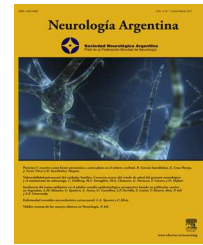




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo especial

Consenso argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe



Alberto Dubrovsky^{a,t}, Ernesto Fulgenzi^{b,t,*}, Hernán Amartino^c, Daniel Carlés^d, José Corderi^a, Eduardo de Vito^{e,f}, Alejandro Fainboim^g, Nélica Ferradás^h, Norberto Guelbertⁱ, Fabiana Lubieniecki^j, Claudio Mazia^k, Lilia Mesa^a, Soledad Monges^l, Joao Pesquero^m, Ricardo Reisinⁿ, Marcelo Rugiero^o, Andrea Schenone^p, Marina Szlago^p, Ana Lia Taratuto^q y Marisa Zgaga^{r,s}

^a Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Neurología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

^d Servicio de Neumonología, Hospital Perrando, Resistencia, Chaco, Argentina

^e Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^f Centro del Parque, Cuidados Respiratorios, Buenos Aires, Argentina

^g Hospital de Día Polivalente, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

^h International Life Sciences Institute (ILSI), Buenos Aires, Argentina

ⁱ Sección de Enfermedades Metabólicas, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina

^j Servicio de Patología, Hospital Nacional de Pediatría Dr. Prof. J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

^k División Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^l Servicio de Neurología Infantil, Hospital Garrahan, Buenos Aires, Argentina

^m Departamento de Biofísica, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal da São Paulo, São Paulo, Brasil

ⁿ Servicio de Neurología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

^o Sección de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología de Adultos, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

^p Laboratorio de Neuroquímica Dr. N.A. Chamoles, FESEN, Fundación para el estudio de enfermedades neurometabólicas, Buenos Aires, Argentina

^q Departamento de Neuropatología, Instituto de Investigaciones Neurológicas-FLENI, Buenos Aires, Argentina

^r Servicio de Rehabilitación Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Rosario, Santa Fe, Argentina

^s Instituto de Lucha Antipoliomielítica y Rehabilitación del Lisiado (ILAR), Rosario, Santa Fe, Argentina

^t Coordinador

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: efulgenzi@intramed.net (E. Fulgenzi).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de noviembre de 2013

Aceptado el 9 de enero de 2014

On-line el 19 de febrero de 2014

Palabras clave:

Alfa-glucosidasa ácida

Consenso

Deficiencia de maltasa ácida

lisosomal

Enfermedad de Pompe

Glucogenosis tipo II

Terapia de reemplazo enzimático

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Pompe (EP) es un desorden metabólico autosómico recesivo infrecuente que se produce por ausencia o deficiencia de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida en los tejidos de los individuos afectados.

Objetivo: El objetivo del presente consenso es revisar las pautas actuales y brindar recomendaciones para un correcto diagnóstico, evaluación, manejo y tratamiento de los pacientes con EP.

Métodos: Se organizó un consenso que reunió profesionales nacionales y un invitado extranjero con experiencia en la EP en las áreas de clínica médica, clínica pediátrica, diagnóstico de laboratorio, neuropatología, neumonología, nutrición, neurología, enfermedades metabólicas, enfermedades neuromusculares (ENM) y rehabilitación de pacientes con ENM. Se realizó una revisión bibliográfica de las publicaciones y los artículos relevantes sobre EP existentes hasta la fecha, en forma individual y en reuniones en pequeños grupos, organizados según el área de trabajo y la especialidad. Los términos finales del documento fueron consensuados por todo el grupo de trabajo. Cada participante proporcionó su declaración de conflicto de intereses.

Conclusiones: Se elaboró el Consenso Argentino para la Enfermedad de Pompe, considerando aspectos de la fisiopatología, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. Tratándose de una afección infrecuente, en la que los datos disponibles son limitados, las presentes recomendaciones deben ser consideradas como opinión de expertos.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Argentine consensus on the diagnosis, monitoring and treatment of Pompe disease

RESUMEN

Introduction: Pompe disease (PD) is a rare autosomal recessive metabolic disorder which is caused by the absence or deficiency of the acid alpha-glucosidase lysosomal enzyme in the tissues of affected individuals.

Objective: The objective of this consensus is to review the current guidelines and provide recommendations for a correct diagnosis, evaluation, management, and treatment of patients with PD.

Methods: We organized a consensus with a foreign guest and national professionals experienced in PD in the areas of clinic, pediatric clinic, laboratory diagnosis, neuropathology, pneumonology, nutrition, neurology, metabolic diseases, neuromuscular diseases (NMD) and rehabilitation of patients with MND. We conducted a literature review of the existing publications and articles relevant to EP up to date, individually and in small group meetings organized by field of work and specialty. The final terms of the document were agreed upon by the entire working group. Each participant provided their declaration of conflict of interests.

Conclusions: The Argentine Consensus for Pompe disease was developed, considering aspects of the pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of this disease. Being a rare condition for which the available data are limited, these recommendations should be considered as expert opinion.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Acid alpha-glucosidase

Consensus

Lysosomal acid maltase deficiency

Pompe disease

Glycogen storage disease type II

Enzyme replacement therapy

El presente Consenso Argentino para la Enfermedad de Pompe fue desarrollado con el auspicio de la Sociedad Neurológica Argentina y con la participación de miembros del grupo de trabajo en enfermedades del Sistema Nervioso Periférico. El mismo no pretende incluir todos los posibles procedimientos existentes, sino solo aquellos que se consideraron de mayor relevancia. Tratándose de una enfermedad poco frecuente, los datos disponibles sobre la misma son limitados, por lo

que estas recomendaciones deben ser consideradas como una opinión de expertos.

Vale la pena destacar que el seguimiento de este consenso no garantiza un resultado médico exitoso, debiendo el médico tratante guiarse por su juicio y experiencia personal a la hora de escoger los procedimientos diagnósticos y terapéuticos más oportunos en cada paciente en particular.

Introducción

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son afecciones poco frecuentes en las que ocurre una anormal acumulación de sustratos dentro de los lisosomas, lo que produce diferentes trastornos en la estructura y la función de los tejidos afectados¹. Se estima que se presentan en conjunto en 1 de cada 7.000-8.000 recién nacidos vivos^{2,3}, aunque es probable que estén subdiagnosticadas, ya que existe en general escaso conocimiento sobre las mismas.

La enfermedad de Pompe (EP), también conocida como glucogenosis tipo II o deficiencia de maltasa ácida (OMIM # 232300), fue la primera EDL descrita. Se produce por un trastorno autosómico recesivo que lleva a la ausencia o marcada deficiencia de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa ácida (AGA) (EC 3.2.1.20) en los individuos afectados⁴.

La AGA lisosomal cataliza la degradación del glucógeno a glucosa y, cuando la actividad de la enzima es deficiente, este se acumula en el lisosoma. Al romperse los lisosomas, el glucógeno se vuelca al citoplasma, afectando así a los elementos contráctiles de la célula e impidiendo el normal funcionamiento de las fibras del músculo esquelético, liso y cardíaco⁵. Este proceso conduce a hipotonía y debilidad muscular, por lo que la EP es también una miopatía metabólica dentro de las enfermedades neuromusculares (ENM)^{6,7}.

La tasa de acumulación de glucógeno —y, por lo tanto, la gravedad de los síntomas de la enfermedad— depende principalmente de la actividad enzimática residual. La misma suele ser inferior al 1% de la actividad normal en los niños afectados menores de 1 año, hasta el 10% en la forma juvenil y menor del 40% en adultos. El fenotipo de cada paciente está determinado además por factores nutricionales, el tipo de fibra muscular afectada, la actividad física, la edad de inicio de la enfermedad y los modificadores genéticos aún no bien comprendidos^{4,6,8}.

La EP es un desorden multisistémico, con un amplio espectro de fenotipos clínicos y grados variables de progresión, síntomas de inicio y niveles de afectación de los distintos órganos⁹. Dentro de esta variedad de presentaciones, se reconocen 2 extremos: una forma de inicio infantil y rápida progresión, y otra de inicio tardío y progresión más lenta. Se diferencian así 2 categorías muy amplias, la EP infantil y la EP de inicio tardío¹⁰. En ocasiones, sin embargo, los límites entre estas 2 formas clínicas no son tan evidentes.

Si bien la incidencia global de EP es variable dentro de las diferentes poblaciones estudiadas, la misma se estima en 1:40.000^{6,11}. Los datos varían de 1:14.000 a 1:250.000 nacidos vivos, dependiendo del grupo étnico y geográfico¹². Teniendo en cuenta la incidencia esperada, se estima que la EP es una entidad subdiagnosticada.

Historia de la enfermedad de Pompe

Johannes Cassianus Pompe (1901-1945) fue un patólogo holandés, formado en la Universidad de Utrecht y entrenado en Ámsterdam. En el año 1932, realizó la primera descripción conocida de la enfermedad que luego llevaría su nombre, en una niña de 7 meses de edad que falleció con severa debilidad muscular y una miocardiopatía hipertrófica. El

análisis microscópico mostró depósito de glucógeno no solo en el corazón, sino también en el hígado, los riñones y el músculo esquelético. En 1936, Pompe obtuvo el título de Doctor en Medicina en la Universidad de Ámsterdam por su disertación sobre el tema «Cardiomegalia glucogénica». Durante la segunda guerra mundial, participó en forma heroica en la resistencia holandesa. Fue finalmente arrestado y más tarde ejecutado por las fuerzas de ocupación¹³⁻¹⁶.

En el año 1954, la enfermedad descrita por Pompe fue clasificada dentro de las enfermedades por trastorno del metabolismo del glucógeno como glucogenosis tipo II¹⁷. En 1963, H.G. Hers demostró la ausencia de la enzima AGA en los lisosomas de los enfermos, lo que llevó a que la EP fuera reconocida como el primer desorden de almacenamiento lisosomal^{4,16}. Entre 1960 y 1970, Engel et al. realizaron las primeras descripciones en pacientes de mayor edad (EP de comienzo tardío)¹⁸. En 1979, se identificó el gen de la enzima AGA en el cromosoma 17¹⁹.

Los intentos iniciales de tratamiento específico para la EP con reemplazo enzimático obtenido de derivados placentarios se habían realizado en 1973. Estas pruebas se encontraron con dificultades por el desarrollo de respuesta inmunológica y por una limitada disponibilidad de la enzima²⁰. En la década de 1990, la aparición de nueva tecnología permitió la producción de la suficiente cantidad de AGA recombinante (AGAr) como para que pudieran llevarse a cabo estudios clínicos de tratamiento con esta enzima. En el año 2006, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) y las Agencias Médicas Europeas aprobaron el uso de la AGA como el primer tratamiento específico para la EP. Esto fue basado en los resultados de un estudio inicial en 8 niños menores de un año, que mostró mejoría en la miocardiopatía, el crecimiento y las funciones motoras, y una prolongación en la sobrevida libre de ventilación asistida²¹.

Los resultados del primer estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, de terapia de reemplazo enzimático (TRE) en EP de inicio tardío (Late onset treatment study [LOTS])²² llevaron a la aprobación en Estados Unidos de la TRE para el tratamiento de esta forma de la enfermedad. Junto a la aprobación, la FDA indicó control posmarketing de la enzima y la realización de estudios que se están llevando a cabo sobre aspectos inmunológicos, de seguridad, farmacocinéticos y de seguimiento a largo plazo acerca del papel de la AGA en el tratamiento de la EP²³.

Patofisiología

El gen de la AGA se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q25.2-q25.3)²⁴. Se han identificado más de 350 mutaciones del mismo, que están registradas en el Pompe Center del Erasmus MC de Rotterdam (Pompe Center. Molecular aspects: mutations, <http://cluster15.erasmusmc.nl/klgn/pompe/mutations.html> [7 Aug 2013]). La mutación más frecuente en pacientes caucásicos es IVS1 (-32-13T->G), hallada en alguno de los alelos en alrededor del 50% de los afectados.

La AGA lisosomal cataboliza la degradación del glucógeno contenido en la organela en glucosa y su deficiencia produce acumulación del mismo en múltiples tejidos. La rotura de la membrana lisosomal provoca la liberación del glucógeno

acumulado, así como la extravasación del contenido del lisosoma al citosol. De modo que en la EP, la acumulación del glucógeno es tanto intra como extralisosomal^{25,26}.

La naturaleza de la EP es compleja y va más allá de una simple enfermedad de almacenamiento del glucógeno²⁷. Se han propuesto otros mecanismos de daño tisular, entre ellos un fracaso de la autofagia (proceso intracelular por el cual las macromoléculas y organelas son llevadas hacia los lisosomas para su degradación y reciclado)¹⁶. Esto provocaría una acumulación progresiva de los autofagosomas, que alteraría el aparato contráctil de las fibras musculares²⁸. El exceso de autofagosomas se demostró tanto en pacientes con EP como en modelos de animales knockout para el gen de la AGA, y es en algunas fibras la única alteración encontrada¹⁶. También se ha indicado que los trastornos en la autofagia estarían relacionados con la existencia de alteraciones no bien caracterizadas en un subgrupo específico de lisosomas¹⁶.

Formas clínicas

Forma de comienzo infantil

Se define como EP infantil a aquella cuyos síntomas se manifiestan antes del año de vida, independientemente de la severidad del cuadro. En estos casos, la actividad de AGA está ausente casi por completo, con menos del 1% de su valor normal en fibroblastos de la piel^{6,10}.

El pronóstico fatal a corto plazo en ausencia de tratamiento con TRE impone la necesidad de su reconocimiento temprano. La edad media de inicio de los síntomas es de 4 meses, y la necesidad de asistencia respiratoria mecánica suele ocurrir alrededor de los 5,9 meses. Sin TRE, la muerte sobrevendría a los 8,7 meses^{29,30}, en general, a causa de insuficiencia cardiorrespiratoria^{7,10,29}. Puede decirse que existen 2 variantes. En su forma clásica, la EP infantil se presenta con miocardiopatía. Este cuadro, descrito inicialmente por Pompe¹⁴, corresponde al extremo más grave del espectro de la enfermedad. La edad media de inicio de los síntomas es 1,6 meses, la de diagnóstico varía entre 4,5 y 5,3 meses, y la de muerte entre 6,0 y 7,7 meses^{10,29}. Es una enfermedad multisistémica y rápidamente progresiva, que causa compromiso muscular (esquelético, cardíaco y liso), severa hipotonía y dificultad en la deglución. Todas estas manifestaciones confluyen en compromiso respiratorio. Existe además afectación gastrointestinal y compromiso de las células del asta anterior. Puede haber macroglosia, hepatoesplenomegalia y retraso de crecimiento^{10,30}. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son marcada hipotonía con hipo-arreflexia, debilidad de músculos faciales, miocardiopatía severa con cardiomegalia, insuficiencia ventilatoria e infecciones respiratorias recurrentes. Los niños presentan retraso de crecimiento y de los hitos madurativos, así como dificultad en la alimentación y succión. La creatincinasa (CK) se halla habitualmente elevada hasta unas 10 veces del valor normal^{10,29,31-33}.

Cuando no hay compromiso cardíaco, se habla de una forma atípica o variante muscular de la EP infantil²⁷, en la que la progresión de la enfermedad es más lenta³⁴.

Tabla 1 – Principales diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Pompe

Síntomas y signos comunes	Enfermedades
Debilidad muscular progresiva (a predominio proximal, de cinturas), elevación de CK	Distrofias musculares (Duchenne, Becker, distrofia de cinturas)
Debilidad muscular subaguda, elevación de CK	Polimiositis
Debilidad de cintura escapular, escápula alada	Distrofia facioescapulohumeral, síndromes escapuloperoneos
Debilidad muscular progresiva, elevación de CK, intolerancia al ejercicio	Miopatías mitocondriales
Elevación de CK, miopatía vacuolar con almacenamiento de glucógeno (miocardiopatía)	Enfermedad de Danon
Debilidad proximal, miotonía en el EMG, ptosis palpebral (fatiga, calambres, CK elevada)	Distrofia miotónica tipo II
Debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, elevación de CK (hepatomegalia)	Miopatías metabólicas (glucogenosis)
Elevación (aislada) de CK	Hiperkalemia asintomática
Debilidad, fatiga, ptosis palpebral, dificultad respiratoria, disartria, hipotrofia de lengua	Miastenia gravis
Debilidad, atrofia, elevación de CK	Atrofia muscular espinal, enfermedad de Kennedy, otras enfermedades de la neurona motora
Limitación en movilidad de columna vertebral, lumbalgia, debilidad proximal	Síndrome del raquis rígido

CK: creatincinasa; EMG: electromiograma.

Forma de comienzo tardío

Es aquella en que la sintomatología aparece luego del año de vida²⁷. Este término puede ser confuso, ya que la EP de inicio tardío incluye a pacientes cuya sintomatología comienza tanto en la niñez como en la juventud y la adultez, aun la avanzada²⁷. Esta categoría constituye, por lo tanto, un grupo heterogéneo de individuos con afección preponderante del músculo esquelético y poca evidencia de lesión cardíaca⁶, aunque puede haber anomalías electrocardiográficas y arritmias¹².

En la EP de inicio tardío, la actividad enzimática se conserva parcialmente en fibroblastos de la piel, hasta un 40% de los valores normales^{6,10}.

Este cuadro comparte características clínicas con muchas otras ENM con las que puede ser confundido, como las distrofias musculares, en especial las de las cinturas y la facioescapulohumeral, la polimiositis, las miopatías metabólicas, la miastenia gravis y las enfermedades de neurona motora³⁵, y también debe considerarse en caso de hiperkalemia asintomática^{36,37} (véase la tabla 1). Sin embargo,

el patrón de afectación muscular y su distribución, asociados a la secuencia de aparición de la debilidad en los distintos grupos musculares, le confiere una característica casi única. Por este motivo, su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica y para ello es preciso un cuidadoso interrogatorio y examen neuromuscular. Se han reportado demoras en el diagnóstico de hasta 30 años³⁸.

La enfermedad se caracteriza por debilidad muscular lentamente progresiva de predominio proximal. La debilidad de los miembros inferiores es el síntoma de presentación más frecuente en la EP del adulto, representando más del 90% de los casos. La fuerza muscular declina con más rapidez en los miembros inferiores que en los superiores³⁹. Las primeras manifestaciones suelen pasar inadvertidas y afectan a los músculos axiales, abdominales y paravertebrales, que se encuentran comprometidos en forma precoz³⁵. En los miembros inferiores, los músculos del compartimento posterior del muslo³⁵ y los glúteos están característicamente afectados, mientras que los cuádriceps preservan la fuerza por más tiempo⁹. Los músculos distales se conservan hasta un estadio bastante más avanzado. En los miembros superiores, la atrofia de músculos periescapulares es importante en algunos casos y pueden observarse escápulas aladas. El bíceps braquial y los músculos distales están, en general, más preservados hasta estadios avanzados.

Los flexores del cuello están generalmente comprometidos⁹. Esto puede asociarse a escoliosis y espina rígida⁴⁰⁻⁴². En ocasiones, los pacientes refieren mialgias y dolor lumbar³⁸. Estos síntomas, así como la fatiga fácil y la intolerancia al ejercicio, son comunes en estadios iniciales o preclínicos^{35,38}.

La debilidad en la lengua está siempre presente, aunque solo en ocasiones provoca disartria⁴³. La ptosis palpebral uni o bilateral^{9,44,45} y la debilidad facial⁴⁶ son manifestaciones menos frecuentes. La disfagia puede aparecer en estadios avanzados^{10,44}. En los niños en la primera infancia se observan retraso en el desarrollo motor y trastornos en el crecimiento, con dificultad en la ganancia de peso en los adolescentes.

Es característico el compromiso precoz del diafragma y los músculos respiratorios accesorios, lo que lleva a una falla respiratoria relativamente temprana, aun en pacientes que se encuentran ambulatorios^{33,35}, e incluso antes de la aparición de debilidad significativa en cualquier otro grupo muscular⁴⁷. La insuficiencia respiratoria es la principal causa de morbilidad en esta enfermedad⁴⁸ y es la manifestación inicial de la misma en hasta un tercio de los pacientes³⁵. La edad de la muerte varía desde la primera infancia hasta la adultez avanzada, en función de la tasa de progresión de la enfermedad, el grado de compromiso de los músculos respiratorios y la presencia de otras comorbilidades^{6,49}. La variabilidad de la presentación clínica en este grupo es muy marcada, incluyendo individuos asintomáticos⁵⁰.

Compromiso respiratorio en la enfermedad de Pompe

La forma infantil de la EP tiene un compromiso respiratorio más rápidamente progresivo que la forma de comienzo tardío^{7,39}. Pero en la primera, la miocardiopatía suele marcar la evolución clínica, mientras que en la forma de comienzo tardío

el corazón no suele estar afectado^{31,51}. Los síntomas respiratorios pueden ser el hallazgo inicial en 30% de los casos con EP de inicio tardío, e incluyen ortopnea, disnea de ejercicio, síntomas derivados de las alteraciones respiratorias durante el sueño^{33,52} y de las infecciones respiratorias debidas a tos débil.

Las manifestaciones motoras y respiratorias no progresan del mismo modo. Un paciente ambulatorio puede necesitar ventilación nocturna, mientras que otro en silla de ruedas puede tener función pulmonar normal. Esta es una de las características de la EP. La debilidad diafragmática, las alteraciones respiratorias durante el sueño y la insuficiencia respiratoria son también habituales en el curso de la EP. Esta última puede ser de comienzo agudo o insidioso. El compromiso de los músculos respiratorios es la causa más común de muerte prematura en pacientes con EP⁵³.

Evaluación clínica respiratoria

Las manifestaciones respiratorias son consecuencia de la debilidad de los músculos inspiratorios (en particular, el diafragma), de la debilidad de los músculos espiratorios, de las alteraciones respiratorias durante el sueño^{33,52} y de las alteraciones del control respiratorio que se ponen de manifiesto durante ese período⁵⁴. Aproximadamente, la mitad de los pacientes adultos reportan disnea de esfuerzo al inicio de la enfermedad⁵⁵.

La ortopnea es altamente indicativa de debilidad diafragmática. La presencia de respiración paradójica del abdomen, asociada con ortopnea, es muy indicativa de paresia o parálisis diafragmática, un hallazgo a veces precoz en la EP, que puede ser, en ocasiones, la primera manifestación de la enfermedad^{24,56-59}. La incapacidad para alimentarse en las formas infantiles debe ser vista como un equivalente de la disnea de esfuerzo de los adultos.

Frecuentemente, las manifestaciones más precoces del compromiso del sistema respiratorio son la debilidad de los músculos espiratorios y la tos alterada, las cuales son responsables de los repetidos episodios de traqueobronquitis y neumonía. La presencia de cefaleas matutinas, hipersomnia diurna, ronquidos, jadeo (*gaspings*) o sueño inquieto (*restless sleep*) son indicativas de trastornos respiratorios del sueño (TRS)^{56,60-62}. En términos generales, en las ENM progresivas los TRS aparecen asociados a una capacidad vital (CV) del 30-50% del predicho; sin embargo, en la EP, estos TRS pueden ocurrir cuando la CV sentado está sólo moderadamente disminuida, debido al desproporcionado compromiso diafragmático^{10,23,63-65}.

Evaluación funcional respiratoria

La evaluación de la función respiratoria debe ser efectuada en forma periódica^{10,25,59}, independientemente del grado de debilidad muscular periférica⁶⁶. Se recomienda al menos una evaluación respiratoria anual en la EP tardía, sin importar el grado de compromiso de la función muscular periférica⁶⁷. La evaluación respiratoria debe estar dirigida a la valoración del trastorno restrictivo y de la función del diafragma, la detección de tos débil, la presencia de hipoventilación alveolar y de TRS.

En los pacientes con EP de inicio tardío, la evaluación de la función pulmonar debe incluir la medición espirométrica de la CV, el volumen espiratorio forzado en un segundo, la presión inspiratoria máxima (P_{Imáx}) y la presión espiratoria máxima (PE_{máx})^{62,68}. Estas últimas son más sensibles que la CV para detectar debilidad y permiten discriminar la presencia de debilidad inspiratoria y espiratoria por separado⁶⁹. La CV en decúbito dorsal es una manera simple de evaluar la función del diafragma y debería ser sistemáticamente efectuada en la EP de inicio tardío⁶⁷. La medición de flujo espiratorio pico permite la evaluación objetiva de la fuerza muscular espiratoria en ausencia de obstrucción bronquial. La estimación de la saturación arterial de O₂ mediante pulsioximetría y del CO₂ arterial mediante la capnografía completa la evaluación y puede limitar la utilización de la punción arterial.

La CV y la disfunción diafragmática son 2 importantes predictores de la insuficiencia respiratoria y de la hipoventilación crónica durante el sueño^{24,56,70}. El compromiso del diafragma puede ser un hallazgo precoz en la EP, pudiendo algunas veces ser la primera manifestación clínica de la enfermedad^{24,55-59}. Antes de que se produzca una reducción de la CV en posición sentada, se puede evidenciar la debilidad diafragmática midiendo la CV en decúbito dorsal^{67,70}. Una disminución del 10% de la CV en decúbito dorsal ya indica debilidad diafragmática.

En el caso particular de los lactantes, se torna muy compleja la valoración objetiva de la función pulmonar, por lo que la clínica toma relevancia, debiéndose evaluar el grado de fatigabilidad (evaluar la capacidad para alimentarse sin aumentar el trabajo respiratorio). La espirometría no es una opción y las pruebas de función pulmonar pueden requerir sedación. La CV del niño puede estimarse durante el llanto y la medición del flujo inspiratorio negativo podría aproximar una medida de la fuerza muscular inspiratoria⁷¹. Particularmente en la EP de inicio infantil son muy comunes las atelectasias del lóbulo inferior izquierdo, debido a la compresión que ejerce el corazón hipertrofiado sobre el bronquio fuente izquierdo.

Trastornos respiratorios del sueño

Durante el sueño, pueden ocurrir diversos trastornos en la respiración^{54,56,61,62}. Los TRS que se presentan a menudo en los pacientes con EP son la hipoventilación sostenida y la apnea obstructiva del sueño^{23,56,61-63,65}. Los TRS en la EP pueden ocurrir aun cuando la CV en posición sentado esté solo moderadamente disminuida^{56,70}. Los pacientes pueden llegar a la hipercapnia y la hipoxemia^{23,63,64,72-74}. La desaturación y la hipoventilación durante el sueño⁵⁶ pueden requerir soporte ventilatorio³⁹.

En la EP infantil, los TRS pueden desarrollarse antes de que los padres noten los síntomas⁷⁵. Todos los pacientes con EP deben tener una historia detallada de las características del sueño en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento^{23,76}.

Insuficiencia respiratoria

A medida que avanza la enfermedad, se van manifestando —primero durante el sueño y luego durante la vigilia— la hipoxemia (disminución de la PO₂ arterial y de la saturación

de oxígeno) y la retención crónica de CO₂ (PCO₂ arterial elevada y aumento del bicarbonato sérico). Como la participación diafragmática es un hallazgo temprano, la insuficiencia respiratoria puede desarrollarse aún en pacientes ambulatorios^{56-60,77-80}. En los pacientes con EP de inicio tardío, la insuficiencia respiratoria solo es percibida mínimamente cuando la debilidad muscular limita la capacidad de ejercicio. La insuficiencia respiratoria es la causa más común de muerte en pacientes con EP de aparición tardía⁵⁵.

Para valorar el desarrollo de insuficiencia respiratoria, se recomienda estimar de rutina el intercambio de gases realizando una oximetría de pulso y una capnografía. Si son normales, no resultaría necesario evaluar gases en sangre arterial. Si no se pudiera realizar la capnografía, se debería obtener un valor de PCO₂ (o bicarbonato) en sangre venosa y/o realizar un dosaje de PCO₂ en sangre capilar, para evaluar la hipoventilación alveolar^{10,81}.

Las radiografías de tórax se deben obtener en el momento del diagnóstico y cada vez que haya algún deterioro clínico. También son útiles para determinar la presencia de atelectasias y dirigir la asistencia kinésica respiratoria.

Tratamiento

El tratamiento de las anomalías respiratorias presentes en los pacientes con EP y otras ENM requiere de un neumólogo con experiencia en estas enfermedades, así como de un equipo multidisciplinario compuesto esencialmente por kinesiólogos respiratorios⁸².

Vacunación: además de las vacunas regulares, todos los pacientes deben recibir las vacunas correspondientes a neumococo e influenza¹⁰.

Manejo de las secreciones: para facilitar el aclaramiento de las mismas, se deben utilizar técnicas manuales y/o mecánicas de limpieza y de tos asistida^{75,83,84}.

Fármacos: el tratamiento de las infecciones pulmonares debe ser precoz y agresivo^{10,83}.

No debe ser el oxígeno el tratamiento de la hipoventilación alveolar pura, es decir, sin anomalías del intercambio gaseoso asociadas. De manera que el tratamiento debe dirigirse al trastorno respiratorio subyacente. Para los pacientes con apnea obstructiva del sueño, el tratamiento puede limitarse a la presión positiva continua; en pacientes con hipoventilación nocturna, el tratamiento es ventilación no invasiva (BiPAP)^{56,65}. La modalidad de BiPAP se debe considerar si la PCO₂ es > 45 mmHg, si la CV en posición supina es < 50% de lo previsto, si la fuerza inspiratoria negativa es < 60 cm de H₂O, o si la saturación de oxígeno es < 88% (por 5 min seguidos) durante el sueño^{85,86}.

Si estos métodos no logran corregir la hipoxia, se puede utilizar oxígeno suplementario, cuidando su tasa de administración junto con el nivel arterial de dióxido de carbono, para evitar la hipercapnia inducida por oxígeno⁸⁷.

Un trabajo reciente demostró que la utilización de la enzima recombinante puede permitir la estabilización de la función respiratoria y motora²². Estudios de seguimiento demostraron que este efecto se mantuvo en el tiempo⁸⁸. Otros estudios sobre los efectos de la TRE a largo plazo reportan similares beneficios⁸⁹, lo que ha sido confirmado mediante revisión sistemática⁹⁰.

Tabla 2 – Recomendaciones para el manejo y el tratamiento de los desórdenes respiratorios en la enfermedad de Pompe de comienzo tardío

El seguimiento debe realizarse preferentemente por un neumonólogo con experiencia en ENM y un equipo multidisciplinario que incluya kinesiólogos respiratorios. La evaluación de la función respiratoria debe efectuarse en forma periódica, al menos una vez al año, independientemente del grado de debilidad muscular periférica. Debe incluir la medición espirométrica de la CV, el VEF1, la P_{Imáx}, la P_{Emáx} y la CV en decúbito dorsal para evaluar la función del diafragma. Se recomienda realizar de rutina una oximetría de pulso y una capnografía. Si la capnografía no está disponible, obtener un valor de PCO₂ (o bicarbonato) en sangre venosa y/o PCO₂ en sangre capilar, para evaluar hipoventilación alveolar. Las radiografías de tórax se deben obtener al momento del diagnóstico y cuando exista algún deterioro clínico. Mantener al día el esquema de vacunación, incluyendo la vacuna contra neumococo e influenza. El tratamiento de las infecciones pulmonares debe ser precoz y agresivo. Mantener la vía aérea libre de secreciones utilizando técnicas manuales y/o mecánicas de limpieza y de tos asistida. Tratar los desórdenes respiratorios relacionados con el sueño con equipos de la CPAP o con BiPAP en caso de hipoventilación nocturna. La modalidad de BiPAP se debe considerar si la PCO₂ es mayor a 45 mmHg, la CV en posición supina es < 50% de lo previsto, la fuerza inspiratoria negativa es < 60 cm de H₂O o la saturación de oxígeno es < 88% (por 5 min continuos) durante el sueño. Si estos métodos no corrigen la hipoxia, se puede utilizar oxígeno suplementario, cuidando su tasa de administración junto con el nivel arterial de dióxido de carbono para evitar la hipercapnia. La utilización de TRE puede permitir la estabilización de la función respiratoria y motora, con un efecto sostenido en el tiempo.

BiPAP: ventilación no invasiva; CV: capacidad vital; CPAP: presión positiva continua; ENM: enfermedades neuromusculares; P_{Emáx}: presión espiratoria máxima; P_{Imáx}: presión inspiratoria máxima; TRE: terapia de reemplazo enzimático; VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo.

La **tabla 2** resume las principales recomendaciones para el tratamiento de los desórdenes respiratorios en la EP de inicio tardío.

Compromiso cardíológico en la forma infantil

La forma infantil clásica de la EP se presenta en general con cardiomiopatía hipertrófica asociada a hipotonía y falla respiratoria¹⁰. La hipertrofia es secundaria a la acumulación de glucógeno en el miocardio y puede llegar a obstruir el tracto de salida del ventrículo izquierdo^{33,91}. El compromiso cardíaco puede fomentar la insuficiencia respiratoria, tanto por la alteración hemodinámica como por el tamaño cardíaco, que afecta a la capacidad pulmonar.

Con la enfermedad librada a su propio curso, la cardiopatía progresa en forma casi invariable a miocardiopatía dilatada. La resonancia magnética (RM) cardíaca ha podido identificar y cuantificar la hipertrofia biventricular midiendo parámetros hemodinámicos en pacientes con EP infantil. Por medio de la utilización de contraste, se han podido identificar también

áreas con fibrosis miocárdica⁹². Es posible observar arritmias atribuibles al efecto aislante del glucógeno en el tejido de conducción y a isquemia subendocárdica, debido a la masiva hipertrofia y la insuficiencia coronaria relativa que se establece⁷⁴. La combinación de arritmias con la cardiomiopatía hipertrófica puede determinar muerte súbita. La TRE se ha mostrado capaz de revertir la enfermedad, mejorando la función y reduciendo los diámetros cardíacos de los pacientes⁹³.

El tratamiento de los trastornos cardíológicos incluye el uso de fármacos como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y digoxina, entre otros. Estas deben ajustarse a cada caso y se recomienda que el manejo terapéutico sea encarado por cardiólogos experimentados.

Métodos complementarios de diagnóstico

Ante la sospecha clínica, pueden utilizarse distintas pruebas de laboratorio que permitan demostrar la disminución de la actividad enzimática de la AGA o la mutación del gen responsable que pueda originarla.

La investigación de la actividad enzimática en gota seca es, por su accesibilidad y disponibilidad, el primer test diagnóstico al que se debe recurrir. El resultado debe ser confirmado en un segundo ensayo sobre otro tejido: linfocitos, leucocitos, músculo. El diagnóstico sobre fibroblastos brinda información esencial sobre el pronóstico de la enfermedad.

Ante un resultado no concluyente o negativo, es necesario efectuar una biopsia muscular. Esta podrá aportar elementos que apoyen la hipótesis diagnóstica o será útil para establecer un diagnóstico alternativo²⁵.

Diagnóstico de sujetos en riesgo

Teniendo en cuenta el carácter recesivo de la enfermedad, y la posibilidad de que la misma se mantenga silente por mucho tiempo, es importante que los familiares en riesgo de los pacientes con diagnóstico confirmado, en especial los hermanos, sean estudiados para descartar su afectación y decidir luego de la evaluación clínica la necesidad de TRE.

Análisis de la actividad enzimática

La actividad de la AGA medida en cultivo de fibroblastos obtenidos de una biopsia de piel es considerada el *gold standard* para el diagnóstico de EP en pacientes sintomáticos. Esta metodología brinda información valiosa en cuanto a la actividad enzimática residual, permitiendo discriminar entre las formas severas y las moderadas de la enfermedad. Por ser un método lento (el diagnóstico puede demorar hasta 6 semanas) e invasivo, se han desarrollado otros ensayos para medir la actividad de AGA en sangre⁹⁴.

La actividad de la AGA también se puede medir en linfocitos purificados, músculo, leucocitos o gotas de sangre seca sobre papel de filtro (GSPF), pero en estos tejidos se corre el riesgo de que la isoenzima maltasa-glucoamilasa interfiera en la medición de la actividad enzimática tomada con pH ácido⁶. El uso de acarboxa, que inhibe la isoenzima maltasa-glucosamilasa, ha permitido aumentar la selectividad del método y obtener así resultados confiables^{27,29,30}. La detección de la actividad

enzimática se puede realizar por métodos fluorométricos o por espectrometría de masa en tándem⁹⁴. Las muestras son susceptibles a condiciones ambientales extremas durante el envío, la conservación y el transporte, por lo que si no se toman las debidas precauciones la actividad enzimática se verá alterada, dando la posibilidad de resultados falsos positivos o no concluyentes.

Las GSPF pueden ser obtenidas fácilmente y enviadas desde lugares remotos hasta centros de referencia para su posterior análisis, siendo especialmente útiles para la detección rápida en neonatos y niños⁹⁴. La recolección de la muestra es un paso importante en la seguridad y eficiencia de la determinación. Un video de la técnica de recolección de GSPF está disponible en línea (Fundación para el Estudio de las Enfermedades Neurometabólicas, 2011). La fecha de la toma siempre debe tenerse en cuenta en la tarjeta para ayudar en la interpretación de los resultados. Las tarjetas deben ser secadas en posición horizontal a temperatura ambiente durante al menos 4 h y almacenadas a 4 °C después del secado.

El método de espectrometría de masa en tándem fue desarrollado para su uso en programas de cribado o tamizado neonatal, y tiene el potencial para ser incorporado a futuro en un panel de estudios de enfermedades lisosomales⁹⁵.

Estudios bioquímicos complementarios a la actividad enzimática

Existen 2 tetrasacáridos, Hex4 y Glc4, cuyas concentraciones en plasma y orina se encuentran aumentadas en pacientes con EP. No son biomarcadores específicos de esta enfermedad, ya que también se encuentran elevados en otras glucogenosis⁹⁴. Se ha demostrado el descenso de la concentración de estos indicadores en pacientes bajo TRE⁹⁶.

Biopsia muscular

La forma clásica infantil presenta una severa miopatía vacuolar con acumulación de glucógeno, evidente con técnica de *periodic acid schiff* (PAS). Existe disminución de miofibrillas, observable con miosina ATPasa. Las vacuolas son positivas con fosfatasa ácida (marcador lisosomal y de autofagia). Ambos tipos de fibras pueden estar comprometidas. A nivel ultraestructural, se suele observar glucógeno intra y extralisosomal, distorsión de la estructura con disminución notable de miofibrillas y vacuolas autofágicas.

En casos de EP de comienzo tardío, los hallazgos pueden presentar un rango amplio de variación. Las biopsias pueden ser normales, tener cambios mínimos detectables, como una vacuola lineada o no lineada fosfatasa ácida positiva, o bien características severas similares a las descritas en la forma infantil. Puede observarse aislada fibra necrótica y ha sido reportado un patrón neurogénico en algunos casos^{45,97-99}. Los hallazgos también dependen del músculo biopsiado, lo que determina la variabilidad de las observaciones. Es esencial evaluar la biopsia de un músculo comprometido clínicamente.

Una biopsia normal o inespecífica no excluye EP^{6,97,98} y una biopsia con hallazgos mínimos, como una sola vacuola lineada o no lineada fosfatasa ácida positiva, debe ser estudiada con microscopía electrónica y chequeada la AGA en papel de filtro antes de proseguir con la investigación de otro tipo de

miopatías. La positividad de la biopsia no solo depende del músculo biopsiado, sino también del momento evolutivo de la enfermedad^{97,98}. La biopsia muscular puede ser de importancia decisiva en aquellos casos en donde los valores de las otras determinaciones, como el estudio en gota de sangre seca o los dosajes, arrojen resultados dudosos o ambiguos en el contexto de un cuadro clínico compatible, tanto para su evaluación morfológica como para el dosaje de AGA sobre el músculo.

Estudios moleculares (ADN)

El gen AGA contiene 20 exones y solo el primero no es codificante. Se localiza en el cromosoma 17q25¹⁰⁰. El ADN codificante (ADNc) codifica un polipéptido de 952 aminoácidos, incluyendo un péptido señal de 27 aminoácidos. Más de 453 alteraciones en el gen AGA se han descrito hasta ahora en el Centro de Pompe (www.pompecenter.nl), entre ellas 135 mutaciones patogénicas, 97 mutaciones no patogénicas y 46 variantes de la secuencia con efecto funcional desconocido. Las alteraciones incluyen mutaciones sin sentido, de sitio de corte y empalme, y reorganizaciones parciales de genes, incluso pérdidas intragénicas pequeñas, grandes e inserciones.

Existen mutaciones muy frecuentes, como la de corte y empalme (*splicing*) IVS1 (-32-13T->G), que da cuenta de casi el 50% de las alteraciones halladas en la EP de inicio tardío en los niños caucásicos y adultos con EP¹⁰.

Las correlaciones genotipo-fenotipo no se hallan bien definidas, aunque la homocigosidad para mutaciones que truncan está casi siempre asociada con EP. Otros factores (genéticos y ambientales) pueden influir en el fenotipo, lo que indica que pacientes con las mismas mutaciones en el gen AGA pueden presentar fenotipos clínicamente diferentes¹⁰¹.

El análisis de las mutaciones del gen AGA es relevante para el diagnóstico prenatal, siempre que el genotipo del paciente índice sea conocido, y en la identificación de individuos portadores, cuando una mutación familiar es conocida (si se sabe cuáles son las mutaciones familiares, el examen molecular es el estudio ideal). También lo es para confirmar el diagnóstico en pacientes heterocigotas con EP de aparición tardía.

El análisis de las mutaciones del gen AGA es relevante además para consejo genético. Siendo una enfermedad autosómica recesiva, los padres de un individuo afectado son portadores y presentan un riesgo de recurrencia del 25%. De esto se desprende que se debe ofrecer asesoramiento genético a todos los padres de un niño con EP, así como a todos los adultos con EP, obteniendo un árbol genealógico de 3 generaciones como mínimo.

Para la identificación de miembros de la familia que puedan ser portadores, se requiere también un análisis mutacional del ADN.

Otros exámenes complementarios

Enzimas musculares: la CK puede estar elevada, pero no suele sobrepasar valores de 1.500 U o 2.000 U¹⁰². Las transaminasas hepáticas pueden estar elevadas en forma persistente, aún con niveles de CK solo discretamente superiores a los normales. La elevación conjunta de estas enzimas se considera muy sensible para detectar el daño muscular en la EP¹⁰³.

Electromiograma: en las formas infantiles, muestra irritabilidad de membrana y actividad denervatoria, siendo características las descargas repetitivas de alta frecuencia, que se consideran secundarias al compromiso del asta anterior. Pueden encontrarse, en ausencia de miotonía clínica, verdaderas descargas miotónicas. La contracción voluntaria muestra potenciales de unidad motora polifásicos breves y de baja amplitud¹⁰⁴.

La mayoría de los pacientes con EP de inicio tardío tienen hallazgos compatibles con miopatía en músculos proximales sin presencia de actividad denervatoria¹⁰⁴, o la misma se encuentra restringida a grupos específicos, en especial paravertebrales⁴⁶. Estudios recientes indican que debería realizarse una evaluación de rutina de los músculos paravertebrales lumbares ante la sospecha diagnóstica de EP¹⁰⁵.

Imágenes: se han mostrado confiables para determinar el patrón y la extensión del compromiso muscular. La RM se considera hoy en día el método de elección^{105,106}. Como en la mayoría de las miopatías, las imágenes en T1 son suficientes para una adecuada evaluación diagnóstica¹⁰⁶.

Los estudios muestran que la enfermedad tiende a progresar a lo largo de años desde el tronco a las extremidades, con mayor afectación de músculos axiales y del muslo que de la cintura escapular y las piernas^{105,106}. El compromiso de los paravertebrales lumbares y el psoas, en particular, es universal, y suele haber afectación precoz de los músculos de la cintura abdominal. Los cambios miopáticos en estas regiones pueden observarse aún en individuos asintomáticos¹⁰⁵.

Entre los músculos del tronco suelen estar más preservados los intercostales. La región facial se halla, en general, respetada, aunque la RM muestra severo compromiso de la lengua, en forma independiente de la severidad de la enfermedad. También hay compromiso precoz de los extensores del cuello¹⁰⁶.

Es importante destacar que aunque los estudios por imágenes pueden indicar el diagnóstico de EP y ayudan a diferenciar el cuadro de otras miopatías, no reemplazan el valor de un adecuado interrogatorio y examen neurológico.

En la **figura 1** se resumen las etapas habituales en el diagnóstico de la EP de inicio tardío.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con EP incluye, por un lado, el manejo de los síntomas y las complicaciones derivadas de la enfermedad y, por el otro, la implementación de una terapéutica específica que procura reponer la enzima faltante o deficitaria (TRE).

El seguimiento de estos pacientes debe involucrar, como en casi todas las ENM, distintas especialidades para diferentes problemas clínicos. El equipo de trabajo debe estar formado por médicos (neurólogo, clínico, neumonólogo, cardiólogo, nutricionista, gastroenterólogo), kinesiólogos y terapeutas físicos, ocupacionales y del lenguaje. Un enfoque multidisciplinario, con la coordinación de un neurólogo, es el más adecuado en estos casos.

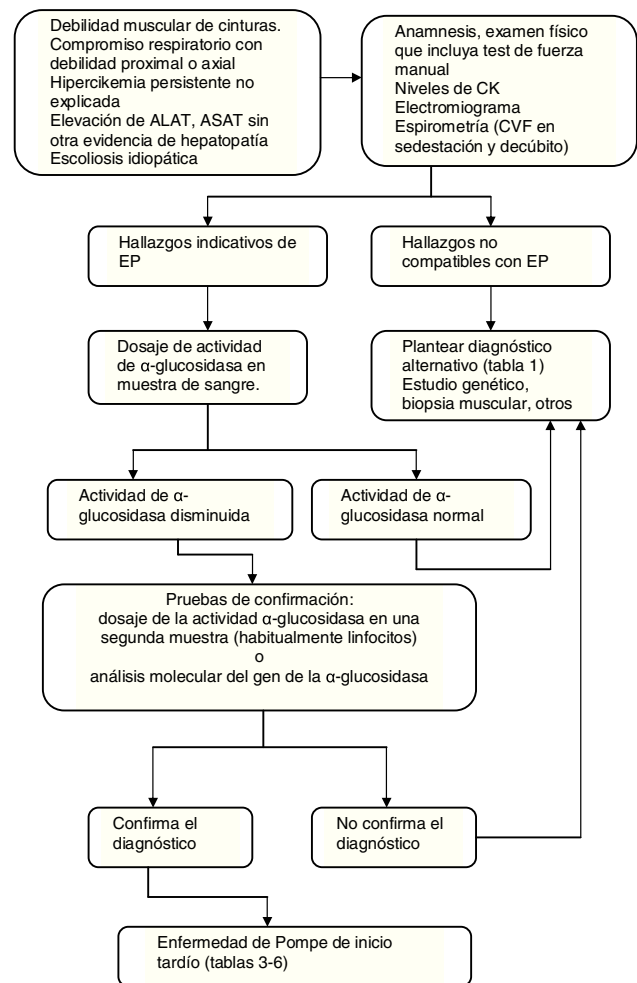


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico en la enfermedad de Pompe de inicio tardío

ALAT: alanina aminotransferasa; **ASAT:** aspartato aminotransferasa; **CK:** creatinina; **CVF:** capacidad vital forzada; **EP:** enfermedad de Pompe.

Manejo de los trastornos musculoesqueléticos

Los objetivos deben centrarse en la prevención de las complicaciones primarias y secundarias de la enfermedad. De modo similar que para otras ENM, se busca obtener la máxima función motora posible. Se procurará mejorar la marcha y las transferencias, subir y bajar escaleras, agacharse y levantarse, conservar la función respiratoria y mantener en todo lo posible la independencia para las actividades de la vida diaria. El objetivo final de la rehabilitación es, en última instancia, mejorar la calidad de vida del paciente.

Todos los tratamientos físicos deben estar adecuados a cada paciente y en relación con su estado en particular. Los mismos deberán centrarse en la situación actual y teniendo en cuenta las expectativas futuras¹⁰. La inclusión de complementos terapéuticos, tales como ejercicios rehabilitatorios de la deglución, foniátricos o terapia ocupacional, deben ser individuales en cada caso según se considere conveniente. La rehabilitación debe articularse con otras medidas de soporte,

como las respiratorias, nutricionales y psicológicas, y el eventual uso de aparatos, ortesis o medios de desplazamiento.

Los tratamientos físicos en la EP son complementarios y necesarios en forma conjunta con la TRE cuando esta está indicada.

En las ENM en general, el uso de ejercicios contra resistencia ha sido tradicionalmente contraindicado ante la posibilidad de que ese tipo de práctica produzca un mayor deterioro en los músculos ya comprometidos, acelerando los mecanismos de degeneración¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Si bien en la EP hay pocos trabajos sobre el efecto de los ejercicios de fortalecimiento, algunos estudios indican el uso de ejercicios aeróbicos submáximos^{110,111}.

Se ha reportado que la combinación de ejercicios de resistencia y aeróbicos resulta en la mejoría de la fuerza muscular y en el test de marcha de los 6 min en pacientes con EP de inicio tardío¹¹². También se ha postulado como favorable el ejercicio aeróbico en otras varias ENM¹¹³⁻¹¹⁵.

La ubicación de los lisosomas entre el aparato contráctil de las fibras musculares podría convertir esas organelas en más vulnerables al daño producido por las contracciones¹¹⁶. Todos los pacientes con ENM deben ser informados de que el ejercicio intenso conlleva el riesgo de mayor daño y disminución de la función, e instruidos para poder advertir los signos de debilitamiento o fatiga por exceso de ejercicio. La aparición de calambres, sensación de pesadez o falta de aire debe ser tenida en cuenta. Hay que extremar los recaudos para evitar la fatiga muscular y los ejercicios que induzcan contracciones excéntricas de las fibras musculares o se realicen en condiciones anaerobias. Es importante enseñar al paciente a monitorear su frecuencia cardíaca y respiratoria en relación con el ejercicio y brindarle las pautas de alarma necesarias para su manejo. También las estrategias para conservar energía (como programar las actividades del día a día) y obtener ventajas biomecánicas (p. ej., el manejo de la velocidad de la marcha, la adecuación del hogar o la elevación de los asientos). El programa de ejercicios debe incluir la caminata, cinta, bicicleta, hidroterapia y natación. Hay que hacer énfasis en usar todos los grupos musculares, agonistas y antagonistas. Cuando se realicen ejercicios que involucran algún esfuerzo, deben tenerse las mismas precauciones que se recomiendan para otras ENM de tipo degenerativo^{117,118}. No existe acuerdo acerca del mecanismo por el cual los ejercicios de resistencia serían beneficiosos en la EP. Algunos postulan que el ejercicio muscular continuo disminuiría el acúmulo de glucógeno lisosomal, mejorando así el rendimiento de esos músculos¹⁷, mientras que otros aseguran que esa mejoría no sería a través de la reducción del sustrato¹¹⁹. Los pacientes con EP menos comprometidos se benefician más que los más afectados con los tratamientos de terapia física¹²⁰.

Se ha recomendado que los ejercicios empiecen lentamente, permitiendo períodos de descanso, seguidos por un aumento gradual en la intensidad de leve a moderada, hasta llegar a niveles aeróbicos de un 0 a un 70% del esfuerzo máximo, con una frecuencia de 3 a 5 días a la semana^{10,108,121}. Es recomendable siempre el control neumonológico de los pacientes durante los programas de rehabilitación, ya que, como se mencionó, estos pacientes presentan particular compromiso respiratorio aún en etapas tempranas.

Tabla 3 – Recomendaciones para el manejo y el tratamiento musculoesquelético de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

Examen y evaluaciones físicas

Examen por un cardiólogo y neumonólogo para determinar si el paciente puede iniciar un plan de rehabilitación física. Incluir en la evaluación una densitometría ósea, independientemente de la edad y/o uso de silla de ruedas. Realizar consulta con especialista en osteoporosis si se detectan anomalías. Utilizar, de ser necesario, vitamina D, calcio y bifosfonatos. Evaluar la marcha y el riesgo de caídas y fracturas óseas e implementar asistencia para la marcha si existe riesgo aumentado por osteopenia/osteoporosis. Puede incluir bastón, andador, o silla de ruedas según el trayecto a cumplir.

Terapia física y ocupacional

Las actividades físicas a desarrollar deberían incluir una o algunas de las siguientes: caminata o cinta caminadora, ciclismo, ejercicio en pileta o nado, ejercicio aeróbico submáximo o de fortalecimiento muscular. Los principios a respetar son los mismos que para otras enfermedades neuromusculares, como por ejemplo:

- Evitar la fatiga por exceso de trabajo, desuso, ejercicios extenuantes o que involucren contracciones excéntricas. El ejercicio aeróbico debe ser submáximo.
- Los ejercicios deben comenzar lentamente, permitiendo períodos de descanso, seguidos por un aumento gradual en la intensidad de leve a moderada.
- Instruir al paciente para reconocer los síntomas de fatiga muscular e interrumpir el ejercicio antes de que estos se presenten, así como a vigilar la frecuencia cardíaca y la respiración en relación al ejercicio.
- Realizar ejercicios posturales preventivos y enseñar las mejores posturas en la vida diaria con un fin ergonómico. Comenzar un plan temprano de elongaciones para minimizar el desarrollo de contracturas musculares y deformidades, y evitar posiciones inapropiadas. Incluir, de ser necesario, la utilización de férulas o valvas.
- Evaluar la necesidad de intervenciones quirúrgicas en conjunto con neumonólogos y neuroortopedistas. Para la escoliosis, podría considerarse tratamiento quirúrgico si el ángulo de Cobb se encuentra entre 30° y 40°, dependiendo de la edad y condición respiratoria del paciente.

La realización de ejercicios durante la infusión de la TRE no demostró aún adicionar alguna ventaja para los pacientes¹²².

Las técnicas para tratar y prevenir contracturas y deformaciones articulares son las mismas que las utilizadas para otras ENM. Estas incluyen, por ejemplo, las elongaciones, la utilización de férulas o valvas y evitar posiciones inapropiadas¹²³.

Debido a la afectación de los músculos espinales lumbares y a la tendencia a adoptar posturas compensatorias, se recomienda realizar ejercicios posturales preventivos y enseñar las mejores posturas en la vida diaria con un fin ergonómico. Además de la terapia física y el equipamiento ortésico, se debe recurrir a todas las medidas de soporte técnicas, adaptaciones del hogar y elementos para sustentar la movilidad, tales como bastones, andadores, soportes para la columna o el cuello, sillas de ruedas o scooters. Estas medidas deben ser evaluadas caso por caso por parte del equipo interviniente en el momento adecuado.

La tabla 3 resume los aspectos más importantes del manejo musculoesquelético en la EP de inicio tardío.

La escoliosis en la enfermedad de Pompe

La debilidad de los músculos paravertebrales y del tronco son factores predisponentes al desarrollo de las deformaciones de la columna en la EP. La escoliosis es frecuente en los pacientes de inicio tardío y puede encontrársela hasta en un tercio de los casos. Es más común entre quienes comienzan con los síntomas en la niñez que en la vida adulta y en los pacientes en silla de ruedas⁴².

No existen trabajos o estudios respecto del tratamiento o manejo específico de la escoliosis en la EP, por lo que se siguen las pautas recomendadas en otras enfermedades neuromusculares.

El tratamiento quirúrgico suele ser el único verdaderamente útil para mejorar y prevenir la progresión de la deformidad espinal. La mayor experiencia en el manejo de la escoliosis en las ENM se tiene en distrofia muscular de Duchenne. En general, la cirugía se lleva adelante cuando el ángulo de Cobb se sitúa alrededor de 30 o 40°¹²⁴⁻¹²⁸.

Osteopenia en la enfermedad de Pompe

Como en otras ENM, la osteopenia es frecuente en la EP, tanto en niños como en adultos¹²⁹. La condición ósea debe ser vigilada en estos pacientes a través de estudios de densitometría ósea, *dual-energy X-ray absorptiometry*¹⁰.

Aspectos gastrointestinales y nutricionales

Todos los pacientes con EP requieren una evaluación nutricional y gastroenterológica integrales desde el momento de realizado el diagnóstico. Deben investigarse los hábitos alimentarios, así como la calidad y la cantidad de alimentos ingeridos, la tolerancia y dificultades en la masticación y la deglución⁵⁰.

Las formas infantiles presentan con frecuencia dificultad en la succión, sialorrea, macroglosia, debilidad lingual e hipotonía velopalatina y facial. Secundariamente, pueden aparecer trastornos en la masticación y la deglución¹⁰. Estas complicaciones pueden ocasionar déficits nutricionales, por lo que el crecimiento y el desarrollo de estos pacientes deben ser controlados periódicamente¹³⁰. Las alteraciones citadas coadyuvan en la aparición de complicaciones secundarias, como microaspiraciones, neumopatías, infecciones, constipación pertinaz, déficits absortivos, osteopenia y osteoporosis, entre otros cuadros.

La debilidad de los músculos bulbares es un hecho frecuente en pacientes adultos con EP¹³¹. La disfunción digestiva también ha sido reportada, así como su mejoría con la TRE¹³². Las anomalías en la deglución en pacientes con EP pueden ser diagnosticadas mediante una evaluación videofluoroscópica. Este estudio identifica las deficiencias en las distintas fases de la deglución, como la fase oral y faríngea, en la que se puede apreciar residuos en la valécula o seno piriforme después de la deglución¹⁰.

La debilidad en los músculos de la lengua puede ser evaluada clínicamente⁴³ y por imágenes¹⁰⁶ en pacientes adultos con EP.

En ocasiones, puede ser necesario proteger al paciente del riesgo de aspiración por los trastornos deglutorios o la

existencia de reflujo nasogástrico mediante el uso de sonda nasogástrica, asegurando así el aporte nutritivo.

Manejo nutricional

Es aconsejable que el plan nutricional sea manejado por un especialista que profundice en los hábitos alimentarios y nutricionales, además de dar indicaciones sobre la manipulación de alimentos y pautas de alimentación apropiadas. El programa nutricional se basa en la disminución de los hidratos de carbono y el aumento de aminoácidos como fuente energética^{10,111,133,134}. También debe contemplar recomendaciones en la preparación y la elección de los alimentos, y en la frecuencia y el tamaño de las porciones.

Terapia de reemplazo enzimático

Hasta el año 2000, no hubo disponible ningún tratamiento específico para la EP, por lo que solo se aplicaban medidas de sostén. Algunas de las terapéuticas utilizadas, como la adrenalina y el glucagón, intentaban mejorar la degradación citosólica de glucógeno, pero no fueron exitosas¹³⁵. Otras terapias mostraron solo efectos limitados en algunos individuos, como la alanina, las dietas ricas en proteínas, los aminoácidos de cadena ramificada y el betaagonista albuterol¹³⁶⁻¹⁴⁰. Existen, por último, terapias como el trasplante de médula ósea y de corazón, sobre las cuales se tiene una experiencia muy limitada^{10,141}.

En la actualidad, la TRE es el único tratamiento específico para la EP. La TRE abastece de forma exógena la enzima faltante a través de infusiones por vía intravenosa repetidas. La AGA humana recombinante (AGAh) (Myozyme®; Genzyme Corporation) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los pacientes con EP de inicio precoz y tardío^{10,21,22,142-145}. La dosis recomendada es de 20 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas por vía endovenosa. Se probaron dosis mayores, de 40 mg/kg de peso cada 2 semanas, pero no demostraron un beneficio claro por sobre la dosis habitual, y parecen asociarse con mayor frecuencia a eventos adversos^{22,143}.

Varios ensayos en pacientes con EP de inicio infantil mostraron que la TRE prolonga la sobrevida en forma significativa, disminuye la cardiomegalia y mejora la función de los músculos cardíaco y esquelético, y el desarrollo motor^{21,145-152}. En la gran mayoría de los casos, la respuesta sobre el músculo cardíaco fue muy buena, de forma independiente de cuál era la fase de la enfermedad al inicio de la TRE. Los pacientes tratados adquirieron en ocasiones habilidades motoras y funcionales, como la deambulación independiente, que son muy inusuales en pacientes no tratados¹⁴³. La utilización sostenida en el tiempo de la TRE ha llevado a la aparición de un nuevo fenotipo de pacientes con EP infantil y sobrevida prolongada, con un patrón específico de compromiso¹⁵³.

En la EP de inicio tardío, el objetivo principal de la TRE es la prevención de la pérdida adicional de la función muscular²². Si bien la experiencia en adultos es más limitada, los datos indican que la AGAh tiene un efecto positivo sobre la historia natural de la EP y sobre los procesos que llevan a la insuficiencia respiratoria y el deterioro de la deambulación^{22,154}. En el conjunto de los distintos estudios realizados hasta el

Tabla 4 – Recomendaciones para el inicio del tratamiento con terapia de reemplazo enzimático de la enfermedad de Pompe basadas en el estadio y la severidad

Condición	Recomendación
Forma infantil de la EP	Debe iniciarse el tratamiento tan rápido como sea posible una vez realizado el diagnóstico
Individuos asintomáticos sin signos objetivos (diagnóstico bioquímico/genético)	Deben ser examinados cada 6 meses con evaluación de la fuerza muscular (en lo posible cuantitativa) y función respiratoria. La TRE debería iniciarse ante la aparición de síntomas asociados a debilidad muscular o reducción de la CVF correlacionable con la enfermedad
Pacientes asintomáticos, con signos objetivos (EP de inicio tardío)	Debería iniciarse TRE si el paciente presenta debilidad muscular detectable o reducción de la CVF que puedan ser atribuidas a la enfermedad
Pacientes sintomáticos (EP de inicio tardío)	Debería iniciarse TRE si se encuentra debilidad muscular detectable o reducción de la CVF relacionadas con la enfermedad. En caso contrario, puede considerarse la TRE si el paciente tiene dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria que puedan ser atribuidas a esa causa

CVF: capacidad vital forzada; EP: enfermedad de Pompe; TRE: terapia de reemplazo enzimático.

año 2012, al menos 2 tercios de los pacientes se estabilizaron o mejoraron sus niveles de CK y la función respiratoria y/o muscular luego de la TRE⁹⁰. El beneficio en la deambulación y la estabilización en la función ventilatoria parecen prolongarse al menos hasta la semana 104 de infusión continuada⁸⁸. Un estudio reciente de una población de 283 pacientes con EP ha demostrado el impacto positivo de la TRE en la supervivencia de estos pacientes¹⁵⁵. Los resultados de algunos estudios indican un mayor beneficio cuando la TRE se instaure en fase precoz y en pacientes cuya situación clínica basal está mejor conservada^{151,156}, pero también se ha observado mejoría o estabilización de la enfermedad en pacientes con estadios avanzados o muy discapacitados por la enfermedad¹⁵⁷.

El tratamiento con TRE para la EP de inicio tardío fue aprobado en el año 2006 por la Agencia Europea de Medicamentos y en el 2010 por la FDA.

Recomendaciones para el inicio del tratamiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

Teniendo en cuenta el análisis de distintos reportes de la literatura y la evidencia disponible sobre la indicación de TRE en pacientes con EP de inicio tardío²³, se pueden distinguir los siguientes grupos (véanse también las tablas 4 y 5):

1. *Individuos asintomáticos sin signos objetivos, cuyo diagnóstico fue alcanzado por estudios de laboratorio (por tener familiares afectados o mediante métodos de cribado):* no hay evidencia bibliográfica que demuestre que el tratamiento con TRE de este grupo retrase la aparición de la enfermedad, por lo que no existe sustento para recomendar el inicio del mismo. Los sujetos en esta condición deben ser examinados cada 6 meses con evaluación de la fuerza muscular (en lo posible cuantitativa) y función respiratoria. La TRE debería iniciarse ante la aparición de síntomas asociados a debilidad muscular o reducción de la CVF que pueda ser atribuida a la enfermedad, es decir, solo cuando se encuentren los primeros signos objetivos de EP. Es importante tener en cuenta que si se detecta la presencia de EP en un determinado sujeto, se recomienda encarar la investigación diagnóstica en los hermanos¹⁵⁸.

2. *Pacientes asintomáticos, con signos objetivos:* este grupo incluye a pacientes con debilidad muscular o reducción de la CVF que puedan ser atribuidas a la enfermedad, y deberían iniciar tratamiento con AGAhr.
3. *Pacientes sintomáticos:* la TRE con AGAhr se recomienda para los pacientes sintomáticos que tengan debilidad muscular demostrable en el examen físico o reducción de los parámetros pulmonares en las pruebas de función respiratoria. En caso contrario, puede considerarse la TRE si el paciente tiene dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria que puedan ser atribuidas a la enfermedad.

Tabla 5 – Protocolo de evaluaciones en el paciente con enfermedad de Pompe del adulto previa y durante la terapia de reemplazo enzimático

	Basal	3 meses	6 meses	Un año
Interrogatorio	X	X	X	X
Signos vitales	X	X	X	X
Peso, altura	X	X	X	X
Laboratorio (CK, transaminasas)	X	X	X	X
Test de fuerza manual	X		X	X
Test de fuerza cuantitativa (si está disponible)	X		X	X
Prueba de marcha de 6 min, ascenso y descenso cronometrado de 4 escalones, Gowers cronometrado, escala de Walton-Gardner-Medween	X	X	X	X
Calidad de vida (SF36)	X			X
CVF (en sedestación y decúbito), PImáx, PEmáx	X		X	X
Radiografía de tórax	X			X
Electrocardiograma	X			X
Ecocardiograma	X			X
Audiometría	X			
RM/angiografía por RM	X			

CVF: capacidad vital forzada; CK: creatinina; PEmáx: presión espiratoria máxima; PImáx: presión inspiratoria máxima; RM: resonancia magnética.

Duración de la terapia de reemplazo enzimático

Una vez que se inició la TRE, este tratamiento es a largo plazo, tal vez durante toda la vida. Vale la pena destacar que la respuesta individual a la TRE puede variar debido a distintos factores, como el desarrollo de anticuerpos específicos contra la AGAhr, la edad de presentación, la tasa de progresión de la enfermedad, el tipo de fibra muscular, la presencia de defectos en la autofagia y el genotipo subyacente^{8,10}. La discontinuación de la TRE debe considerarse si existen reacciones adversas serias que pongan en peligro la vida del paciente o complicaciones graves derivadas de la instauración de la misma.

Desarrollo de anticuerpos específicos

El desarrollo de anticuerpos anti-AGAhr es más frecuente en pacientes con ausencia de AGA endógena, que carecen de material inmunológicamente reactivo (CRIM-negativos, por su sigla en inglés, *cross-reactive immunologic material*). Esto tendría un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes con EP infantil⁸.

Con el objetivo de disminuir el efecto deletéreo de la formación de anticuerpos contra AGAhr, se ha intentado mejorar la tolerancia inmunológica, para lo cual existen ensayos en curso con modelos de ratones *knockout* para AGA^{159,160}. Se han obtenido logros en niños CRIM negativos utilizando un régimen inductor de tolerancia que incluye el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab), metotrexato y gammaglobulina por vía intravenosa^{161,162}. Como, por lo general, la TRE por sí sola tiene pobres resultados en los pacientes CRIM negativos, es importante discutir este eventual panorama con los padres de los niños afectados.

Efecto de la terapia de reemplazo enzimático en el músculo esquelético

La mejor respuesta de la TRE sobre el músculo esquelético se ha observado en pacientes tratados de forma temprana, antes de un daño muscular irreversible. No obstante, esta respuesta ha sido más errática que la del músculo cardíaco. Esto podría deberse a que si bien la captación enzimática en ambos tipos musculares está mediada por receptores de manosa-6-fosfato, el músculo esquelético tendría muchos menos receptores que el corazón^{163,164}, lo que podría redundar en una menor captación de la enzima. Existen otras teorías que tienden a explicar la menor efectividad de la TRE sobre el músculo esquelético^{163,164}. A esto se debe añadir que dicho músculo constituye aproximadamente el 40% de la masa corporal total, por lo que el volumen a tratar es mucho mayor que el del músculo cardíaco.

Reacciones adversas a la terapia de reemplazo enzimático

La TRE es, en general, bien tolerada y la mayoría de los eventos adversos son leves o moderados⁹⁰. Sin embargo, no está exenta de complicaciones potenciales. Los pacientes CRIM negativos, o aquellos que presentan una enzima nativa con diferencias significativas con la enzima recombinante administrada, pueden producir anticuerpos contra la enzima

exógena, lo que reduce su eficacia y puede ocasionar reacciones adversas ante la infusión. Muchos pacientes también desarrollan tolerancia con el tiempo.

A pesar de que la mayoría de las reacciones a la infusión son, en general, fáciles de tratar, en algunos casos puntuales se han observado reacciones anafilácticas peligrosas, alergia, fiebre y respuestas autoinmunes^{22,154}. Estas complicaciones pueden aparecer durante el tratamiento o en horas posteriores al mismo^{21,143}.

Las reacciones anafilácticas son una complicación potencialmente grave del tratamiento con cualquier proteína humana recombinante, y se observan en alrededor de un 5% de los pacientes con EP de aparición tardía. Los pacientes tratados con AGAhr que desarrollen títulos altos de anticuerpos deben ser monitoreados en forma estrecha⁵³, con un equipo médico siempre disponible durante la infusión. El tratamiento de pacientes con EP infantil debe hacerse en centros especializados con adecuada experiencia.

Si bien la EP no es una nueva entidad, la ciencia está hoy comenzando a conocer mejor algunos de sus mecanismos y cascadas fisiopatológicas, por lo que lo que actualmente sabemos de ella puede modificarse con el tiempo. Nuevas terapias están en desarrollo y las actuales indicaciones deberán ajustarse según la evolución de esos conocimientos.

Conflicto de intereses

Los Dres. Dubrovsky, Ferradás, Fulgenzi, Lubienicki, Mesa, Reisin, Rugiero y Zgaga declaran haber recibido honorarios por conferencias y/o clases por parte de laboratorios Genzyme. Los Dres. Fulgenzi, Mazia, Mesa, Rugiero y Zgaga declaran haber recibido viáticos para asistencia a Congresos y/o eventos científicos de parte de laboratorios Genzyme. El Dr. Reisin declara haber recibido becas para viajes de estudios de parte de laboratorios Genzyme. Los Dres. Dubrovsky y Rugiero declaran haber recibido subsidios de investigación de parte de laboratorios Genzyme. El Dr. Dubrovsky es miembro del Global Advisory Board for Pompe Disease del laboratorio Genzyme.

Los Dres. de Vito y Rugiero declaran haber recibido honorarios por conferencias por parte de laboratorios Sanofi. Los Dres. Fulgenzi, Mazia y Rugiero declaran haber recibido viáticos para asistencia a Congresos y/o eventos científicos de parte de laboratorios Sanofi. El Dr. Rugiero declara haber recibido subsidios de investigación por parte de laboratorios Sanofi.

Las Dras. Lubienicki y Taratuto declaran haber recibido honorarios por conferencias de parte de laboratorios Genzyme y/o Sanofi. El Dr. Guelbert declara haber recibido honorarios por conferencias en Jornadas y Congresos relacionados con enfermedades congénitas del metabolismo durante el año 2013. La Dra. Lubienicki declara haber recibido subsidios para investigación de parte de laboratorios Genzyme y/o Sanofi. El licenciado Corderi declara haber recibido viáticos o subsidios de investigación u honorarios por conferencias de parte de laboratorios Genzyme y/o Sanofi.

Los Dres. Monjes y Pesquero declaran no presentar potencial conflicto de interés.

Los Dres. Amartino, Carlés, Fainboim, Schenone y Szlago no han declarado la existencia de potencial conflicto de interés hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: The need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr*. 2004;144 5 Suppl:S3-14.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-54.
3. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105:151-6.
4. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J*. 1963;86:11-6.
5. Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC, Bossen E, et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest*. 2006;86:1208-20.
6. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: Acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. En: Schriver RC, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3389-420.
7. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr*. 2004;144 5 Suppl:S35-43.
8. Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, et al. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease. *Mol Ther*. 2006;6:831-9.
9. Dubrovsky A, Corderi J, Karasarides T, Taratuto AL. Pompe disease, the must-not-miss diagnosis: A report of 3 patients. *Muscle Nerve*. 2013;47:594-600.
10. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8:267-88.
11. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet*. 1998;79:69-72.
12. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160:59-68.
13. Van Gijn J, Gijssels JP. Pompe and his disease. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155:A2878.
14. Pompe JC. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1932;76:304-11.
15. Zeidman LA, Johannes C, Pompe MD. Hero of neuroscience: The man behind the syndrome. *Muscle Nerve*. 2012;46:134-8.
16. Raben N, Wong A, Ralston E, Myerowitz R. Autophagy and mitochondria in Pompe disease: Nothing is so new as what has long been forgotten. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160:13-21.
17. Cori GT. Biochemical aspects of glycogen deposition disease. *Bibl Paediat*. 1958;14:344-58.
18. Engel AG, Seybold ME, Lambert EH, Gomez MR. Acid maltase deficiency: Comparison of infantile, childhood, and adult types. *Neurology*. 1970;20:382.
19. Honig J, Martiniuk F, D'Eustachio P, Zamfirescu C, Desnick R, Hirschhorn K, et al. Confirmation of the regional localization of the genes for human acid alpha-glucosidase (GAA) and adenosine deaminase (ADA) by somatic cell hybridization. *Ann Hum Genet*. 1984;48 Pt 1:49-56.
20. De Barys T, Jacquemin P, van Hoof F, Hers HG. Enzyme replacement in Pompe disease: An attempt with purified human acid alpha-glucosidase. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1973;9:184-90.
21. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;149:89-97.
22. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1396-406.
23. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. AANEM Consensus Committee on Late-onset Pompe Disease. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2012;45:319-33.
24. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II Pompe disease). *Curr Mol Med*. 2002;2:145-66.
25. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM). Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2009;40:149-60.
26. Raben N, Roberts A, Plotz PH. Role of autophagy in the pathogenesis of Pompe disease. *Acta Myol*. 2007;26:45-8.
27. Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: Advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160:1-7.
28. Raben N, Takikita S, Pittis MG, Bembi B, Marie SK, Roberts A, et al. Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers: To see a world in a grain of sand. *Autophagy*. 2007;3:546-52.
29. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;148:671-6.
30. Marsden D. Infantile onset Pompe disease: A report of physician narratives from an epidemiologic study. *Genet Med*. 2005;7:147-50.
31. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003;112:332-40.
32. Howell RR, Byrne B, Darras BT, Kishnani P, Nicolino M, van der Ploeg A. Diagnostic challenges for Pompe disease: An under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med*. 2006;8:289-96.
33. Di Rocco M, Buzzi D, Taro M. Glycogen storage disease type II: Clinical overview. *Acta Myol*. 2007;26:42-4.
34. Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr*. 2000;137:283-5.
35. Desnuelle C, Salviati L. Challenges in diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease. *Current Opinion in Neurology*. 2011;24:443-8.
36. Fernández C, de Paula AM, Figarella-Branger D, Krahn M, Giorgi R, Chabrol B, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology*. 2006;66:1585-7.
37. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol*. 2012;54:497-507.
38. Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*. 2005;128:671-7.
39. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: A prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 2008;38:1236-45.

40. Laforet P, Doppler V, Caillaud C, Laloui K, Claeys KG, Richard P, et al. Rigid spine syndrome revealing late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:128-30.
41. Kostera-Pruszczyk A, Opuchlik A, Lugowska A, Nadaj A, Bojakowski J, Tytki-Szymanska A, et al. Juvenile onset acid maltase deficiency presenting as a rigid spine syndrome. *Neuromuscul Disord.* 2006;16:282-5. Epub 2006Mar 13.
42. Roberts M, Kishnani PS, van der Ploeg AT, Müller-Felber W, Merlini L, Prasad S, et al. The prevalence and impact of scoliosis in Pompe disease: Lessons learned from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2011;104:574-82. Epub 2011 Aug 16.
43. Dubrovsky A, Corderi J, Lin M, Kishnani PS, Jones HN. Expanding the phenotype of late-onset Pompe disease: Tongue weakness: A new clinical observation. *Muscle Nerve.* 2011;44:897-901.
44. Barnes D, Hughes RA, Spencer GT. Adult-onset acid maltase deficiency with prominent bulbar involvement and ptosis. *J R Soc Med.* 1993;86:50.
45. Amato AA. Acid maltase deficiency and related myopathies. *Neurol Clin.* 2000;18:161-5.
46. Barohn RJ, McVey AL, Di Mauro S. Adult acid maltase deficiency. *Muscle Nerve.* 1993;3:672-6.
47. Engel AG, Gomez MR, Seybold ME, Lambert EH. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. *Neurology.* 1973;23:95-106.
48. Reuser AJ, Kroos MA, Hermans MM, Bijvoet AG, Verbeet MP, Van Diggelen OP, et al. Glycogenosis type II (acid maltase deficiency). *Muscle Nerve.* 1995;3:561-9.
49. Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, Sieradzan KA, Reuser AJ, Van Doorn PA, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology.* 2004;63:1688-92.
50. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donatti MA, Gasperini S, Morando L, et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology.* 2008;71 Suppl 2:S4-11.
51. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D; Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006 May;148:671-76.
52. Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: Acid a-glucosidase (acid maltase) deficiency. En: Valle D, Scriver CR, editores. *Scriver's OMMBID the online metabolic & molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 2010.
53. Laforêt P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, Caillaud C, Poenaru L, et al. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: Genotype-phenotype correlation. *Neurology.* 2000;55:1122-8.
54. De Vito EL, Monteiro SG, Aruj PK. Compromiso del centro respiratorio en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio adulto. *Respirar.* 2012;6 Supl.:143.
55. Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008;9:421-31.
56. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology.* 2001;57:1290-5.
57. Moufarrej NA, Bertorini TE. Respiratory insufficiency in adult-type acid maltase deficiency. *South Med J.* 1993;86:560-7.
58. Kim DG, Jung K, Lee MK, Hyun IG, Lim HJ, Song HG, et al. A case of juvenile form Pompe's disease manifested as chronic alveolar hypoventilation. *J Korean Med Sci.* 1993;8:221-4.
59. Keunen RW, Lambregts PC, Op de Coul AA, Joosten EM. Respiratory failure as initial symptom of acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47:549-52.
60. Domínguez Flores ME, Luna Padrón E, Peñalosa Ochoa L, Galicia Amor S, Toral Freyre S, Baños Mejía BO, et al. Grupo de Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de las Alteraciones Respiratorias en las Enfermedades Neuromusculares. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones respiratorias en las enfermedades neuromusculares. *Neumol Cir Torax.* 2011;70:5-70 [consultado 7 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/neumologia>.
61. Perrin C, D'Ambrosio C, White A, Hill NS. Sleep in restrictive and neuromuscular respiratory disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:117-30.
62. Ward NS, Hill NS. Pulmonary function testing in neuromuscular disease. *Clin Chest Med.* 2001;22:769-81.
63. Margolis ML, Howlett P, Goldberg R, Eftychiadis A, Levine S. Obstructive sleep apnea syndrome in acid maltase deficiency. *Chest.* 1994;105:947-9.
64. Mellies U, Dohna-Schwake C, Voit T. Respiratory function assessment and intervention in neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:543-7.
65. Mellies U, Stehling F, Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T. Respiratory failure in Pompe disease: Treatment with noninvasive ventilation. *Neurology.* 2005;64:1465-7.
66. Pellegrini N, Laforêt P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J.* 2005;26:1024-31.
67. Van der Ploeg AT. Monitoring of pulmonary function in Pompe disease: A muscle disease with new therapeutic perspectives. *Eur Respir J.* 2005;26:984-5.
68. American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:518-624.
69. De Vito EL, Grassino A. Respiratory muscle fatigue: Rationale for diagnostic test. Part C: Disease. Diagnosis. En: Roussos C, editor. *The Thorax.* 2nd ed. New York: Marcel y Dekker Inc; 1995.
70. Berger KI, Skrinar A, Norman RG. Ventilatory dysfunction in late onset Pompe disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:A788.
71. Kravitz RM, Mackey J, DeArme S, Kishnani PS. Pulmonary function findings in patients with infantile Pompe disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:A186.
72. Redline S, Kapur VK, Sanders MH, Quan SF, Gottlieb DJ, Rapoport DM, et al. Effects of varying approaches for identifying respiratory disturbances on sleep apnea assessment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:369-74.
73. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.
74. Metzl JD, Elias ER, Berul CI. An interesting case of infant sudden death: Severe hypertrophic cardiomyopathy in Pompe's disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:821-2.
75. Kravitz RM, Mackey J, DeArme S, Kishnani PS. Polysomnogram findings in patients with infantile Pompe disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:A459.
76. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman Jr J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005. *Sleep.* 2005;28:499-521.
77. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: Clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:698-706.

78. Trikalinos TA, Ip S, Raman G, Cepeda MS, Balk EM, D'Ambrosio C, et al. Home diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. p. 1-127.
79. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005;252:875-84.
80. Rosenow EC, Engel AG. Acid maltase deficiency in adults presenting as respiratory failure. *Am J Med*. 1978;64:485-91.
81. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: Prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2007;11:117-24.
82. Soliman OI, van der Beek NA, van Doorn PA, Vletter WB, Nemes A, van Dalen BM, et al. Cardiac involvement in adults with Pompe disease. *J Intern Med*. 2008;264:333-9.
83. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. American Thoracic Society Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:456-65.
84. Chatwin M, Ross E, Hart N, Nickol AH, Polkey MI, Simonds AK. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *Eur Respir J*. 2003;21:502-8.
85. LCD, for Respiratory Assist Devices (L27228), National Government Services, website. 2011 [consultado 7 Oct 10 2013]. Disponible en: <http://apps.ngsmedicare.com/applications/Content.aspx?DOCID%21448&CatID%3&Regl%51&ContentID%34363>
86. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation —a consensus conference report. *Chest*. 1999;116:521-34.
87. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R, et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:747-54.
88. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin RJ, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab*. 2012;107:456-61.
89. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Moggio M, et al. Long-term follow-up effects on enzyme replacement treatment of adult form of acid maltase deficiency myopathy. *Acta Myol*. 2011;30:152.
90. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *J Neurol*. 2013;260:951-9.
91. Levine JC, Kishnani PS, Chen YT, Herlong JR, Li JS. Cardiac remodeling after enzyme replacement therapy with acid α -glucosidase for infants with Pompe disease. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:1033-42.
92. Barker PC, Pasquali SK, Darty S, Ing RJ, Li JS, Kim RJ, et al. Use of cardiac magnetic resonance imaging to evaluate cardiac structure, function and fibrosis in children with infantile Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2010;101:332-7.
93. Chen CA, Chien YH, Hwu WL, Lee NC, Wang JK, Chen LR, et al. Left ventricular geometry, global function, and dyssynchrony in infants and children with Pompe cardiomyopathy undergoing enzyme replacement therapy. *J Card Fail*. 2011;17:930-6.
94. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, et al. Method for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008;93:275-81.
95. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis*. 2008;29:397-404.
96. Young SP, Corzo D, Kishnani P. Diagnostic value of urinal and plasma tetrasaccharides in infantile and late onset glycogen storage disease type II. *Mol Genet Metab*. 2005;84:241-2.
97. Taratuto AL, Dubrovsky A, Corderi J. Misleading muscle biopsies in late onset Pompe's disease. *Neuromuscular Disorders*. 2009;19:591.
98. Taratuto AL, Dubrovsky, Corderi J. Non-diagnostic muscle biopsies in late onset Pompe's Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70:533.
99. The online metabolic and molecular bases of metabolic diseases, 2008. Disponible en: <http://www.ommbid.com>
100. Chien Y-H, Hwu W-L. A review of treatment of Pompe disease in infants. *Biologics*. 2007;1:195-201.
101. Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, Keulemans JL, Phipps M, DeRiso M, et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype. *Neurology*. 2007;68:110-5.
102. Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, Vielhaber S, Strigl-Pill N, Grunert B, et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis*. 2012;35:837-45.
103. Hoeksma M, Boon M, Niezen-Koning KE, van Overbeek-van Gils L, van Spronsen FJ. Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *Eur J Pediatr*. 2007;166:871-4. Epub 2006 Oct 17.
104. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2001.
105. Alejaldre A, Díaz-Manera J, Ravaglia S, Tibaldi EC, D'Amore F, Morís G, et al. Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease: Study of thirty patients. *Neuromuscul Disord*. 2012;22 Suppl 2:S148-54.
106. Carlier RY, Laforet P, Wary C, Mompoin D, Laloui K, Pellegrini N, et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord*. 2011;21:791-9, doi:10.1016/j.nmd.2011.06.748 Epub 2011 Jul 30.
107. Sayers SP, Clarkson PM, Rouzier PA, Kamen G. Adverse events associated with eccentric exercise protocols: Six case studies. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:1697-702.
108. Abresch RT, Han JJ, Carter GT. Rehabilitation management of neuromuscular disease: The role of exercise training. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;11:7-21.
109. Clarkson PM. Exercise-induced muscle damage —animal and human models. *Med Sci Sports Exerc*. 1992;24:510-1.
110. Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med*. 2006;8:318-32.
111. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve*. 2007;35:70-7.
112. Terzis G, Dimopoulos F, Papadimas GK, Papadopoulos C, Spengos K, Fatouros I, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2011;104:279-83.
113. Olsen DB, Orngreen MC, Vissing J. Aerobic training improves exercise performance in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology*. 2005;64:1064-6.

114. Orngreen MC, Olsen DB, Vissing J. Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Ann Neurol*. 2005;57:754-7.
115. Sveen ML, Jeppesen TD, Hauerslev S, Køber L, Krag TO, Vissing J. Endurance training improves fitness and strength in patients with Becker muscular dystrophy. *Brain*. 2008;131 Pt 11:2824-31, doi:10.1093/brain/awn189 Epub 2008 Sep 6.
116. Griffin J. Infantile acid maltase deficiency. I. Muscle fiber destruction after lysosomal rupture. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1984;45:23-36.
117. Fowler Jr WM. Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81 Suppl:S187-95.
118. Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: Exercise in neuromuscular diseases Newcastle. *Neuromuscul Disord*. 2002;12:975-83.
119. Nilsson MI, Samjoo IA, Hettinga BP, Koeberl DD, Zhang H, Hawke TJ, et al. Aerobic training as an adjunctive therapy to enzyme replacement in Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2012;107:469-79.
120. Favejee MM, Huisstede BM, Bussmann JB, Kruijshaar ME, van der Ploeg AT. Physiotherapy management in late-onset Pompe disease: Clinical practice in 88 patients. *Mol Genet Metab*. 2012;107:111-5.
121. Bembi B, Ciana G, Martini C, Benettoni A, Gombacci A, Deganuto M, et al. Efficacy of multidisciplinary approach in the treatment of two cases of nonclassical infantile glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26:675-81.
122. Terzis G, Krase A, Papadimas G, Papadopoulos C, Kavouras S, Manta P. Effects of exercise training during infusion on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2012;107:669-73.
123. McDonald CM. Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics and surgery. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1998;9:187-211.
124. Kinali M, Messina S, Mercuri E, Lehovsky J, Edge G, Manzur AY, et al. Management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: A large 10-year retrospective study. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:513-8.
125. Cervellati S, Bettini N, Moscato M, Gusella A, Dema E, Maresi R. Surgical treatment of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy: A long term follow-up study. *Eur Spine J*. 2004;13:441-8.
126. Oda T, Shimizu N, Yonenobu K, Ono K, Nabeshima T, Kyoh S. Longitudinal study of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop*. 1993;13:478-88.
127. Granata C, Merlini L, Cervellati S, Ballestrazzi A, Giannini S, Corbascio M, et al. Long-term results of spine surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1996;6:61-8.
128. Miller F, Moseley CF, Koreska J. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1992;34:775-86.
129. Van den Berg LE, Zandbergen AA, van Capelle CI, de Vries JM, Hop WC, Van den Hout JM, et al. Low bone mass in Pompe disease: Muscular strength as a predictor of bone mineral density. *Bone*. 2010;47:643-9.
130. Llerena JC, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Munoz MW, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr*. 2009;155:47-56.
131. Hobson-Webb LD, Jones HN, Priya S, Kishnani PS. Oropharyngeal dysphagia may occur in late-onset Pompe disease, implicating bulbar muscle involvement. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:319-23.
132. Bernstein DL, Bialer MG, Mehta L, Desnick RJ. Pompe disease: Dramatic improvement in gastrointestinal function following enzyme replacement therapy. A report of three later-onset patients. *Mol Genet Metab*. 2010;101:130-3.
133. Ravaglia S, Pichiecchio A, Rossi M, Filippi PD, Minelli A, Moglia A, et al. Dietary treatment in adult-onset type II glycogenosis. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29:590.
134. Slonim AE, Bulone L, Minikes J, Hays AP, Shanske S, Tsujino S, et al. Benign course of glycogen storage disease type IIb in two brothers: Nature or nurture? *Muscle Nerve*. 2006;33:571-4.
135. Hug G, Schubert WK, Soukup S. Treatment related observations in solid tissues, fibroblast cultured and amniotic fluid cells of type II glycogenosis, Hurler disease and metachromatic leukodystrophy. *Birth Defects Orig Art Ser*. 1973;9:160-83.
136. Bodamer OA, Halliday D, Leonard JV. The effects of L-alanine supplementation in late-onset glycogen storage disease type II. *Neurology*. 2000;55:710-2.
137. Bodamer OA, Haas D, Hermans MM, Reuser AJ, Hoffmann GF. L-alanine supplementation in late infantile glycogen storage disease type II. *Pediatr Neurol*. 2002;27:145-6.
138. Slonim AE, Coleman RA, McElligot MA, Najjar J, Hirschhorn K, Labadie GU, et al. Improvement of muscle function in acid maltase deficiency by high-protein therapy. *Neurology*. 1983;33:34-8.
139. Bodamer OA, Leonard JV, Halliday D. Dietary treatment in late-onset acid maltase deficiency. *Eur J Pediatr*. 1997;156:S39-42.
140. Angelini C, Pegorara E, Marsala SZ, Vergani L, Nascimbeni AC, Fulizio L, Fanin M. Adult acid maltase deficiency: An open trial with albuterol and branched chain amino acids. *Basic Appl Myol*. 2004;14:71-8.
141. Watson JG, Gardner-Medwin D, Goldfinch ME, Pearson AD. Bone marrow transplantation for glycogen storage disease type II (Pompe's disease). *N Engl J Med*. 1986;314:385.
142. Meikle PJ, Grasby DJ, Dean CJ, Lang DL, Bockmann M, Whittle AM, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Mol Genet Metab*. 2006;88:307-14. Epub 2006 Apr 4.
143. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007;68:99-109.
144. Geel TM, McLaughlin PM, de Leij LF, Ruiters MH, Niezen-Koning KE. Pompe disease: Current state of treatment modalities and animal models. *Mol Genet Metab*. 2007;92:299-307.
145. Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, van der Ploeg AT. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet*. 2000;356:397-8.
146. Van den Hout JM, Reuser AJ, de Klerk JB, Arts WF, Smeitink JA, Van der Ploeg AT, et al. Enzyme therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24:266-74.
147. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med*. 2001;3:132-8.
148. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Schaper J, Bosbach T, Görlinger K, et al. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: Results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord*. 2005;15:24-31.
149. Kishnani P, Spencer C, Byrne B, Nicolino N. Long term efficacy of enzyme replacement therapy (ERT) in children with Pompe disease. 2006 Annual Clinical Genetics Meeting, American College of Medical Genetics, San Diego, California, March 23-26, 2006.
150. Meikle P, Ranieri E, Simonsen H, Rozaklis T, Ramsay SL, Whitfield PD, et al. Newborn screening for lysosomal storage

- disorders: Clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics*. 2004;114:909–16.
151. Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, Arts WE, De Klerk JB, Loonen MC, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics*. 2004;113:e448–57.
152. Winkel LP, Kamphoven JH, Van den Hout HJ, Severijnen LA, van Doorn PA, Reuser AJ, et al. Morphological changes in muscle tissue of patients with infantile Pompe's disease receiving enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve*. 2003;27:743–51.
153. Prater SN, Banugaria SG, DeArmev SM, Botha EG, Stege EM, Case LE, et al. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med*. 2012;14:800–10, doi: 10.1038/gim.2012.44 Epub 2012 Apr 26.
154. Lumizyme [package, insert]. Cambridge: Genzyme Corporation; 2010.
155. G ng r D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino Sr RB, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: Results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:49.
156. Rossi M, Parenti G, Della Casa R, Romano A, Mansi G, Agovino T, et al. Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human α -glucosidase derived from Chinese hamster ovary cells. *J Child Neurol*. 2007;22:565–73.
157. Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, Laforêt P, Carlier R, Carlier P, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2011;21:477–82.
158. Laloui K, Wary C, Carlier RY, Hogrel JY, Caillaud C, Laforêt P. Making diagnosis of Pompe disease at a presymptomatic stage: To treat or not to treat? *Neurology*. 2011;77:594–5.
159. Joseph A, Munroe K, Housman M, Garman R, Richards S. Immune tolerance induction to enzyme replacement therapy by co-administration of short-term, low-dose methotrexate in a murine Pompe disease model. *Clin Exp Immunol*. 2008;152:138–46.
160. Sun B, Bird A, Young SP, Kishnani PS, Chen YT, Koeberl DD. Enhanced response to enzyme replacement therapy in Pompe disease after the induction of immune tolerance. *Am J Hum Genet*. 2007;81:1042–9.
161. Mendelsohn NJ, Messinger YH, Rosenberg AS, Kishnani PS. Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2009;360:194–5.
162. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, Dearmev SM, Milleon C, Sheets KB, et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile Pompe disease: A step towards improving the efficacy of ERT. *PLoS One*. 2013;8:e67052.
163. Raben N, Jatkar T, Lee A, Lu N, Dwivedi S, Nagaraju K, et al. Glycogen stored in skeletal but not in cardiac muscle in acid alphasglucosidase mutant (Pompe) mice is highly resistant to transgene-encoded human enzyme. *Mol Ther*. 2002;6:601–8.
164. Raben N, Danon M, Gilbert AL, Dwivedi S, Collins B, Thurberg BL, et al. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2003;80:159–69.