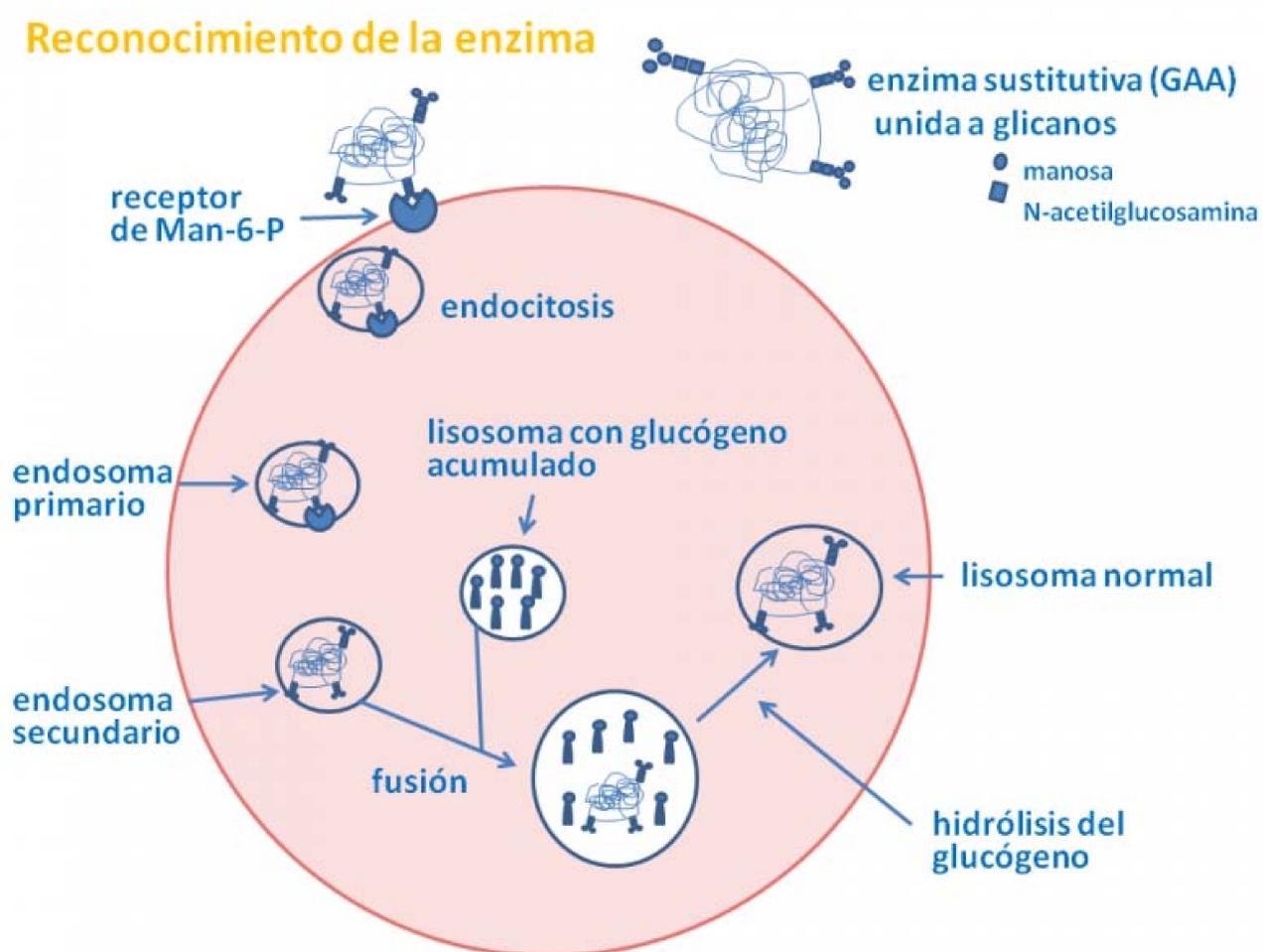


Fig 4. Funcionamiento de la enzima recombinante humana.

# RESONANCIA MAGNÉTICA

Hace posible estudiar diferentes aspectos y cambios tempranos en la estructura muscular, incluso antes de que se manifiesten clínicamente.

## **a) Secuencias semicuantitativas:**

Obtienen datos basados en las habilidades visuales:

T1w - STIR

## **b) Secuencias cuantitativas:**

- Identifican la cantidad exacta de grasa/agua presente en una región de interés (ROI).
  - Necesitan un software para procesar las imágenes.
- 
- **¿Qué secuencias cuantitativas existen?**
    - 3 punto Dixon.
    - T2 mapping (con/sin supresión grasa).
    - Espectrometría.

# SECUENCIAS SEMICUANTITATIVAS

Se adquieren cortes transversales de todo el cuerpo en secuencias:

## T1w- STIR

¿Que se valora en cada secuencia?

T1w	STIR
<ul style="list-style-type: none"><li>• La morfología muscular.</li><li>• Identifica la infiltración grasa en los músculos.</li><li>• Identifica patrones de afectación muscular.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Valora la alteración de la señal muscular en forma de edema.</li></ul>

Son secuencias menos sensibles a cambios sutiles en la infiltración grasa (Fig 5).

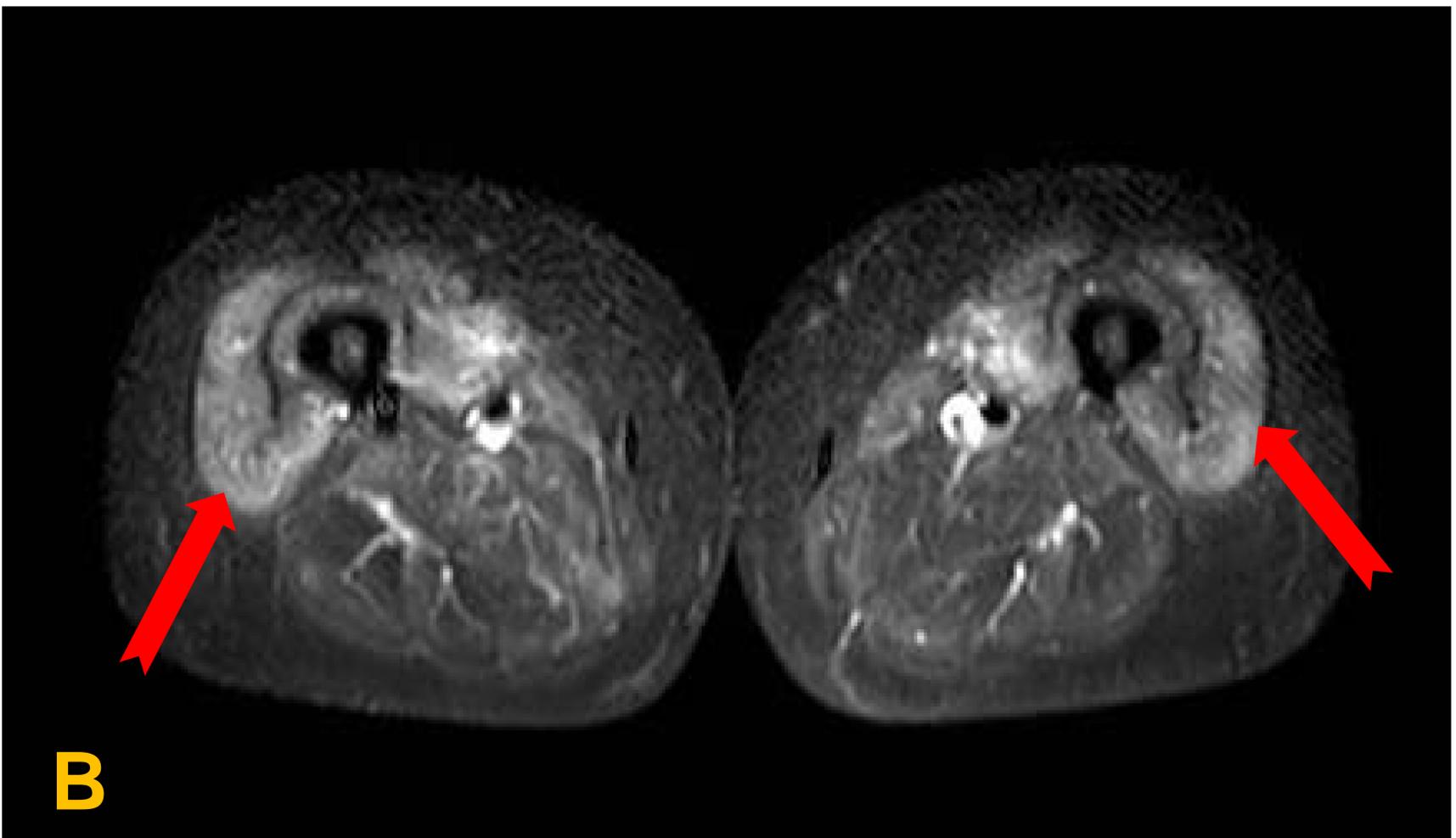
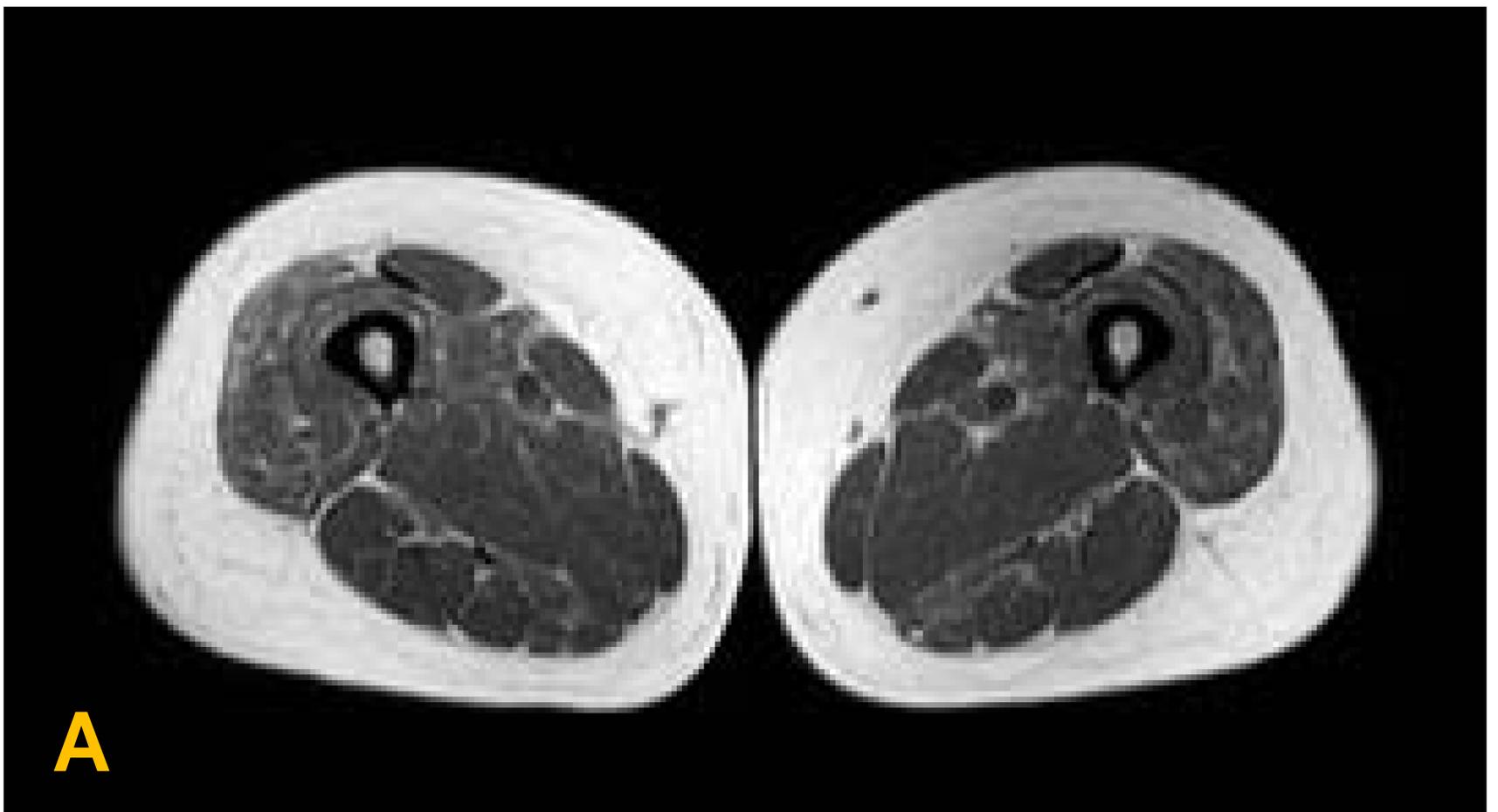


Fig 5. Cortes transversales de un paciente con una miopatía inflamatoria.

A) T1w muestra discreta infiltración grasa del músculo vasto lateral de ambos muslos.

B) STIR con aumento de la señal de la musculatura cuadricepsital "edema" (flechas rojas)

La valoración se realiza mediante una escala visual (existen múltiples escalas).

“Escala de Mercuri” cuantifica la infiltración en porcentajes donde “0” es normal y “4” infiltración grasa total (Fig 6).

<b>0</b>	Normal,
<b>1</b>	Infiltrado graso < 30%,
<b>2</b>	Infiltrado graso 30-60%
<b>3</b>	Infiltrado graso > 60%
<b>4</b>	100% infiltrado graso

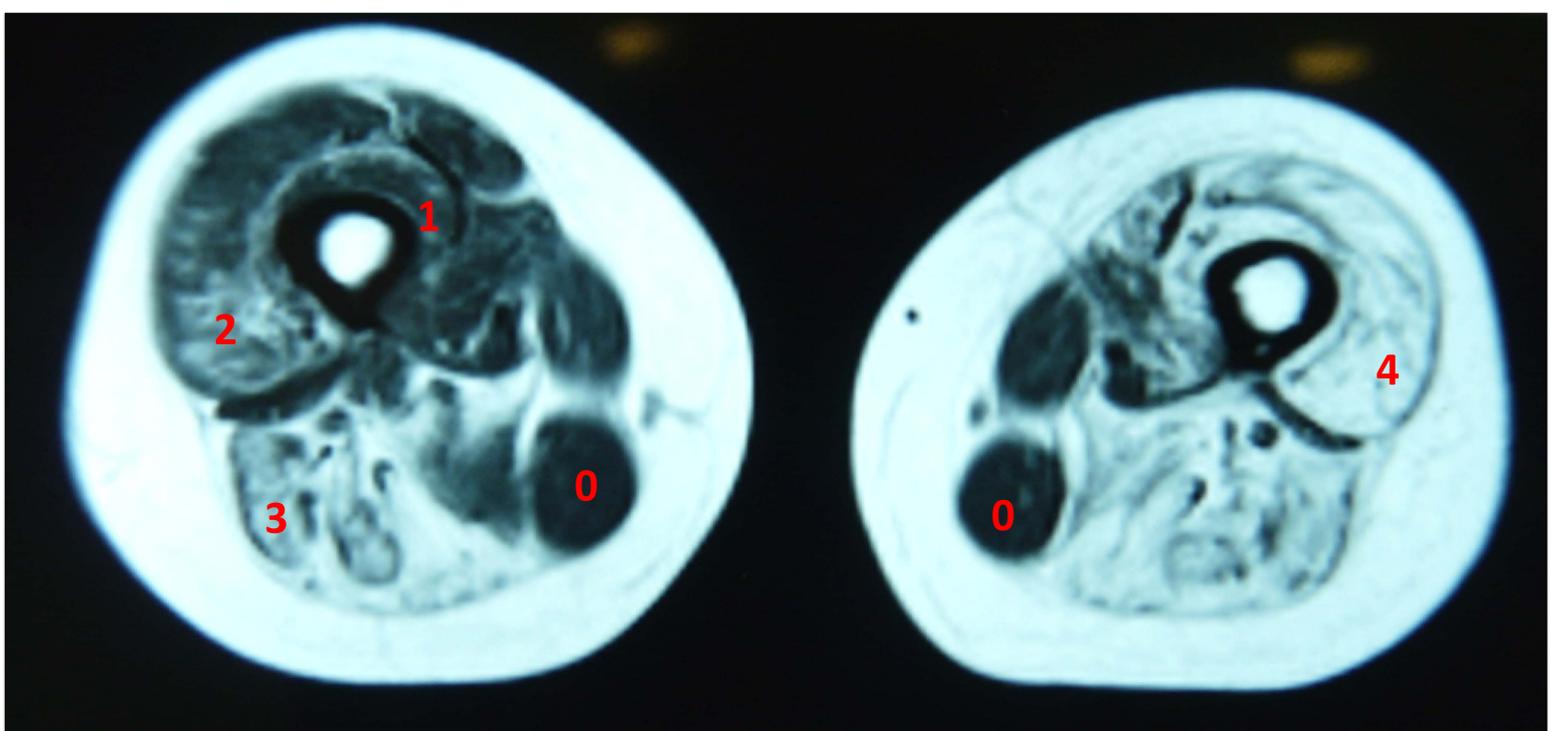


Fig 6. Ejemplos de cuantificación de la infiltración grasa muscular mediante la escala de “Mercuri”.  
**0**: normal, **1**: <30%, **2**: entre 30-60%, **3**: >60 % y **4**: 100%.

# SECUENCIAS CUANTITATIVAS

## 3 point-Dixon

Es una secuencia multieco.

Adquiere imágenes: en fase y fuera de fase, por una combinación matemática genera un total de 4 secuencias (Fig 7):

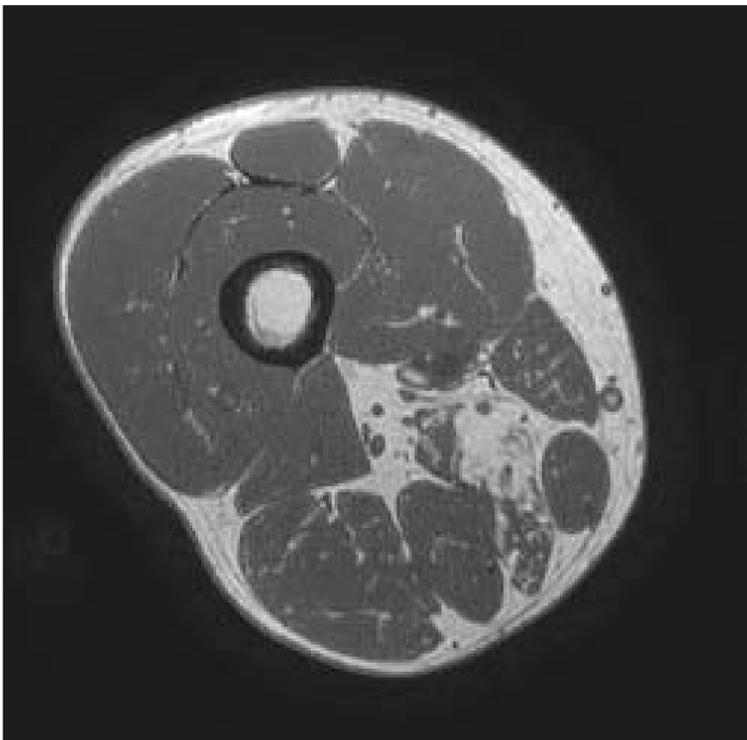
- En fase
- Fuera de fase
- Solo agua (mapa de agua)
- Sólo grasa (mapa de grasa)

Permite la cuantificación de la fracción de señal de la grasa y del agua en los dos mapas respectivos.

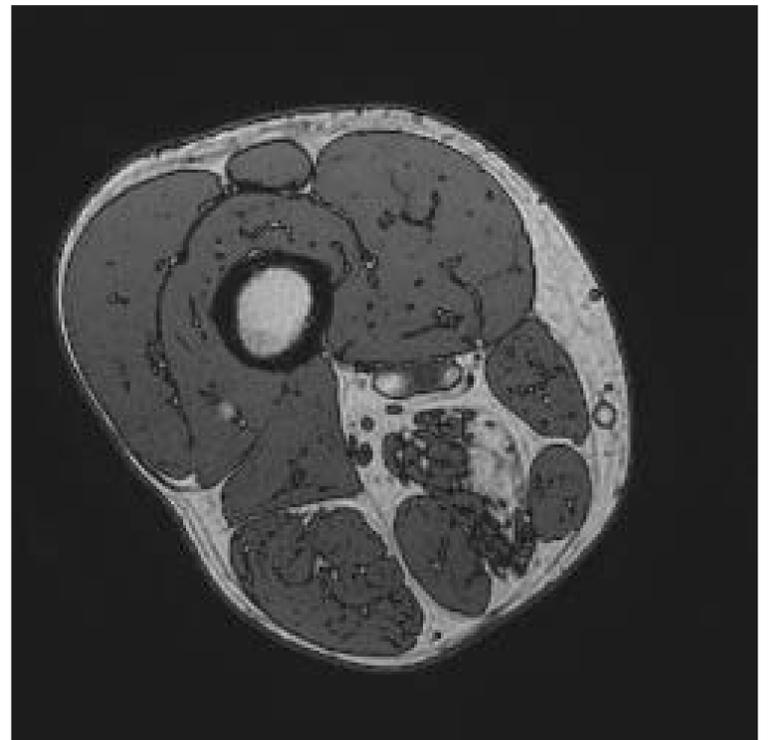
EL cálculo de la "fracción grasa muscular " se realiza con la siguiente fórmula:

$$\text{Fracción Grasa} = \text{Grasa} / \text{Grasa+Agua} \times 100$$

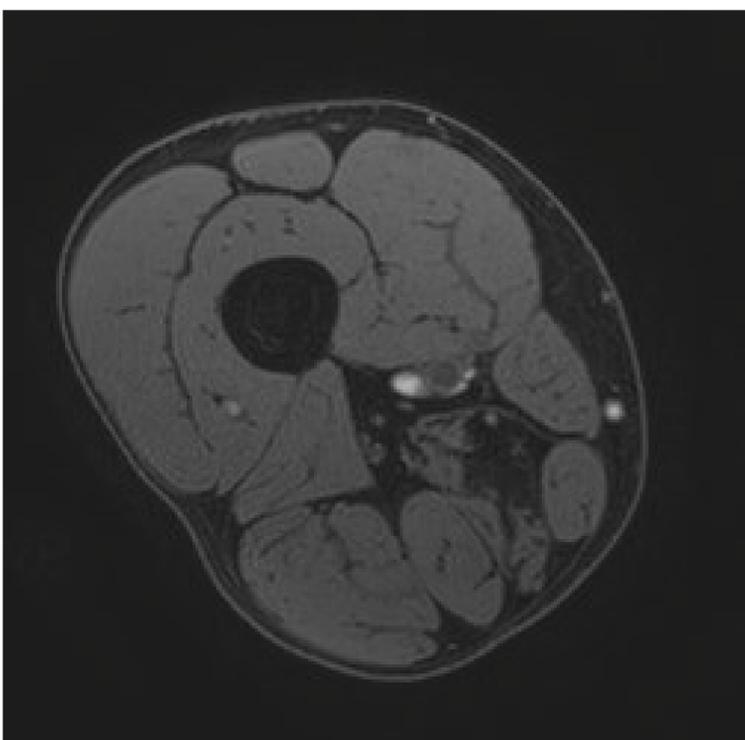
En fase



Fuera de fase



Sólo agua



Sólo grasa

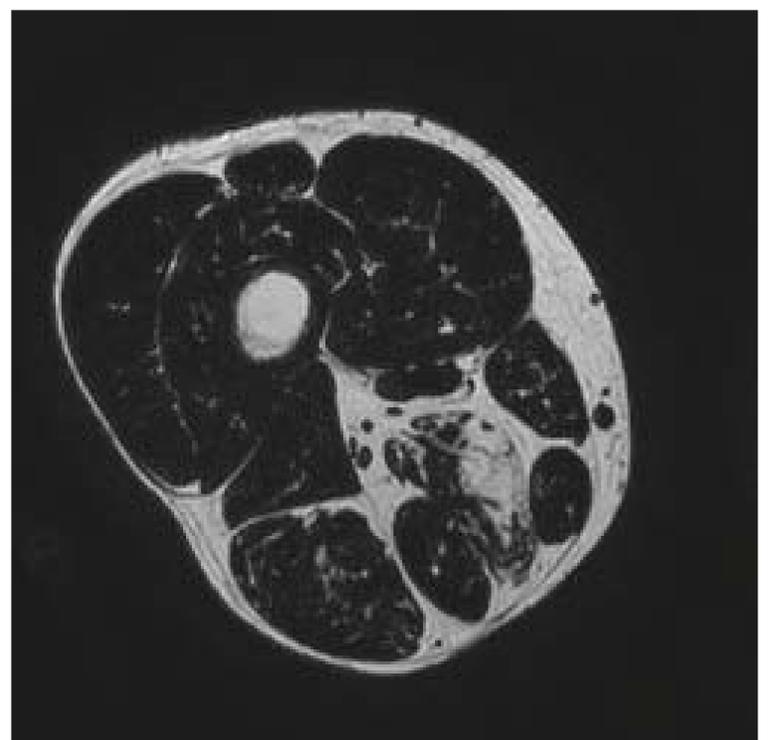


Fig 7. Adquisición 3 point-Dixon del muslo derecho. Se muestran las 4 secuencias generadas.

## Procesamiento de las imágenes 3 point-Dixon

Para el procesamiento de los datos se dibuja manualmente un musculo (área de interés) y mediante un software cuantificador de grasa se genera un valor numérico que corresponde a la fracción grasa de la zona estudiada.

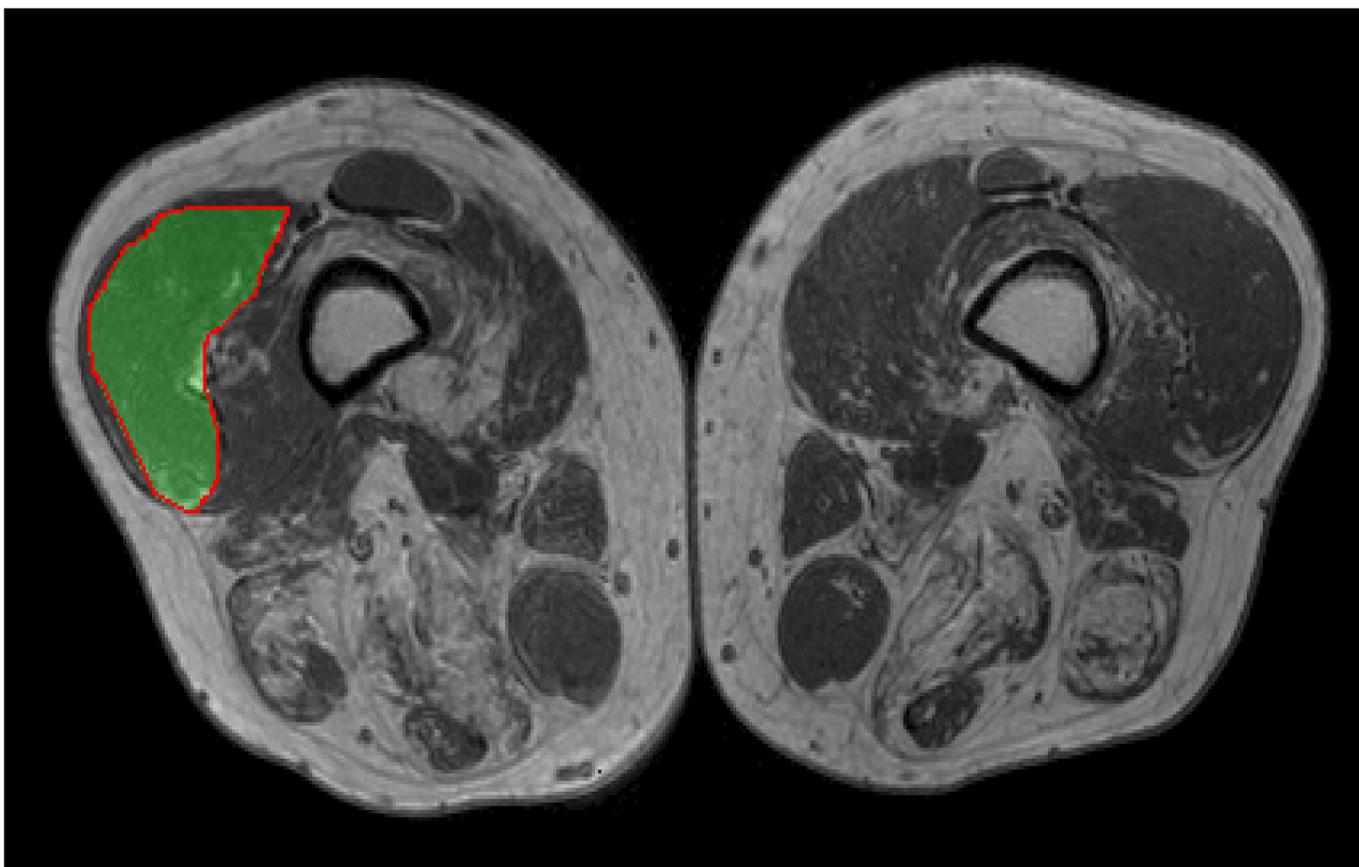


Fig 8. Programa cuantificador de grasa:

**PRIDE** (*Philips Reaserch Imagin Development Environtment*).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Barcelona (HSCSP).

Investigación conjunta con el equipo de enfermedades neuromusculares de Neurología.



PROYECTO POMPE

Basal

1º año

2º año

3º año

35 pacientes incluidos con LOPD:

-22 sintomáticos tratados.

-3 sintomáticos no tratados.

-10 asintomáticos.

A todos los pacientes se les realiza en cada visita:

- Entrevista clínica
- Pruebas función muscular
- Espirometría convencional

Por parte del equipo de Neurología.

- Resonancia Magnética:

T1w cuerpo entero.

3 point Dixon de pelvis y muslos.

Protocolo de adquisición para las imágenes 3 point Dixon:

**Philips Achieva XR 1.5 Teslas**

Torso coil

TR/TE=5.78/1.8, 4 ms

flip angle=15°

FOV=520x340x300 mm (for thighs )

Voxel size=1x1x3 mm

FOV=520x320x200 mm ( pelvis)

Voxel size=1.3x1.7x5 mm

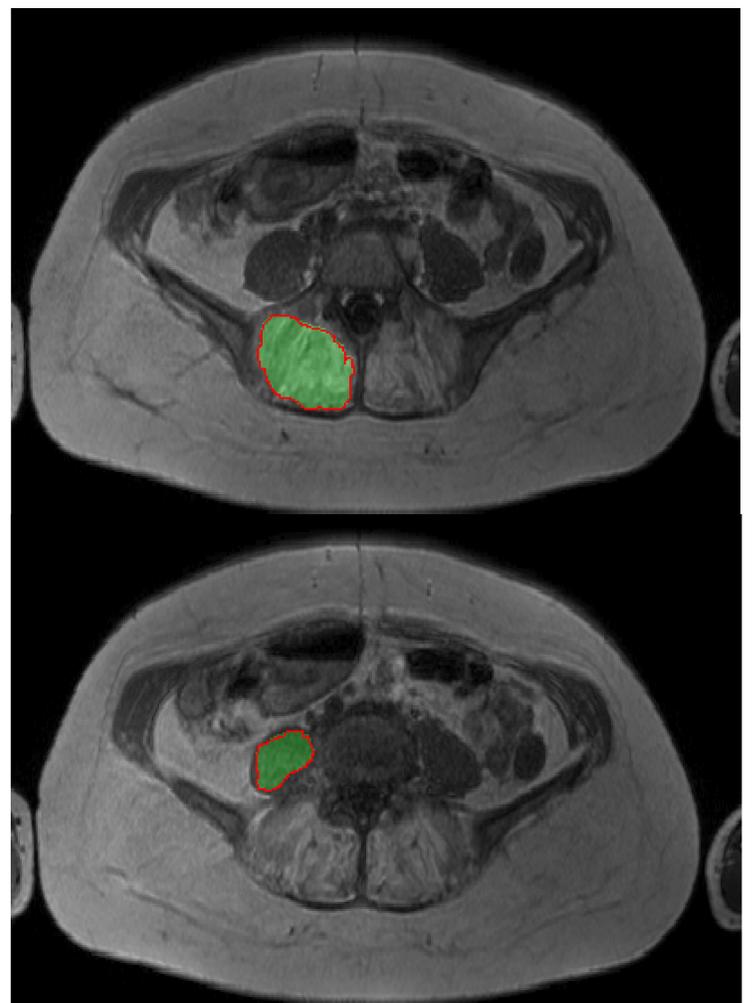
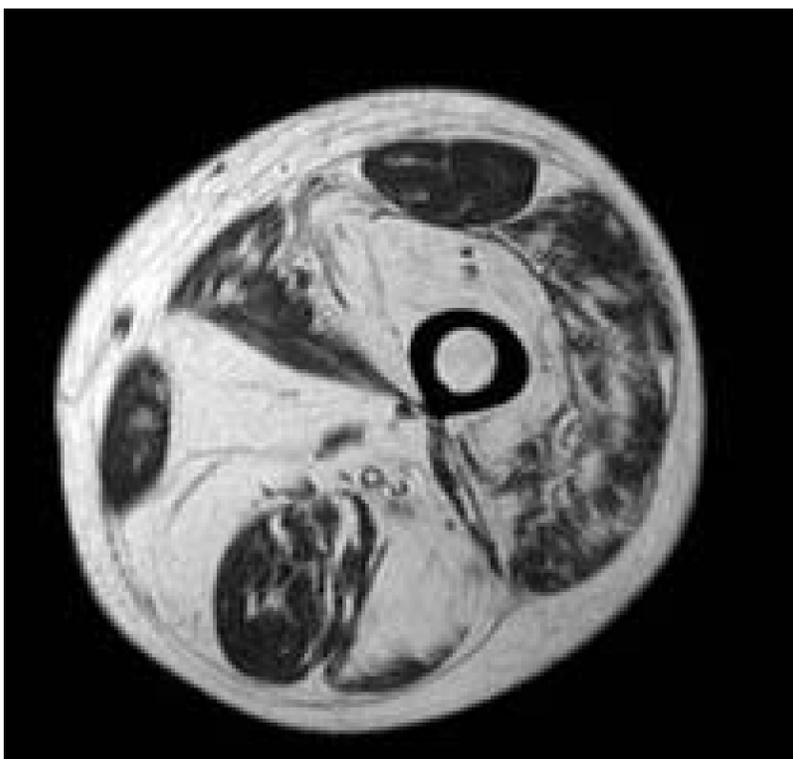
## Músculos estudiados:

### MUSLOS:

- Cuádriceps: vasto medial, lateral, intermedio y recto femoral.
- Compartimiento posterior: semimembranoso, semitendinoso, bíceps femoral (cabeza larga y corta)
- Compartimiento aductor: Aductor mayor, aductor largo y gracilis.

### PELVIS:

- Músculos paravertebrales lumbosacros y psoas.



## Procesamiento del 3 point-Dixon

Para el procesado de las imágenes Dixon utilizamos el software **PRIDE** (*Philips Reaserch Imagin Development Environtment*).

Se realizan entre 4-5 cortes de todos los músculos a excepción de los músculos paravertebrales y del músculo psoas donde se realizan entre 1-3 cortes.

En cada corte se dibuja todo el músculo.

El software PRIDE nos da un valor numérico que se corresponde con la fracción grasa del corte analizado. Posteriormente se saca la media de los porcentajes obtenidos para obtener la fracción grasa total del músculo (Fig 10).

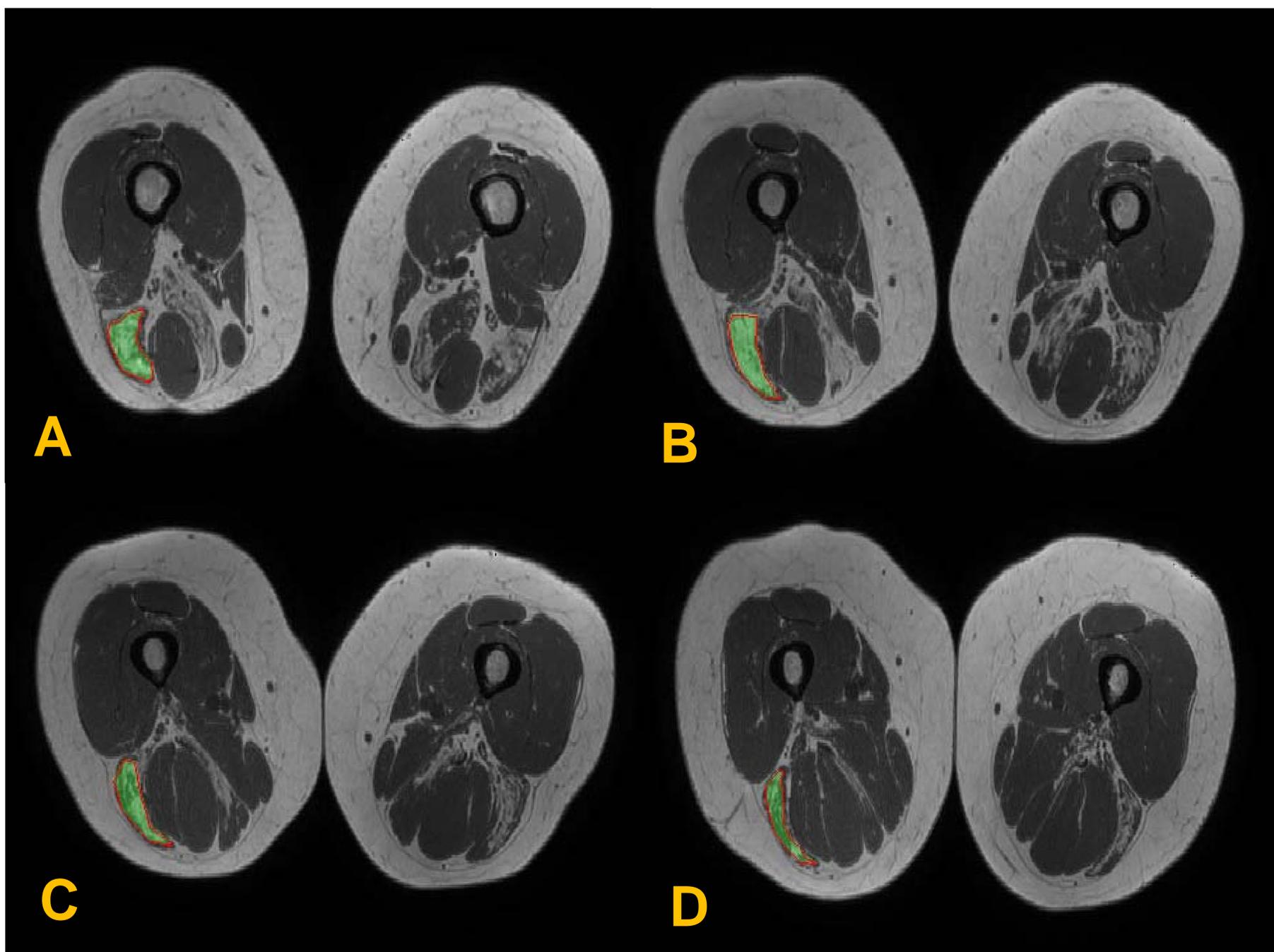


Fig 10. Se dibuja la circunferencia de la cabeza larga del músculo bíceps femoral en 4 cortes diferentes.

Fracción grasa estimada en:

A) 67%,      B) 78%,      C) 63%,      D) 48%

Total: 64% de infiltración grasa en el músculo estudiado.

## RESULTADOS

A continuación se muestran los resultados obtenidos tras el primer año de seguimiento.

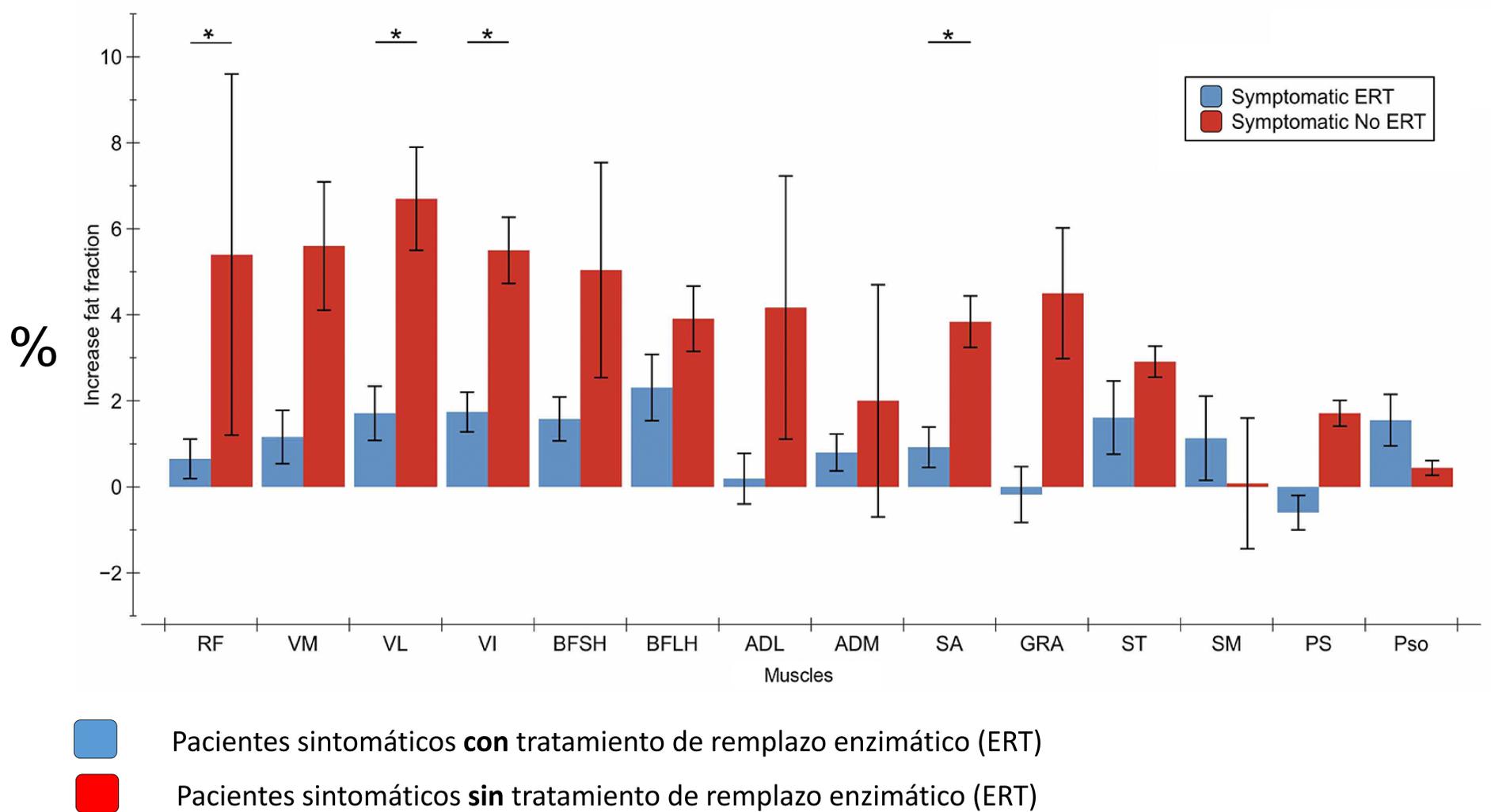
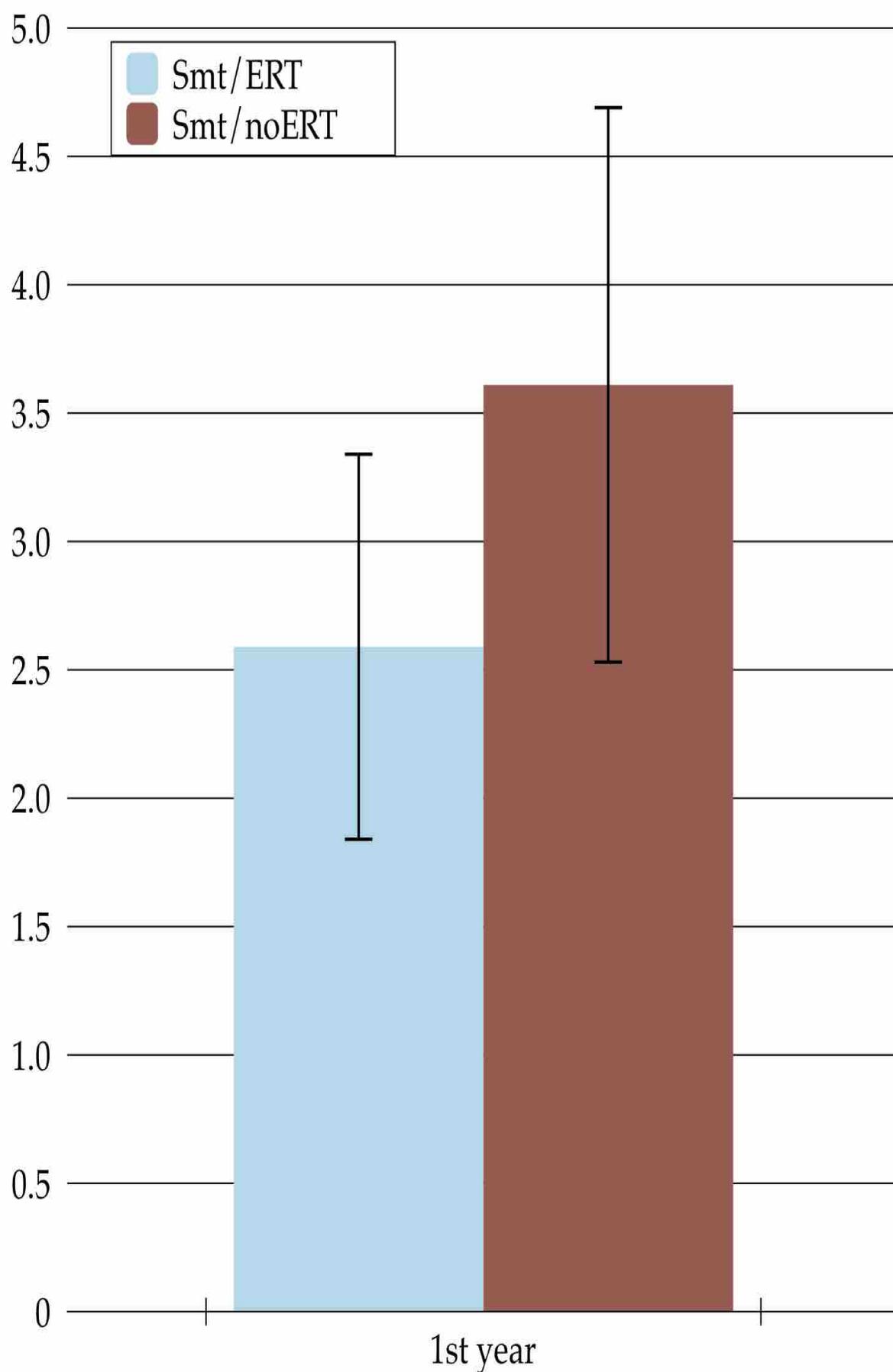


Gráfico 1. Incremento de la fracción grasa por músculo en el primer año de seguimiento en los pacientes sintomático no tratados.

Sintomáticos tratados con ERT: 22pacientes

Sintomáticos no tratados con ERT : 3 pacientes

## Gráfica 2. Resumen del incremento en el % de grasa en el muslo en el 1er año de seguimiento.



Remplazamiento graso en sintomáticos con ERT: incremento 2.58%.

Remplazamiento graso en sintomáticos No ERT: incremento 3.61%.

Student T test,  $p=0.600$

Tabla comparativa de las pruebas funcionales al inicio del estudio y al año de seguimiento.

Prueba	Visita basal	Año 1
MRC total	94.86	94.68
Miometría	186.20	224.63
MFM20	47.23	47.09
6MWT	437.88	434.44
Tiempo 10 metros	7.22	7.82
Subir 4 escalones	4.41	4.58
Bajar 4 escalones	3.57	3.39
Activlim	23.42	23.23
CVF	77.38	76.11

Escala de fuerza muscular modificada del MRC (Medical Research Council)

MFM20 (Escala de función motora para enfermedades neuromusculares)

6MWT (6-minute walk test)

CVF(capacidad vital forzada)

Tras un año de seguimiento no se observan cambios significativos en las pruebas funcionales.

## CONCLUSIONES

- Los test funcionales no demostraron cambios relevantes durante el primer año de seguimiento.
- La secuencia 3 point-Dixon mostró un incremento en la infiltración grasa muscular incluso en ausencia de progresión clínica, de ahí que podría convertirse en un marcador de seguimiento de los pacientes con enfermedad de Pompe del adulto.

## BIBLIOGRAFÍA

- Urakiewicz J, Sinclair CDJ, Fischer D, Walter GA, Kan HE, Hollingsworth KG. Quantifying fat replacement of muscle by quantitative MRI in muscular dystrophy. *J Neurol*. 2017.
- Figueroa-Bonaparte S, Segovia S, Llauger J, *et al*. Muscle MRI Findings in Childhood/Adult Onset Pompe Disease Correlate with Muscle Function. *PLoS One*. 2016 **11**: e0163493.
- Carlier RY, Laforet P, Wary C, *et al*. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord*. 2011 **21**: 791-799.
- Carlier PG, Azzabou N, de Sousa PL, *et al*. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015 **38**: 565-572.
- Kim HK, Serai S, Lindquist D, *et al*. Quantitative Skeletal Muscle MRI: Part 2, MR Spectroscopy and T2 Relaxation Time Mapping-Comparison Between Boys With Duchenne Muscular Dystrophy and Healthy Boys. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 **205**: W216-223.
- S Quijano-Roy, D Avila-Smirnow, *et al*. Whole body muscle MRI protocol: Pattern recognition in early onset NM disorders. *Neuromuscul Disord*. 2012 **2**: 68-64.
- E Mercuri, A pichiecchio, J Allsop, *et al*. Muscle MRI in Inherited Neuromuscular Disorders: Past, Present, and Future. *J Magnetic Resonance Imaging*. 2007 **25**:433–440.
- PG Carlie. Global T2 versus water T2 in NMR imaging of fatty infiltrated muscles: Different methodology, different information and different implications. *Neuromuscul Disord*. 2014 **5**: 390–392.
- Jingfei Ma, PhD\*. Dixon Techniques for Water and Fat Imaging. *J Magnetic Resonance Imaging*. 2008 **3**: 543-558.