



Diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Pompe

Antonio Bravo-Oro,^a Beatriz de la Fuente-Cortez,^b Avril Molina-García,^c Víktor Romero-Díaz,^d Ildelfonso Rodríguez-Leyva,^e María del Carmen Esmer-Sánchez,^f Grupo Mexicano de Estudio de la Enfermedad de Pompe

Diagnosis and treatment of Pompe disease

Pompe disease is a rare, progressive and often fatal neuromuscular disorder. It is caused by a deficiency of the lysosomal alpha-glucosidase. Among glycogen storage disorders, it is one of the most common. Its clinical manifestations can start at any moment of life, with a very variable symptomatology. In this article, we show an extended revision of the literature in regards to the main medical aspects of Pompe disease: etiology, psychopathology, epidemiology, clinical variants, pathological diagnosis, and enzyme replacement therapy. With this information, we created a diagnostic and therapeutic guide, which is addressed to specialists and to first-level physicians, in order to let them identify both the classic and the late forms of this disease. We describe as well the best, timely, multidisciplinary treatment in use. Also, we show some suggestions to the proper functioning of health institutions, and routes to diagnosis. We conclude that Pompe disease may be properly diagnosed and treated if health care professionals follow the internationally approved recommendations.

Key words

glycogen storage disease type II
enzyme replacement therapy

Se han descrito cerca de 40 tipos de enfermedades por almacenamiento lisosomal y si consideramos los diferentes subtipos y variantes, estas podrían llegar a 50. Estos trastornos se caracterizan por la excreción de sustancias por la orina y la acumulación de los compuestos no degradados en diferentes órganos y tejidos, lo que ocasiona su disfunción.¹ Entre estas enfermedades se encuentra la de Pompe (EP) (código MIM 232300), trastorno neuromuscular raro, progresivo, de curso rápido, debilitante y frecuentemente letal. Esta enfermedad es causada por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa (GAA). Se considera que constituye uno de los trastornos por almacenamiento de glucógeno más frecuentes, cuyas manifestaciones pueden iniciar en cualquier momento de la vida con sintomatología variable en extremo, lo cual representa un reto diagnóstico.²⁻⁵

En 1932, el patólogo holandés Johannes C. Pompe⁶ realizó la descripción original de la enfermedad, pero fue hasta 2006 cuando se aprobó en Estados Unidos y Europa la terapia de reemplazo enzimático (TRE), la cual modifica la historia natural de la EP, enlentece la progresión, disminuye las complicaciones a largo plazo e incrementa la supervivencia.⁷

Dada su rareza, la EP es una patología subdiagnosticada. El retraso en su identificación incrementa la mortalidad y la morbilidad ante la falta de tratamiento adecuado. Una vez que se tiene la sospecha clínica, el diagnóstico se realiza con la demostración de la disminución o la ausencia en la actividad de la GAA. Ante estas consideraciones, surge la necesidad de diseñar lineamientos diagnósticos y terapéuticos en nuestra nación.

En 2011 se integró un grupo de profesionales especialistas en neurología, genética, patología y biología molecular, con la finalidad de revisar la literatura existente y conjuntar las experiencias personales e institucionales en el diagnóstico y tratamiento de la EP. El grupo identificó como prioritaria la necesidad de generar un recurso académico para médicos generales y especialistas en el que se establecieran las mejores rutas de diagnóstico, seguimiento e intervenciones terapéuticas en la enfermedad y sus complicaciones.

La revisión y la discusión de las evidencias generaron información acerca de los principales aspectos médicos del padecimiento:

- Etiología y fisiopatología.
- Epidemiología.
- Variantes clínicas.
- Diagnóstico patológico, tanto bioquímico como molecular.
- Terapia de reemplazo enzimático.
- Otras intervenciones sintomáticas.

La enfermedad de Pompe es un trastorno neuromuscular raro, progresivo, de curso rápido, debilitante y frecuentemente letal. Es causada por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa. Se considera uno de los trastornos por almacenamiento de glucógeno más frecuentes, cuyas manifestaciones pueden iniciar en cualquier momento de la vida con sintomatología muy variable. Se presenta una revisión extensa de la literatura acerca de los principales aspectos médicos sobre la enfermedad de Pompe: etiología y fisiopatología, epidemiología, variantes clínicas, diagnóstico patológico y terapia de reemplazo enzimático. Con esta información se generó una guía diagnóstico-terapéutica dirigida a los especialistas y a los médicos

de primer nivel de atención médica, con la finalidad de permitirles identificar los casos de las formas clásica y tardía del padecimiento, para proveer un adecuado tratamiento oportuno y multidisciplinario. Asimismo, se emiten recomendaciones para el funcionamiento de las instituciones de salud y se ofrecen rutas diagnósticas de fácil aplicación. Se concluye que la enfermedad de Pompe puede diagnosticarse y tratarse adecuadamente si se siguen los estándares emitidos en el ámbito internacional.

Resumen

Palabras clave

enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II
terapia de reemplazo enzimático

Etiología

La EP se origina por la deficiencia de la α -1,4 glucosidasa lisosomal (maltasa ácida), que provoca una acumulación del glucógeno lisosomal en múltiples tejidos y células, con afección primordial del músculo esquelético, músculo cardíaco y la musculatura respiratoria. Esto se traduce clínicamente como debilidad proximal en extremidades, cardiomiopatía, insuficiencia ventilatoria importante y afección del músculo liso, lo cual provoca manifestaciones gastrointestinales.^{2,8}

Fisiopatología

Las enfermedades lisosomales resultan de la incapacidad de degradar las macromoléculas por un defecto enzimático específico. Los lisosomas son organelos relativamente grandes, formados por el retículo endoplásmico rugoso y luego empaquetados por el aparato de Golgi, que contiene enzimas hidrolíticas y proteolíticas utilizadas para reciclar los diferentes organelos de la célula y liberar sus residuos en el citosol. Estas enfermedades ocurren por deficiencia de una hidrolasa, de una proteína activadora de la enzima o de un transportador de la membrana lisosomal, encargado de facilitar la salida de pequeñas moléculas hacia el exterior del organelo.^{9,10} En la EP, la acumulación de glucógeno se debe a la deficiencia de GAA, la cual se sintetiza en forma inactiva en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, se transporta a los lisosomas y posteriormente se modifica hasta convertirse en isoformas activas de 76 y 70 kDa. La función de esta enzima es hidrolizar la maltosa, los oligosacáridos lineales y las cadenas externas del glucógeno para obtener glucosa y su deficiencia afecta a todos los tejidos.¹¹ El acúmulo progresivo de glucógeno intralisosomal es la lesión primaria, la cual causa interferencia con el proceso normal de autofagia. Se conoce como

autofagia a la degradación de diferentes componentes del citoplasma que favorecen el balance entre su biogénesis y su degradación. Son tres las formas de autofagia: la *autofagia mediada por chaperones*, responsable de la degradación únicamente de proteínas solubles, la *microautofagia* y la *macroautofagia*, las cuales degradan grandes estructuras con la diferencia de que la microautofagia engloba directamente el contenido que va a degradar, mientras que en la *macroautofagia* se forman vesículas de doble membrana (una de ellas de origen no lisosomal) que secuestran los elementos del citosol que van a ser degradados, lo cual crea una vacuola autofágica o autofagosoma que posteriormente se unirá a los endosomas/lisosomas.¹²⁻¹⁴ El acúmulo excesivo de glucógeno en el lisosoma afecta al miocito al ocasionar ruptura de las membranas lisosomales y produce daño en el aparato contráctil de las fibras musculares.¹⁵ Paradójicamente, en las fibras tipo II es el incremento del proceso de autofagia lo que daña al aparato contráctil. En estudios recientes en ratones genéticamente modificados se observa pérdida del receptor de manosa-6-fosfato en la membrana celular, que acentúa el mal funcionamiento enzimático.¹⁶

En los pacientes con manifestaciones clínicas en los primeros meses de la vida, la actividad de la enzima en cultivos de fibroblastos es menor a 1 %. En los pacientes con manifestaciones después del primer año de vida, la actividad varía entre 2 y 40 %, aunque 13 % podría presentar actividad residual menor a 1 %. Es probable que la actividad baja en los fibroblastos no refleje necesariamente la actividad en los músculos o en otros tejidos. Diversos autores han sugerido que algunos factores específicos de cada tejido afectan la producción, el procesamiento, la estabilización y el transporte de la GAA mutada.¹⁷

Entender la fisiopatología de la EP resulta útil para reconocer las manifestaciones clínicas que ocurren por la disfunción de los músculos como el miocardio, el diafragma y el sistema locomotor.

Epidemiología

No existen datos epidemiológicos que permitan conocer la frecuencia de la EP en México. Por algunas fuentes se pueden estimar menos de 100 casos, entre los que se incluyen pacientes fallecidos. La incidencia estimada es de un caso de EP con manifestaciones en los primeros meses de vida entre 138 000 nacimientos y de uno de EP con manifestaciones después del primer año de vida entre 57 000 nacimientos, de tal manera que la incidencia mundial estimada es de uno entre 40 000. Se han documentado diferencias regionales; por ejemplo, la incidencia de EP temprana en afroamericanos, chinos y holandeses es de uno en 40 000 a uno en 50 000, mientras que en Australia es de uno en 146 000.¹⁸⁻²¹ De ahí la conveniencia de crear un registro nacional de la EP. Hasta el 2011 se encuentran 742 pacientes en el Registro Internacional de la Enfermedad de Pompe, con casos provenientes de 28 países.²²

Variantes clínicas

La EP presenta un espectro de manifestaciones en extremo diversas y los límites entre ellas distan de estar definidos. Lo que está mejor delimitado es que los pacientes con manifestaciones antes del año de vida presentan una afección cardíaca severa y en los que inician después de los dos años de edad predominan los síntomas musculares.²³ En las pautas de diagnóstico y tratamiento del *American College of Medical Genetics* se recomienda la clasificación en dos variedades clínicas:

- *Temprana o clásica*: se manifiesta de forma grave debido a que inicia en los primeros meses de vida con dificultad para la alimentación, infecciones respiratorias recurrentes, falla en el medro, poca movilidad e hipotonía. La afección cardíaca es severa y en la mayoría de las ocasiones provoca la muerte. Cada vez se reconocen más pacientes con EP temprana atípica con predominio de manifestaciones musculares sin miocardiopatía.
- *Tardía*: se inicia después del año de vida. Se caracteriza por debilidad proximal de los miembros inferiores y de los músculos paraespinales, afección diafragmática y de los músculos accesorios respiratorios, lo cual provoca apnea obstructiva del sueño progresiva y falla respiratoria crónica.^{23,24}

Debe sospecharse la enfermedad en los pacientes con hipotonía, infecciones recurrentes de las vías respiratorias bajas, manifestaciones cardiovasculares y hepatomegalia que no concuerden con patologías comunes o no respondan a los tratamientos habituales.

Enfermedad de Pompe temprana o clásica

La forma temprana o clásica se manifiesta desde las primeras semanas de vida con un cuadro rápidamente progresivo y mortal alrededor de los dos años de edad. Dentro de los hallazgos cardinales se encuentra la hipotonía, la hepatomegalia y la cardiomegalia (tríada clínica).^{3,4}

- *Hipotonía*. A la exploración puede encontrarse disminución del tono muscular desde los dos meses, aunque en algunos casos la hipotonía es congénita. Se aprecia retraso en la adquisición del sostén cefálico y no se desarrolla sedestación, con mayor afección en los miembros inferiores. La consistencia muscular al tacto es firme, lo que la distingue de la hipotonía congénita por otras etiologías.²⁵
- *Hepatomegalia*. Es detectable desde el mes de vida y en la mayoría de los casos es moderada.⁴
- *Cardiomegalia*. Los problemas cardiológicos inician desde el nacimiento con hipertrofia grave de ambos ventrículos, que puede o no progresar a obstrucción en el flujo de salida del ventrículo izquierdo, provocando falla cardíaca antes de los ocho meses de vida.^{26,27}

Se han identificado otras anomalías:

- *Trastornos en las motoneuronas de la médula y núcleos del tallo*, lo cual contribuye a la debilidad severa que desarrollan estos pacientes.²⁸
- *Macroglosia*, que puede presentarse desde el nacimiento; en la etapa neonatal es moderada pero suele progresar.³
- *Problemas de alimentación*. Los problemas en la succión y la deglución son frecuentes por debilidad de la lengua y de la musculatura facial, lo que ocasiona dificultad en la ganancia ponderal desde el segundo mes de vida.^{3,4}
- *Dificultad respiratoria*. Al inicio, las vías aéreas se afectan con neumonías recurrentes, favorecidas por la debilidad y la hipotonía del diafragma y músculos intercostales que llevan a una disminución en el esfuerzo tusígeno, lo cual incrementa la susceptibilidad a infecciones y broncoaspiración.^{3,4,28}

Ante un cuadro clínico sugestivo se pueden observar las siguientes anomalías en los estudios de laboratorio y gabinete:

- Elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK), que si bien es un marcador inespecífico, en la EP clásica llega a 2000 UI/L. Las enzimas aspartato-amino transferasa, alanina-amino transferasa o la deshi-

drogenasa láctica pueden estar aumentadas por su liberación del músculo afectado.^{27,29}

- Cardiomegalia en la radiografía de tórax y complejos QRS de alto voltaje y acortamiento del complejo PR en el electrocardiograma.^{23,30}
- Un patrón miopático y otros hallazgos frecuentes en la electromiografía, como las descargas pseudomotónicas (descargas miotónicas sin miotonía clínica), fibrilaciones, ondas agudas positivas y excesiva irritación eléctrica. La velocidad de conducción motora y sensitiva es normal.³¹

En todo lactante con hipotonía se recomienda solicitar análisis de CPK. Si está elevada y el cuadro clínico lo justifica, se debe evaluar la presencia de miocardiopatía, para lo cual una radiografía de tórax puede evidenciar la cardiomegalia; en condiciones ideales debe realizarse evaluación cardiológica completa.

Es importante actuar con prontitud y aunque se quieran descartar otras entidades, hay que guardar gotas de sangre seca en papel filtro. El reconocimiento de la urgencia médica que puede llegar a representar la insuficiencia cardíaca en los infantes afectados es primordial, por lo que ante la sospecha deberá solicitarse la determinación enzimática.

Enfermedad de Pompe tardía

En la variante tardía de la EP se incluyen las formas de inicio juvenil y la de edad adulta que habían sido descritas con anterioridad. Dado que el espectro de las manifestaciones es amplio y que en ciertos casos se encontraron dificultades para establecer un límite que distinguiera una de otra, se decidió unificarlas.³²⁻³⁴ Sin embargo, existen algunas diferencias clínicas que facilitan la sospecha diagnóstica en diferentes grupos etarios.

- *Forma juvenil.* Los primeros síntomas pueden aparecer desde el primer año hasta los 10, en promedio a los tres años. Las manifestaciones iniciales incluyen retraso para la adquisición de habilidades motoras y problemas para subir y bajar escaleras, caídas frecuentes y dificultad para la deambulación.^{23,35}
- *Forma del adulto.* Inicia entre la segunda y la séptima década de la vida, con debilidad de la musculatura proximal de la cintura pélvica y de hombros, músculos paraespinales y del cuello. Se recomienda evaluar la fuerza de la lengua, la flexión del cuello y la cadera en decúbito supino y la extensión del cuello, la cadera y la rodilla en decúbito prono. Estas son las mejores maniobras para demostrar la debilidad en estos grupos musculares. Los reflejos suelen estar disminuidos y puede observarse pseudohipertrofia muscular en las pantorrillas.^{35,36} Otra

manifestación frecuente de la enfermedad es la fatiga: los pacientes que padecen esta enfermedad tienen imposibilidad de mantener voluntariamente el trabajo muscular de manera sostenida y su actividad física está disminuida. La fatiga, el dolor muscular y los calambres en algunos casos pueden preceder a la debilidad.³⁷ La articulación de la voz y la fonación pueden estar notablemente afectadas por la debilidad de la musculatura oral.³⁸

Conforme progresa la debilidad, el sistema óseo se afecta y se manifiestan lordosis, xifoescoliosis, contracturas, deformidades y osteoporosis.^{34,39} La discapacidad lleva a la necesidad de usar silla de ruedas, en promedio 16 años después del inicio. Una tercera parte de los pacientes con EP tardía desarrolla dificultad respiratoria debido a debilidad de los músculos diafragmáticos y accesorios de la respiración. Esto ocurre aun antes de perder la deambulación.⁴⁰⁻⁴² Los pacientes tienden a tener infecciones respiratorias repetidas, ortopnea, apnea del sueño, somnolencia diurna y cefalea matutina; progresivamente van requiriendo sistemas de apoyo ventilatorio, que ayudan transitoriamente.⁴³⁻⁴⁵

En la forma tardía, el compromiso cardiovascular consiste en arritmias y síndrome de Wolf-Parkinson-White.^{46,47} Una complicación menos frecuente es la afección vascular que suele afectar vasos intracraneales por acumulación de glucógeno en el músculo liso vascular, lo que podría manifestarse con una hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma de la basilar, carótida o de alguna de las arterias cerebrales medias.³³

En la primera evaluación del paciente de quien se tiene la sospecha de EP, se deben determinar los valores séricos de CPK, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y deshidrogenasa láctica, los cuales en 95 % de los casos se encuentran elevados.^{48,49} En la electromiografía, los hallazgos en la EP tardía son iguales que en la forma clásica; sin embargo, es importante que de no encontrar anomalías en la musculatura de las extremidades se realice esta prueba en los músculos paraespinales, ya que en ocasiones son los únicos que muestran anomalías.^{31,35}

Es importante realizar una espirometría para medir la capacidad vital forzada del paciente sentado y en posición supina. Un descenso mayor de 10 % en la capacidad vital forzada de estar sentado a estar en posición supina es altamente sugerente de debilidad diafragmática. La fuerza respiratoria se puede medir con las presiones espiratoria e inspiratoria estáticas máximas. Cuando la discapacidad de los pacientes no permite determinar la capacidad vital forzada en posición supina, se puede utilizar la presión inspiratoria

estática máxima para determinar la presencia de debilidad respiratoria.^{17,50} Dado que en una tercera parte de los pacientes la insuficiencia respiratoria precede a la debilidad muscular, la polisomnografía, la capnografía y la oximetría nocturna son estudios complementarios importantes para la búsqueda de apnea obstructiva del sueño e hipoventilación nocturna.⁵¹

Los pacientes con EP de inicio tardío tienen mejor pronóstico de vida que aquellos con la forma clásica; sin embargo, su diagnóstico es más difícil. Este padecimiento debe sospecharse en los sujetos con un cuadro de debilidad muscular que afecta principalmente a la musculatura de la cintura escapular y pélvica y en pacientes con problemas de debilidad diafragmática que se manifiestan con apnea obstructiva del sueño e hipoventilación nocturna.

Diagnóstico

Todos los pacientes con EP tienen deficiencia de GAA y el diagnóstico se basa en recurrir a diferentes métodos en diferentes tejidos. La especificidad y la sensibilidad de cada prueba dependen del tejido, el tipo de sustrato y las condiciones de la técnica.

La *actividad enzimática de la GAA* medida en fibroblastos se considera el estándar de oro porque los fibroblastos cultivados de la piel tienen la mayor actividad de GAA y muy poca actividad de alfa-glucosidasa neutra, por lo que la interferencia es mínima, aunque el resultado puede tardar entre cuatro y seis semanas. La prueba permite distinguir entre las formas clásica y tardía.^{17,52}

La *actividad enzimática medida en linfocitos* es un método que en pocos días brinda un resultado parcialmente confirmatorio; la prueba muestra una sensibilidad y una especificidad diagnósticas adecuadas siempre que se cumplan los requisitos para la obtención de la muestra.^{17,53}

La *cuantificación de la actividad de la GAA* en gotas de sangre seca en papel filtro es un método relativamente nuevo. Es una técnica poco invasiva, no se requiere un manejo muy sofisticado de la muestra y esta se puede enviar desde lugares muy remotos.⁵⁴⁻⁵⁶

Se considera que la *biopsia muscular* no es siempre necesaria en la forma clásica si el diagnóstico clínico y bioquímico es concluyente. En la EP tardía puede ser útil, aunque no es infrecuente que el resultado del estudio sea normal; su principal utilidad es en el diagnóstico diferencial con las enfermedades neuromusculares degenerativas. El hallazgo histopatológico sugestivo de la EP es la presencia de vacuolas positivas con la prueba del ácido peryódico de Schiff, que corresponden al glucógeno depositado dentro del lisosoma. El porcentaje de fibras musculares

afectadas es variable. En la forma clásica, hasta 75 % de las fibras está afectado, mientras que en la forma tardía entre 10 y 50 %.^{57,58} Aun cuando la biopsia muscular es normal, puede recurrirse al estudio de la actividad enzimática en el músculo. El método es invasivo, requiere que se realice por un equipo de especialistas en la toma, el proceso y el análisis de la biopsia muscular. Los resultados se pueden obtener en una semana. En el examen microscópico se observan fibras atroficas e hipertróficas con aspecto anillado, otras muestran sarcoplasma pálido y pérdida de miofibrillas, vacuolas en cantidad y tamaños variables, hay infiltrado de tejido adiposo en sustitución de las fibras musculares perdidas y el tejido fibrocolagenoso se incrementa según la progresión de la enfermedad.⁵⁸⁻⁶¹ La identificación de glucógeno en linfocitos por la técnica del ácido peryódico de Schiff resulta una prueba diagnóstica simple; sin embargo, su confiabilidad diagnóstica aún está en proceso de validación.⁶²

En la EP clásica, la elevación del tetrasacárido específico de glucosa en orina (Glc4) tiene una sensibilidad diagnóstica cercana a 100 % y como biomarcador ha demostrado buena correlación con la respuesta clínica a la TRE.⁶³

En el estudio molecular, en 10 a 15 % de los pacientes puede no detectarse una mutación en el ADN genómico; en esos pacientes está indicado ampliar el análisis para identificar delección/duplicación de exones, que puede explicar 8 % de los casos.⁶⁴

Como ya se mencionó, el estándar de oro es la cuantificación de la actividad de GAA en cultivo de fibroblastos, técnica invasiva que no se realiza en nuestro país, por lo que las muestras tienen que ser enviadas al extranjero con los inconvenientes de que se contaminen, no crezcan los cultivos y el tiempo para obtener un resultado se prolongue. Cuando la medición de la actividad enzimática en gotas de sangre seca es baja y el cuadro clínico es muy sugestivo, puede considerarse que la sospecha diagnóstica es alta y se debe iniciar el manejo sintomático en forma inmediata; sin embargo, se requiere una segunda prueba confirmatoria en linfocitos antes de iniciar la TRE. Esta es la mejor alternativa, dado que es un método menos invasivo, con una adecuada sensibilidad, además de que es más rápido.

En pacientes monosintomáticos o sin alta sospecha diagnóstica se recomienda iniciar con la cuantificación de la actividad de la GAA y en caso de anomalía continuar con la ruta diagnóstica. En ciertos casos, conviene tomar simultáneamente ambas pruebas. Los expertos consideran suficiente tener dos estudios en sangre o uno en sangre y con fibroblastos positivos para realizar diagnóstico de EP, sin esperar la confirmación del estudio molecular (algoritmos 1 y 2).

Diagnóstico diferencial

Varias entidades que cursan con hipotonía infantil deben diferenciarse de la EP clásica, entre ellas la atrofia muscular espinal tipo I o las miopatías metabólicas o congénitas, en las que el dato que distingue a aquella de estas entidades es la cardiomegalia.¹⁷ La deficiencia de citocromo *C* oxidasa puede ocasionar miopatía y cardiopatía con acidosis láctica como dato que la diferencia de la EP clásica.⁶⁴

La glucogenosis VIII o deficiencia de la fosforilasa cinasa *B* presenta cardiomiopatía infantil fatal sin afección hepática ni del músculo esquelético. La glucogenosis tipo IV o enfermedad de Andersen, por deficiencia de la enzima ramificante, provoca hipotonía neonatal grave, hepatomegalia, esplenomegalia, miocardiopatía severa y afección al sistema nervioso central. Se diferencia de la EP en la biopsia del músculo, en la que se observan depósitos de glucógeno anómalo muy semejantes a los de la amilopectina.⁶⁵

La distrofia muscular de Duchenne es la entidad que mayor similitud muestra con la EP en ciertas etapas de la vida, debido a la pseudohipertrofia de los gemelos y a la debilidad proximal; la historia familiar materna positiva puede ayudar a diferenciar la distrofia muscular de Duchenne. La afección exclusiva en varones y los valores de CPK se dan de cuatro a cinco veces más que en la EP y en la electromiografía de la distrofia muscular de Duchenne no hay descargas miotónicas.⁶⁴

En su forma juvenil, la EP puede manifestarse por *fasci*es alargadas, paladar alto y *habitus* delgado, característico de las miopatías congénitas como la miotubular, la nemalínica y la de núcleos centrales.⁶⁴ Es inusitado realizar biopsia muscular para distinguirlas, ya que la determinación de GAA es suficiente para confirmar la EP.

La debilidad de la musculatura de la cintura escapular y pélvica, característica de la EP tardía, es muy parecida a la de las distrofias de cinturas y la poliomiositis. La afección de los músculos respiratorios, las alteraciones en la electromiografía de los músculos paraespinales con ondas positivas, las descargas pseudomiótónicas y las fibrilaciones no se encuentran en estas dos últimas entidades.⁶⁴

La enfermedad de Danon es un trastorno que se asemeja considerablemente a la EP clásica, ya que los pacientes presentan cardiomiopatía y miopatía autofágica vacuolar, aunque en esta enfermedad es característico el retraso mental y su patrón de herencia está ligado al cromosoma X. La insuficiencia cardíaca es la principal causa de muerte antes de los 30 años en los varones enfermos. En mujeres portadoras, se manifiesta hacia los 40 años con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca. Este trastorno es secundario a

mutaciones en el gen que codifica la proteína 2 de la membrana lisosomal, conocida como LAMP-2.⁶⁶

Determinantes moleculares

El padecimiento se hereda en forma autosómica recesiva, de tal manera que los antecedentes de consanguinidad o endogamia son importantes para iniciar con la sospecha clínica. El gen se localiza en el *locus* 17q25.2-q25.3, su cDNA mide 3.6 kb, con 2859 nucleótidos en su secuencia codificadora, una región 3' no transcrita de 550 pares de bases y otra en el extremo 5', de 218 pares de bases. Es una enzima de 952 aminoácidos de 105.37 kDa que requiere al menos siete glucosilaciones en residuos de asparagina y fosforilación de los residuos de manosa en el retículo endoplásmico.^{67,68}

Hasta el momento se han encontrado numerosos cambios en la secuencia, de los cuales 75 % es patogénico. Sus efectos sobre la proteína son diversos: pueden afectar el mecanismo de corte y empalme de exones, la estabilidad del ARN mensajero y la biosíntesis de la proteína,⁶⁴ ocasionando que la actividad enzimática desaparezca, sobre todo cuando la mutación se localiza en la subunidad catalítica entre los aminoácidos c.1039 y c.2454. Las restantes mutaciones son variantes de secuencia que causan proteínas discretamente disfuncionales. El reporte de nuevas mutaciones, así como de variantes no causales de enfermedad es continuo.⁶⁹ La probabilidad de detectar las mutaciones que afectan ambos alelos del gen varía entre 83 y 93 %. Las tres mutaciones más frecuentes son p.Arg854X, p.Asp645Glu y c.IVS1-32-13T>G, que se encuentran en 50 a 80 % de los niños y adultos con EP tardía.⁷⁰ El fenotipo bioquímico muestra una mejor correlación con el tipo de mutación, lo cual permite distinguir las formas infantiles cuando los dos alelos portan anomalías patogénicas, mientras que cuando uno de los alelos es una variante de secuencia, el fenotipo bioquímico es normal bajo, típico de la EP tardía. Hay manifestaciones, como la cardiomiopatía, que se presentan solo en casos con actividad enzimática nula o muy baja debido a que aparentemente el corazón utiliza muy poco el catabolismo del glucógeno como fuente de energía. Otros síntomas como la sordera y la disfagia ocurren en las formas infantiles de la enfermedad, mientras que el compromiso intestinal y vesical ocurre primordialmente en los adultos.^{34,71}

Algunas mutaciones pueden ser características en ciertos grupos poblacionales, como la p.Arg584X en africanos y afroamericanos; la p.Asp645Glu en la EP clásica en los chinos; la inserción c.27411AG>CAGG en los turcos; y la p.Glu925Arg en muchos casos europeos.^{2,17,62,22} Con el inicio de programas piloto para el

diagnóstico de la EP en recién nacidos, se llegó a la identificación de un alelo con pseudodeficiencia llamado c.[1726A;2065A], el cual ocasiona actividad de GAA baja en individuos normales.⁷⁰

Es frecuente que las mutaciones difieran de un paciente a otro, por lo que se ha dificultado establecer correlaciones entre el genotipo y el fenotipo; en la actualidad es difícil establecer un pronóstico con base únicamente en la anormalidad molecular subyacente.^{2,17}

En todos los casos, la elaboración del árbol genealógico y la recopilación de los antecedentes familiares, además de un interrogatorio intencionado acerca de la consanguinidad, serán de mucha utilidad para fundamentar el diagnóstico. La consanguinidad y el antecedente de hermanos con enfermedad neuromuscular son los datos que pueden incrementar el nivel de sospecha de EP. Aunque tiene sus dificultades en la interpretación y sus limitaciones, es valioso contar con un diagnóstico molecular de la mutación responsable del padecimiento, con fines de asesoramiento genético y para tener la posibilidad de diagnóstico prenatal. La complejidad molecular del diagnóstico hace que la secuenciación completa de las regiones codificadoras del gen sea insuficiente; cuando se realiza el análisis de delección/duplicación, se puede detectar de 5 a 13 % más de anormalidades, entre ellas la más frecuente es la eliminación del exón 8, con lo que se llega prácticamente a la identificación de todas las mutaciones.⁶⁴ La genotipificación del caso índice y sus padres se considera obligatoria con fines de asesoramiento genético y de primordial importancia para los casos con valores enzimáticos dudosos o los cuadros clínicos atípicos. Se debe recordar a los padres que existe 25 % de riesgo de recurrencia del padecimiento en cada embarazo. Hasta ahora, las mutaciones —genotipo— en el gen GAA no predicen con certeza la afección orgánica ni la gravedad del padecimiento en general —fenotipo—, de tal manera que las diferentes evidencias apuntan a que la correlación genotipo-fenotipo clínico es pobre.^{71,72}

Intervenciones terapéuticas

La EP es un trastorno multisistémico, por lo que los tratamientos e intervenciones deben realizarlos un equipo interdisciplinario que incluya un audiólogo, un cardiólogo, un gastroenterólogo, un genetista, un neumólogo, un neurólogo, un nutriólogo, un médico rehabilitador, un ortopedista, un otorrinolaringólogo y varios terapeutas: uno respiratorio, uno físico, uno ocupacional y uno del lenguaje.⁷³

Aunque existen múltiples intervenciones terapéuticas encaminadas a mejorar el estado de salud de los

afectados, la TRE hace que en la actualidad el diagnóstico oportuno sea de vital importancia para mejorar las funciones cardíacas, respiratorias y motoras e incrementar la supervivencia cuando el tratamiento se instala en forma inmediata.⁷⁴

Terapia de reemplazo enzimático (TRE)

La aparición de la TRE cambió la historia natural de las dos formas clínicas de la EP. Consiste en la administración intravenosa de una forma precursora de la enzima α -1, 4 glucosidasa, que es capaz de penetrar en los lisosomas. Los pacientes con EP tardía presentan una respuesta prometedora a esta terapia y en los pacientes con la forma clásica se obtiene mejoría en el corto plazo; los casos que permitirán conocer la respuesta más allá de los ocho años se encuentran aún en seguimiento.⁷⁵

Varios estudios clínicos abiertos en pacientes con EP clásica han mostrado que la TRE prolonga significativamente la supervivencia. Se observa que disminuye los requerimientos de apoyo ventilatorio, mejora la función cardíaca al reducir la cardiomegalia, principalmente en pacientes con material inmunológico con reactividad cruzada (*cross-reactive immunologic material*, CRIM) positiva. Se requiere mayor experiencia clínica para establecer si existe alguna relación entre la dosis, el CRIM, los títulos de anticuerpos y los efectos adversos por la infusión.⁷⁶

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, realizado por van der Ploug en 90 pacientes con EP tardía, se evaluó la respuesta motora mediante la prueba de la marcha de los seis minutos, la capacidad vital forzada, la prueba muscular cuantitativa y la presión inspiratoria y espiratoria máxima. Después de la administración de GAA por 78 semanas, se demostró mejoría en la distancia caminada y se estabilizó la función pulmonar.⁷⁷

Seguimiento con escalas clínicas

Los diferentes grupos mundiales que tienen seguimiento de pacientes con EP tardía recomiendan realizar valoraciones motoras y funcionales de los pacientes al inicio de la terapia y cada tres o seis meses en las dos variedades. El objetivo es contar con pruebas clinimétricas validadas que puedan aplicarse en forma homogénea por los especialistas involucrados en el seguimiento de estos pacientes. Entre varias opciones, las elegidas y recomendadas por los expertos para valorar las funciones motoras son las escalas *Medical Research Council*, la de Walton & Gardner-Medwin, la prueba funcional de brazo y pierna y la de la marcha de seis minutos.^{17,22}

En niños menores de dos años, se recomienda la escala de Denver, que permite valorar las funciones

motoras y cognitivas. También se sugiere aplicar escalas de calidad de vida, entre las recomendadas figuran la SF-36, la *Rotterdam 9-item Handicap Scale* y la de severidad de la fatiga.^{22,50}

Respuesta inmunológica

Cuando se administra una proteína extraña a un humano, lo natural es que ocurra una respuesta del sistema inmune y esta genere anticuerpos contra esa proteína. La TRE no es la excepción. Los pacientes con mutaciones que impiden la producción de GAA muestran CRIM negativo, por lo que al inicio de la TRE se presenta una respuesta inmunológica que bloquea casi totalmente el efecto de la enzima. La mitad de los pacientes con la forma clásica y todos aquellos con la forma tardía muestran CRIM positivo, es decir, la producción de proteína mutante endógena les permite tolerar mejor la forma sintética de la enzima.^{76,78} Se recomienda controlar periódicamente la formación de anticuerpos IgG en los pacientes tratados con alglucosidasa α , porque en la mayoría de los estudios clínicos los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG, generalmente en los primeros tres meses de tratamiento.⁷⁶

Cerca de 14 % de los pacientes que reciben TRE muestran signos y síntomas de rechazo inmunológico, principalmente en tres sistemas: el de la piel (urticaria, *rash*, eritema, *livedo reticularis* y prurito), el cardiovascular (palidez, hipertensión o hipotensión) y el respiratorio (tos, taquipnea y disminución de la saturación). Estos datos, en particular las reacciones que van de moderadas a graves o las recurrentes, se atribuyen a la formación de anticuerpos IgE específicos para alglucosidasa α . No se ha demostrado que exista correlación entre el inicio de las reacciones relacionadas con la infusión y el tiempo de formación de anticuerpos.⁷⁹ Sin embargo, la producción de anticuerpos IgG no se correlaciona con la inhibición de la actividad enzimática *in vitro*, por lo que no está totalmente claro el efecto del desarrollo de anticuerpos sobre la eficacia a largo plazo de la TRE.⁸⁰⁻⁸²

Algunos pacientes no responden bien a la TRE; diferentes estudios consideran determinantes los siguientes factores:

- *Inicio de la intervención.* El diagnóstico temprano de la enfermedad es muy importante. En las formas clásicas se observa que conforme avanza la enfermedad, el daño al miocardio progresa y en las formas tardías la degeneración muscular lleva a la dependencia de ventilación asistida. De tal manera, una vez que cualquiera de estas dos manifestaciones llega a un punto crítico de dis-

función cardíaca, muscular o pulmonar, el cuadro se torna irrecuperable aun con la TRE.⁷⁴

- *Tipo de fibra muscular.* El paso de la enzima del torrente sanguíneo al interior del lisosoma se logra mediante la adición de manosa-6-fosfato a la molécula de GAA. En el músculo cardíaco, la enzima es muy eficaz para revertir la cardiomegalia en prácticamente todos los pacientes tratados. Las membranas de las células del miocardio contienen un mayor número de receptores del enlace manosa-6-fosfato que las fibras musculares esqueléticas. En el músculo estriado, las fibras tipo I son más ricas en estos receptores que las tipo II, lo que mejora considerablemente la resistencia y no la fuerza.⁸³⁻⁸⁵
- *Dosificación.* La dosis terapéutica estándar inicial es de 20 mg/kg por infusión, cada dos semanas. En la literatura especializada se plantea que la transición hacia dosis personalizadas es una necesidad por cubrir en los casos que no muestren una respuesta en los diferentes parámetros de mejoría que se evalúan durante el tratamiento.⁸⁶

Seguimiento durante la TRE y otras terapias

El seguimiento sistemático del paciente es importante para obtener buenos resultados, esté o no recibiendo TRE. Nuestras recomendaciones para el seguimiento desde el momento del diagnóstico se describen en el cuadro I (modificadas de la publicación sobre el Registro Pompe²²).

Intervención cardiológica

La evaluación por el cardiólogo pediatra es obligatoria en todos los pacientes con EP clásica. El ecocardiograma permitirá determinar el grado de involucro del músculo cardíaco y las intervenciones cardiológicas necesarias. En presencia de disfunción ventricular, se recomienda la digoxina, otros inotrópicos y diuréticos. Se ha reportado muerte súbita con el tratamiento con betabloqueadores, por lo que su uso debe ser cuidadoso.¹⁷ En la forma tardía, son frecuentes las arritmias, por lo que se recomienda realizar estudio de Holter de 24 horas y electrocardiograma en intervalos para valorar y tratar estos trastornos del ritmo.^{30,87}

Intervención pulmonar

El estado respiratorio del paciente se examina mediante la evaluación de la fuerza de la tos, las alteraciones en el patrón respiratorio, la tolerancia al ejercicio, la fatiga y la dificultad para la alimentación. En la EP tardía se recomienda realizar espirometría para medir la capacidad vital y el volumen espiratorio forzado en

Cuadro I Seguimiento clínico recomendado para pacientes con enfermedad de Pompe

	Edad < 5 años			Edad ≥ 5 años			
	Inicial ¹	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada 12 meses	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Cada 12 meses
Historia clínica	●						
Seguimiento clínico ²		●				●	
Prueba de embarazo (mujer en edad fértil) ³	●						
Dosis y frecuencia de la TRE ⁴			●				
Examen físico							
Peso/talla	●	●					●
Perímetro cefálico	●	●					●
Presión arterial/temperatura	●	●					●
Estudios de laboratorio y gabinete							
Estudios de sangre ⁵	●		●				●
Estudios de orina ⁶	●		●				●
Estudios de anticuerpos	●	●					
Estudios de gabinete							
Radiografía de tórax	●		●				●
Electrocardiograma	●		●				●
Ecocardiograma	●		●				●
Audiometría	●			●			●
Evaluación oftalmológica	●			●			
Valoración cognitiva-neurodesarrollo ⁷	●			●			●
Pruebas de función pulmonar	●		●				●
Valoraciones motoras ⁸	●		●			●	
Valoración de la calidad de vida							
Escala SF-36 versión 2 ⁹	●						●
Escala de Rotterdam 9 ítems ⁹	●					●	
Escala de severidad de la fatiga ⁹	●					●	

Todos los casos deberán contar con árbol genealógico, datos demográficos, resultados de estudios enzimáticos y de ADN. También es recomendable la monitorización continua de los efectos adversos y, en caso positivo, su reporte en cada cita

¹Antes de la primera infusión de la terapia de reemplazo enzimático (TRE)

²Evaluación general del neurodesarrollo, de los sistemas respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, renal, hepático y musculoesquelético

³El embarazo no es contraindicación para el uso de la TRE

⁴Y cada vez que se modifique la TRE

⁵Aminotransferasas, albúmina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, factor VII, creatinina, bilirrubina total, deshidrogenasa láctica, CPK, fracción CPK-MB

⁶Creatinina, proteínas, HEX4

⁷Niños de 0 a 2 años, escala de Denver II; niños mayores de 2 años, *Modified Leiter International Performance Scale-Revised*

⁸Escala *Medical Research Council* y de Walton & Gardner-Medwin, prueba funcional de brazo y pierna y de la marcha de 6 minutos

⁹En pacientes mayores de 18 años

un segundo y cuantificar la capacidad vital en posición supina para evaluar la debilidad diafragmática.¹⁷ En la EP clásica, cuando no sea posible someter a los pacientes a una espirometría, la opción ideal es cuantificar la capacidad vital; en caso de no contar con oximetría de pulso o capnógrafo, debe realizarse gasometría para medir la concentración de O₂ y CO₂ para descartar hipoventilación alveolar.⁸⁸

En caso de infecciones pulmonares, hay que utilizar antibióticos, tratar la hipoxia durante el sueño con oxígeno suplementario y en caso de apnea obstructiva del sueño se puede emplear presión positiva continua en la vía aérea. La hipoxia durante el sueño persistente requiere terapia con presión ventilatoria nocturna no invasiva. En caso de hipoventilación diurna y nocturna se debe considerar el uso continuo de presión positiva

de dos niveles en la vía aérea o de una traqueostomía con ventilación mecánica.^{43,44}

El uso de broncodilatadores y la terapia pulmonar con entrenamiento de los músculos inspiratorios son muy importantes para mantener la vía aérea limpia.¹⁷ Si no se aplica TRE, los pacientes requieren ventilación asistida, inicialmente durante la noche, con métodos no invasivos como la presión positiva de dos niveles en la vía aérea o respiradores volumétricos con mascarilla, pero con el tiempo requieren traqueostomía para utilizar ventilación permanente.^{43,44}

Es importante evaluar las características del sueño mediante polisomnografía, ya que la oximetría de pulso y la capnografía son insuficientes para detectar los trastornos del sueño que acompañan a la enfermedad. La valoración por otorrinolaringología se realiza para descartar procesos obstructivos en la nasofaringe como causa de las alteraciones del sueño.⁸⁹

Intervención gastrointestinal/nutricional

La macroglosia y la debilidad facial en la EP clásica y la debilidad de la lengua en la EP tardía disminuyen la capacidad de succión y deglución, lo que provoca dificultades para la alimentación y el manejo de la saliva y las secreciones. La ingesta inadecuada de calorías, vitaminas y minerales provoca una afección importante al músculo. Si se sospecha de un trastorno en la deglución, está indicado evaluarla por videofluoroscopia. En estos pacientes es frecuente el reflujo gastroesofágico, por lo que se recomienda la alimentación gastroeyunal o nasoduodenal, ya que los procedimientos quirúrgicos son riesgosos por la anestesia.¹⁷ Es importante modificar la consistencia de los alimentos por la seguridad de los pacientes. Algunos autores recomiendan una dieta rica en proteínas, baja en carbohidratos y ejercicio aeróbico, para disminuir el acúmulo de glucógeno y compensar la oxidación de aminoácidos que presentan estos pacientes; sin embargo, es necesario realizar estudios adicionales para valorar los beneficios de estas medidas.^{90,91}

Intervención neurológica

Los estudios de necropsia han mostrado cómo el acúmulo de glucógeno también afecta al cerebro, los núcleos de la base y las motoneuronas del asta anterior. De ahí la importancia de revisar periódicamente la función motora para evaluar la progresión de la debilidad en los pacientes que reciben TRE. Se puede realizar una electromiografía para valorar los datos de denervación.^{8,17} En la EP se ha reportado sordera por afección coclear o del aparato de conducción, por lo que se recomienda realizar una vez al año estudios de timpanometría, audiometría, potenciales evocados auditivos o emisiones otoacústicas.^{92,93}

La debilidad muscular lleva a pérdida de la función motora, contracturas por falta de movimiento de las articulaciones, deformidades óseas secundarias y osteoporosis, por lo que la rehabilitación física, respiratoria y ocupacional es de suma importancia. Para evitar el ejercicio excesivo se recomienda establecer un programa de rehabilitación con énfasis en ejercicios submáximos y aeróbicos.^{94,95} En los pacientes que pierden la capacidad para la deambulación y dejan de utilizar los miembros inferiores, el tratamiento ortésico es una intervención que se debe considerar.¹⁷

Futuras terapias

El reemplazo enzimático ha venido a modificar la historia natural de la enfermedad y ha permitido definir manifestaciones tardías que no se conocían debido a la supervivencia tan corta de estos pacientes.

La terapia génica es una opción terapéutica que apenas inicia en la EP. La posibilidad de disponer de un modelo animal de la enfermedad y la producción de ratones genéticamente modificados (GAA -/-) ha permitido probar vectores virales, específicamente adenovirus, que mejoran las funciones muscular esquelética, respiratoria y cardíaca. Además, en esos estudios se observó que disminuyen la cantidad de glucógeno acumulado y mejoran la fuerza muscular. En el primer estudio realizado en humanos se demostró mejoría en la función respiratoria al realizar la inoculación viral directamente en el nervio frénico y el diafragma, dado que son las principales estructuras afectadas por el acúmulo de glucógeno.

Aún quedan por desarrollar vectores virales que puedan tener una mejor distribución corporal; sin embargo, el manejo de las complicaciones respiratorias del padecimiento constituye uno de los mayores retos en el tratamiento de la enfermedad, por lo que la estrategia resulta promisoriosa.⁹⁶

Pronóstico

La velocidad del acúmulo de glucógeno en órganos y músculos determina el comportamiento clínico en los pacientes, de modo que el pronóstico en buena medida depende del diagnóstico oportuno y el inicio temprano de las intervenciones terapéuticas. En diversas investigaciones se ha demostrado que el curso de la enfermedad está parcialmente determinado por la naturaleza de las mutaciones que se encuentran en GAA, lo cual da lugar a diferentes grados de deficiencia enzimática. Sin embargo, también existen evidencias de la relevancia de factores genéticos y no genéticos que influyen en el comportamiento clínico.^{2,97}

La edad media de la muerte en los pacientes no tratados con EP clásica es de seis a nueve meses; raramente sobreviven más allá del primer año de edad. La experiencia en la EP clásica se ha obtenido de casos que han sido seguidos desde el inicio de la TRE, la cual ha modificado la historia natural de la enfermedad.^{4,74}

En la EP tardía, la supervivencia también se encuentra disminuida y el pronóstico parece depender de la gravedad de los problemas ventilatorios y de la edad en que se requiere la silla de ruedas. El pronóstico se modifica por las intervenciones terapéuticas, la dieta, el ejercicio, las rehabilitaciones y las intervenciones respiratorias. El envejecimiento y la inactividad son factores que afectan el funcionamiento muscular.⁹⁸

Perspectivas y conclusiones

Los especialistas involucrados en esta guía reconocemos, con preocupación, que la EP está subdiagnosticada y que el diagnóstico tardío afecta importantemente el estado vital del paciente.

En esta guía logramos conjuntar la experiencia de un grupo de especialistas mexicanos. Se realizó una revisión extensa de la literatura y de los aspectos más relevantes del padecimiento. Emitimos recomendaciones y rutas diagnósticas de fácil aplicación.

Es indiscutible la utilidad de la TRE para el manejo de la EP y está disponible para los pacientes mexicanos, por lo que debe actuarse con prontitud, evaluar los recursos disponibles e iniciarla conforme las recomendaciones aquí descritas. Sugerimos el seguimiento de los pacientes y realizar intervenciones que eviten las complicaciones del padecimiento.

Concluimos que la EP puede diagnosticarse y tratarse adecuadamente en las instituciones mexicanas de salud con el seguimiento de las recomendaciones internacionales.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aDepartamento de Neuropediatría

^bDepartamento de Genética

^cDepartamento de Neuropediatría, Hospital Infantil de Chihuahua, Chihuahua, Chihuahua

^dDepartamento de Histología

^eDepartamento de Neurología

^fDepartamento de Genética

^{a,e,f}Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, San Luis Potosí

^{b,d}Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León

México

Comunicación con: Antonio Bravo-Oro

Teléfono: (44) 4198 1300.

Fax: (44) 4813 5720

Correo electrónico: antoniobravooro@hotmail.com

Referencias

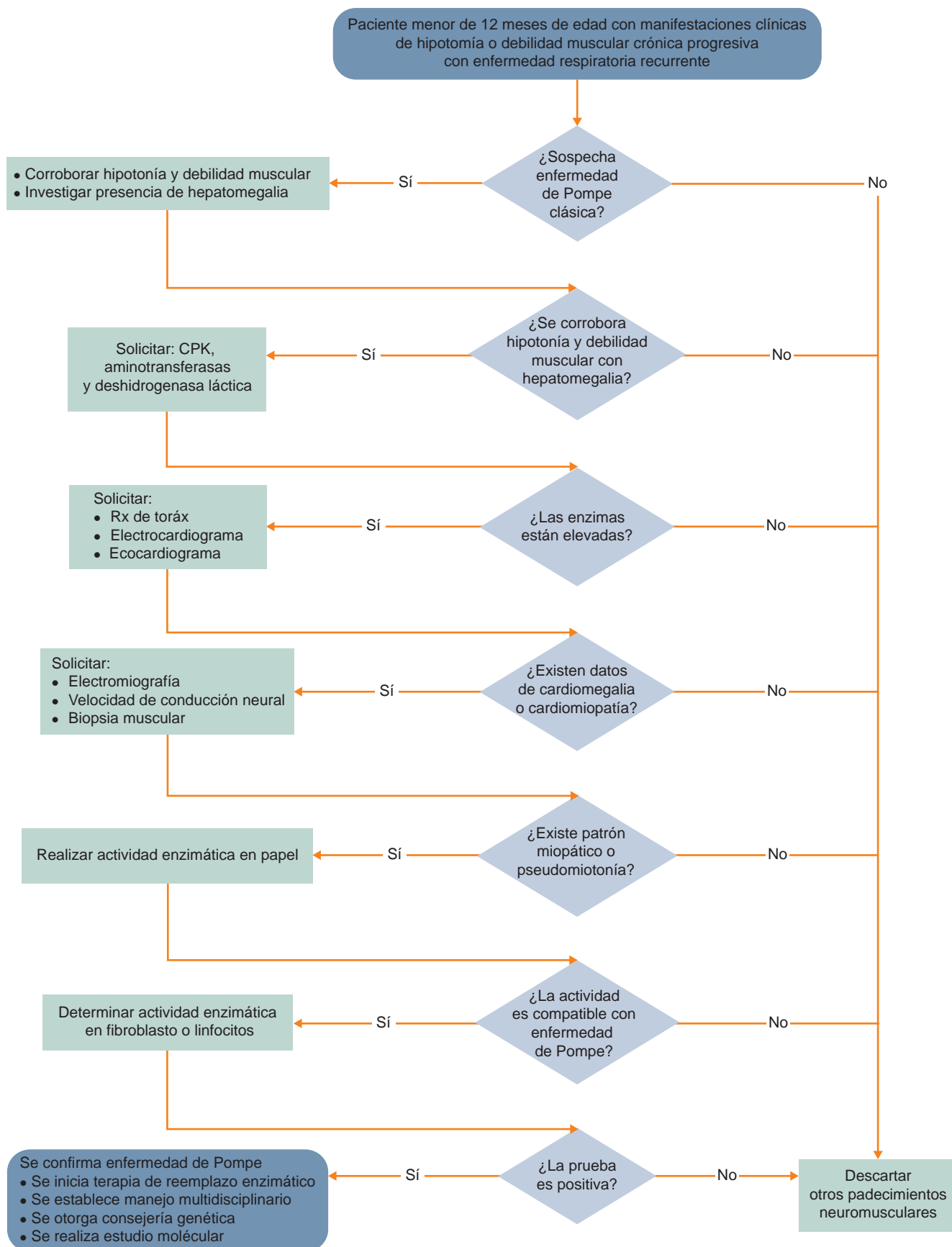
- Schultz ML, Tecedor L, Chang M, Davidson BL. Clarifying lysosomal storage diseases. *Trends Neurosci.* 2011;34(8):401-10.
- Van der Ploeg AT, et al. Pompe's disease lysosomal storage disease 2. *Lancet.* 2008;372(9646):1342-53.
- Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003;112(2):332-40.
- 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(5):671-6.
- 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(2):283-5.
- Pompe JC. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1932;76:304.
- 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(2):99-109.
- Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. En: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3389-420.
- Reuser AJ, Drost MR. Lysosomal dysfunction, cellular pathology and clinical symptoms: basic principles. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;95(451):77-82.
- Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5(7):554-65.
- Moreland RJ, Jin X, Zhang XK, Decker RW, Albee KL, Lee KL, et al. Lysosomal acid alpha-glucosidase consists of four different peptides processed from a single chain precursor. *J Biol Chem.* 2005;280(8):6780-91.
- 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(6):546-52.

13. Fukuda T, Ewan L, Bauer M, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease. *Ann Neurol*. 2006;59(4):700-8.
14. Shea L, Raben N. Autophagy in skeletal muscle: implications for Pompe disease. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47 Suppl 1:S42-7.
15. Drost MR, Schaart G, van Dijk P, van Capelle CI, van der Vusse GJ, Delhaas T, et al. Both type 1 and type 2a muscle fibers can respond to enzyme therapy in Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2008;37(2):251-5.
16. Raben N, Roberts A, Plotz PH. Role of autophagy in the pathogenesis of Pompe disease. *Acta Myol*. 2007;26(1):45-8.
17. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267-88.
18. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet*. 1999;7(6):713-6.
19. Becker JA, Vlach J, Raben N, Nagaraju K, Adams EM, Hermans MM, et al. The African origin of the common mutation in African American patients with glycogen-storage disease type II. *Am J Hum Genet*. 1998;62(4):991-4.
20. 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(1):69-72.
21. Shieh JJ, Lin CY. Frequent mutation in Chinese patients with infantile type of GSD II in Taiwan: evidence for a founder effect. *Hum Mutat*. 1998;11(4):306-12.
22. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Müller-Felber W, Prasad S, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab*. 2011;103(1):1-11.
23. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr*. 2004;144 Suppl 2:S35-43.
24. 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(8):875-84.
25. 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(5):289-96.
26. Fayssoil A. Cardiomyopathy in Pompe's disease. *Eur J Intern Med*. 2008;19(1):57-9.
27. 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(2):283-5.
27. 28. DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K, DeRuisseau KC, Donnelly WH Jr, Mah C, et al. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9419-24.
29. 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(8):871-4.
30. Cook AL, Kishnani PS, Carboni MP, Kanter RJ, Chen YT, Ansong AK, et al. Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid-glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med*. 2006;8(5):313-7.
31. Hobson-Webb LD, Dearnley S, Kishnani PS. The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(11):2312-7.
32. 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(Pt 3):671-7.
33. 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(8):875-4.
34. Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160(1):80-8.
35. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2009;40(1):149-60.
36. 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(6):897-901.
37. Hagemans ML, van Schie SP, Janssens AC, van Doorn PA, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Fatigue: an important feature of late-onset Pompe disease. *J Neurol*. 2007;254(7):941-5.
38. van Gelder CM, van Capelle CI, Ebbink BJ, Moorvan Nugteren I, van den Hout JM, Hakkesteegt MM, et al. Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(3):505-11.
39. 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(4):574-82.
40. Pellegrini N, Laforet 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(6):1024-31.
41. Hagemans ML, Hop WJ, Van Doorn PA, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology*. 2006;66(4):581-3.
42. van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, Hop WC, van den Berg B, Reuser AJ, et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):129-36.
43. 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(8):1465-7.
44. Puruckherr M, Pooyan P, Girish MR, Byrd RP Jr, Roy TM. Successful treatment of respiratory insuf-

- ficiency due to adult acid maltase deficiency with noninvasive positive pressure ventilation. *Sleep Med.* 2004;5(4):379-81.
45. 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(7):1290-5.
 46. 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(4):333-9.
 47. 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(9-10):698-706.
 48. Ausems MG, Lochman P, van Diggelen OP, Ploos van Amstel HK, Reuser AJ, Wokke JH. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology.* 1999;52(4):851-3.
 49. Di Fiore MT, Manfredi R, Marri L, Zucchini A, Azzaroli L, Manfredi G. Elevation of transaminases as an early sign of late-onset glycogenosis type II. *Eur J Pediatr.* 1993;152(9):784.
 50. Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SK, Porta G, Giugliani R, Rojas MV, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. *J Pediatr.* 2009;155 Suppl 4:S47-56.
 51. Van der Ploeg AT. Monitoring of pulmonary function in Pompe disease: a muscle disease with new therapeutic perspectives. *Eur Respir J.* 2005;26(6):984-5.
 52. Pompe Disease Diagnostic Working Group, Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab.* 2008;93(3):275-81.
 53. Jack RM, Gordon C, Scott CR, Kishnani PS, Bali D. The use of acarbose inhibition in the measurement of acid alpha-glucosidase activity in blood lymphocytes for the diagnosis of Pompe disease. *Genet Med.* 2006;8(5):307-12.
 54. Kallwass H, Carr C, Gerrein J, Titlow M, Pomponio R, Bali D, et al. Rapid diagnosis of late-onset Pompe disease by fluorometric assay of alpha-glucosidase activities in dried blood spots. *Mol Genet Metab.* 2007;90(4):449-52.
 55. Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, van Diggelen OP, Germain DP, Hwu WL, et al. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders—current status and perspectives. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):144-8.
 56. Goldstein JL, Young SP, Changela M, Dickerson GH, Zhang H, Dai J, et al. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve.* 2009;40(1):32-6.
 57. Schoser BG, Müller-Höcker J, Horvath R, Gempel K, Pongratz D, Lochmüller H, et al. Adult-onset glycogen storage disease type 2: clinico-pathological phenotype revisited. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007;33(5):544-59.
 58. Wierzba-Bobrowicz T, Lewandowska E, Lugowska A, Rola R, Stepień T, Ryglewicz D, et al. Adult glycogenosis type II (Pompe's disease): morphological abnormalities in muscle and skin biopsies compared with acid alpha-glucosidase activity. *Folia Neuro-pathol.* 2007;45(4):179-86.
 59. Amato AA. Acid maltase deficiency and related myopathies. *Neurol Clin.* 2000;18(1):151-165.
 60. Lewandowska E, Wierzba-Bobrowicz T, Rola R, Modzelewska J, Stepień T, Lugowska A, et al. Pathology of skeletal muscle cells in adult-onset glycogenosis type II (Pompe disease): ultrastructural study. *Folia Neuropathol.* 2008;46(2):123-33.
 61. Hobson-Webb LD, Proia AD, Thurberg BL, Banugaria S, Prater SN, Kishnani PS. Autopsy findings in late-onset Pompe disease: a case report and systematic review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2012;106(4):462-9.
 62. Hagemans ML, Stigter RL, van Capelle CI, van der Beek NA, Winkel LP, van Vliet L, et al. PAS-positive lymphocyte vacuoles can be used as diagnostic screening test for Pompe disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(2):133-9.
 63. Young SP, Zhang H, Corzo D, Thurberg BL, Bali D, Kishnani PS, et al. Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. *Genet Med.* 2009;11(7):536-41.
 64. Tinkle BT, Leslie N. Glycogen Storage Disease Type II (Pompe Disease). En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editores. *Gene Reviews [Internet]*. Seattle: University of Washington; 1993-2007 Ago 31. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>
 65. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol.* 2011;35(5):183-96.
 66. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2005;352(4):362-72.
 67. Martiniuk F, Mehler M, Pellicer A, Tzall S, La Badie G, Hobart C, et al. Isolation of a cDNA for human acid alpha-glucosidase and detection of genetic heterogeneity for mRNA in three alpha-glucosidase-deficient patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83(24):9641-4.
 68. Hoefsloot LH, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, van Beeumen J, Reuser AJ, Oostra BA. Primary structure and processing of lysosomal alpha-glucosidase; homology with the intestinal sucrase-isomaltase complex. *EMBO J.* 1988;7(6):1697-704.
 69. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, Michelakakis H, Pomponio R, Van der P; GAA Database Consortium, et al. Update of the pompe disease mutation database with 60 novel GAA sequence variants and additional studies on the functional effect of 34 previously reported variants. *Hum Mutat.* 2012;33(8):1161-5.
 70. Hermans MM, van Leenen D, Kroos MA, Beesley CE, van Der Ploeg AT, Sakuraba H, et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosi-

- dase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat.* 2004;23(1):47-56.
71. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160(1):59-68.
 72. Labrousse P, Chien YH, Pomponio RJ, Keutzer J, Lee NC, Akmaev VR, et al. Genetic heterozygosity and pseudodeficiency in the Pompe disease newborn screening pilot program. *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):379-83.
 73. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2012;45(3):319-33.
 74. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009;66(3):329-35.
 75. Van Capelle CI, Winkel LP, Hagemans ML, Shapira SK, Arts WF, van Doorn PA, et al. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(6):447-52.
 76. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):26-33.
 77. 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(15):1396-406.
 78. 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(1):89-97.
 79. El-Gharbawy AH, Mackey J, DeArme S, Westby G, Grinnell SG, Malovrh P, et al. An individually, modified approach to desensitize infants and young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidase alfa infusions. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):118-22.
 80. Abbott MA, Prater SN, Banugaria SG, Richards SM, Young SP, Rosenberg AS, et al. Atypical immunologic response in a patient with CRIM-negative Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):583-6.
 81. Lacaná E, Yao LP, Pariser AR, Rosenberg AS. The role of immune tolerance induction in restoration of the efficacy of ERT in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160(1):30-9.
 82. Patel TT, Banugaria SG, Case LE, Wenninger S, Schoser B, Kishnani PS. The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: a case series and literature review. *Mol Genet Metab.* 2012;106(3):301-9.
 83. Raben N, Ralston E, Chien YH, Baum R, Schreiner C, Hwu WL, et al. Differences in the predominance of lysosomal and autophagic pathologies between infants and adults with Pompe disease: implications for therapy. *Mol Genet Metab.* 2010;101(4):324-31.
 84. Cardone M, Porto C, Tarallo A, Vicinanza M, Rossi B, Polishchuk E, et al. Abnormal mannose-6-phosphate receptor trafficking impairs recombinant alpha-glucosidase uptake in Pompe disease fibroblasts. *Pathogenetics.* 2008;1(1):6. doi: 10.1186/1755-8417-1-6.
 85. Koeberl DD, Luo X, Sun B, McVie-Wylie A, Dai J, Li S, et al. Enhanced efficacy of enzyme replacement therapy in Pompe disease through mannose-6-phosphate receptor expression in skeletal muscle. *Mol Genet Metab.* 2011;103(2):107-12.
 86. 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 glucosidase mutant (Pompe) mice is highly resistant to transgene-encoded human enzyme. *Mol Ther.* 2002;6(5):601-8.
 87. Forsha D, Li JS, Smith PB, van der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2011;13(7):625-31.
 88. Kravitz RM, Mackey J, DeArme S, Kishnani PS. Pulmonary function findings in patients with infantile Pompe disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:A186.
 89. Kravitz RM, Mackey J, DeArme S, Kishnani PS. Polysomnogram findings in patients with infantile Pompe disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:A459.
 90. Bodamer OA, Halliday D, Leonard JV. The effects of l-alanine supplementation in late-onset glycogen storage disease type II. *Neurology.* 2000;55(5):710-2.
 91. 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(1):70-7.
 92. Van der Beek NA, Verschuure H, Reuser AJ, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Poublon RM. Hearing in adults with Pompe disease. *J Inherit Metab Dis.* 2011;35(2):335-41.
 93. Van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, Hoeye HL, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):597-602.
 94. Fowler WM Jr. Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(11):S187-95.
 95. 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(3):279-83.
 96. Byrne BJ, Falk DJ, Pacak CA, Nayak S, Herzog RW, Elder ME, et al. Pompe disease gene therapy. *Hum Mol Genet.* 2011;20(R1):R61-8.
 97. Van Capelle CI, van der Beek NA, Hagemans ML, Arts WF, Hop WC, Lee P, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(12):775-82.
 98. Güngör D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:34.

Algoritmo 1 Diagnóstico de la enfermedad de Pompe clásica



Algoritmo 2 Diagnóstico de la enfermedad de Pompe tardía

