

Enfermedad de Pompe y compromiso respiratorio

Fabio Varón-Vega 

Resumen

Introducción: el compromiso respiratorio en la enfermedad de Pompe es una de sus manifestaciones más frecuentes, tiene un impacto negativo en la calidad de vida y facilita la aparición de múltiples complicaciones. Se puede presentar como parte evolutiva de la enfermedad o incluso ser el síntoma inicial de la patología.

Contenidos: la presentación clínica del compromiso respiratorio en la enfermedad de Pompe se caracteriza por disnea, ortopnea, cefalea y tos, y sus cambios paraclínicos incluyen hipercapnia, policitemia, elevación del índice de apnea/hipopnea, así como disminución de la capacidad vital y de las presiones inspiratoria y espiratorias máximas. El compromiso respiratorio es causado principalmente por disfunción muscular (especialmente el diafragma) y alteración de la regulación del sistema nervioso central.

Conclusiones: es fundamental la valoración acuciosa inicial de los patrones respiratorios y por supuesto su seguimiento, el cual dependerá del tipo de progresión de la disfunción respiratoria (rápida o lenta) o del requerimiento específico para cada paciente (ventilación no invasiva o invasiva).

Palabras clave: disnea, apnea, espirometría, capacidad vital, polisomnografía, ventilación no invasiva.

Pompe Disease and Respiratory Impairment

Abstract

Introduction: Respiratory compromise in Pompe disease is one of the most frequent manifestations, which has a negative impact on quality of life and leads to multiple complications. This can occur as an evolutionary part of the disease, or even be the initial symptom of the pathology.

Contents: Its clinical presentation is characterized by dyspnea, orthopnea, headache, and cough, and its paraclinical changes include hypercapnia, polycythemia, elevated apnea/hypopnea index, decreased vital capacity, and decreased maximum inspiratory and expiratory pressures. Respiratory compromise is caused mainly by muscular dysfunction (especially the diaphragm) and alteration of regulation of the central nervous system.

Conclusions: An initial careful assessment of respiratory patterns is essential, and of course their follow-up, that will depend of the type of progression of respiratory dysfunction (rapid or slow) or the specific requirement for each patient (non-invasive or invasive ventilation).

Keywords: Dyspnea, Apnea, Spirometry, Vital capacity, Polysomnography, Noninvasive ventilation.

¹ Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia

Correspondencia/Correspondence
Fabio Varón Vega, carrera 13B, No. 161-85, Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.

Correo-e: fvaron@neumologica.org

Historia del artículo

Recepción: 17 de diciembre, 2022

Evaluación: 25 de junio, 2023

Aceptación: 12 de agosto, 2023

Publicación: 10 de octubre, 2023

Citación: Varón-Vega F. Enfermedad de Pompe y compromiso respiratorio. Acta Neurol Colomb. 2023;39(2):e1716, <https://doi.org/10.22379/anc.v39i2.1716>



Introducción

La enfermedad de Pompe es una patología muscular secundaria a la acumulación de glicógeno en las células musculares, lo cual genera miopatía proximal y aparición de debilidad, y en pacientes no tratados progresa a falla ventilatoria. Al haber compromiso respiratorio, los pacientes pueden presentar síntomas asociados con alteraciones del sueño antes de tener síntomas como disnea. La debilidad diafragmática es probablemente la causa de la aparición de las alteraciones del sueño en relación con la hipoventilación secundaria. Estos síntomas no son diferentes a los reportados en otras enfermedades, como somnolencia diurna, cefalea matutina, alteraciones de la concentración, entre otros.

La debilidad muscular impide que los pacientes mantengan su capacidad residual funcional o que se genere un variación de presiones diferenciales entre la pleura y el alveolo (presión transpulmonar), a fin de que la tos sea efectiva; estas dos variaciones facilitan la aparición de atelectasias e infecciones respiratorias con un alto impacto en morbimortalidad. El reconocimiento temprano de la enfermedad permite el inicio de un tratamiento dirigido. Asimismo, establecer el compromiso respiratorio y su severidad define los momentos oportunos de inicio de manejo con el soporte ventilatorio no invasivo.

El compromiso respiratorio en la enfermedad de Pompe se ha descrito en diversos estudios, en busca de establecer la mejor manera de identificar de manera temprana esta alteración. En general, las publicaciones están enfocadas en establecer o evaluar la movilidad de los pacientes (1,2), pero no logran mediante esta aproximación encontrar una correlación significativa entre el compromiso muscular periférico y el deterioro muscular respiratorio (3).

La insuficiencia respiratoria es frecuente en la edad infantil y en las formas tardías de la enfermedad. Por lo general, los niños presentan los primeros síntomas respiratorios entre los 4 y los 6 meses, que se manifiestan como cuadros de dificultad respiratoria y elevaciones marcadas de la $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg (4-6). La identificación de la enfermedad en estos estadios permite un temprano inicio de la terapia de suplencia y el cambio en el pronóstico. La aparición de síntomas en personas jóvenes o adultas con compromiso respiratorio está relacionada con la presencia de debilidad diafragmática y la hipoventilación secundaria, el compromiso de la capacidad residual funcional y la aparición de atelectasias. Los sínto-

mas iniciales del compromiso respiratorio se asocian especialmente con las alteraciones del sueño, mientras que en la siguiente fase de la enfermedad hay aparición de disnea en ejercicio y posteriormente en reposo, y en la enfermedad avanzada se presentan infecciones respiratorias frecuentes. La evaluación paraclínica puede mostrar policitemia o hipercapnia inexplicada (7,8). Entre el 33% y el 75% de los pacientes pueden requerir soporte ventilatorio no invasivo, con frecuencia esta intervención es precipitada por la presencia de infecciones respiratorias (7).

Aunque en algún momento del conocimiento médico se planteó la realización de diversas pruebas funcionales respiratorias con algunas modificaciones en la posición del paciente (decúbito, decúbito lateral), se recomienda, de manera simple y práctica, hacer una espirometría con las técnicas (posición y tiempo) clásicas. En la evaluación de la espirometría la capacidad vital (CV), definida como la cantidad máxima de aire que una persona puede expulsar después de inspirar a capacidad pulmonar total, es la variable que mejor permite discriminar si hay compromiso muscular respiratorio; sin embargo, su correlación con la gravedad de la enfermedad es limitada. Se puede esperar que hasta un 60% de los pacientes con enfermedad tardía tengan compromiso leve de la CV (valores entre 60 y 80% de los valores predichos) y que un 30-40% presenten compromiso moderado (valores predichos $< 60\%$) (8,9). La alteración de la presión inspiratoria máxima (PIM) y de la presión espiratoria máxima (PEM) se observa en un 26-31% de los pacientes (5). La hipoventilación alveolar puede identificarse en estudios de alteración de los patrones de sueño y en enfermedades avanzadas por medio de gasimetrías arteriales de pacientes en reposo (10). Estas alteraciones funcionales con frecuencia no se acompañan de síntomas de enfermedad muscular periférica, hallazgo relacionado con la alta actividad metabólica de los músculos respiratorios, en comparación con el sistema muscular esquelético (11). Esta característica es una de las grandes diferencias de la enfermedad de Pompe de inicio tardío con otras alteraciones como las distrofias musculares, en las cuales la alteración muscular esquelética precede el compromiso respiratorio.

La evaluación del diafragma es clave en la evaluación de pacientes con alteraciones musculares, debido a la importancia de este músculo en el ciclo respiratorio. Existen investigaciones que evalúan la presión transdiafragmática usando manometría gástrica y esofágica, resonancia nuclear magnética con esti-

mulación del nervio frénico y múltiples pruebas de función muscular. De manera pragmática, la realización de una espirometría con la medición de PIM y PEM facilita el tamizaje de pacientes que puedan requerir estudios adicionales (12). El compromiso neuromuscular es amplio y complejo, por lo cual no es recomendable considerar una sola prueba como estándar para definir el compromiso diafragmático.

El compromiso puede extenderse a los músculos de la vía aérea superior, de los cuales son particularmente susceptibles los de la lengua. Podemos encontrar alteraciones en la anatomía o en la funcionalidad de este órgano aun en pacientes asintomáticos (13,14). Este compromiso puede generar alteraciones de la deglución o alteraciones del habla. Clínicamente, la presencia de macroglosia y las alteraciones del tono motor de la lengua facilitan las alteraciones del patrón de sueño y la aparición de apnea obstructiva de sueño. Aunque la incidencia de estas complicaciones es variable, puede tener un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes (15).

Es importante tener en cuenta que la mutación genética en la enfermedad de Pompe no se limita a los músculos y que el compromiso del sistema nervioso central (SNC) debe ser considerado. En general, se acepta que la patología neural es uno de los hallazgos más prominentes en las enfermedades de depósito lisosomales con alteración en su funcionamiento o llevando a la muerte celular (16,17). La acumulación de glicógeno puede darse en el cordón espinal o en el cerebro con hallazgos demostrados en autopsias y estudios en animales (17,18). El tronco encefálico es de especial interés en la enfermedad de Pompe dado que el centro respiratorio reside en la medula y en el puente, sin embargo, no existen estudios clínicos y la información existente proviene de autopsias. Estadísticamente, se reportan alteraciones de este órgano en pacientes que tienen alteraciones acústicas, en especial hipoacusia, lo que lleva a plantear que la alteración de las redes neuronales puede afectar de manera simultánea estos dos o más sistemas (19,20). Estudios en animales también muestran que puede existir correlación entre el compromiso de los músculos de la lengua y del centro respiratorio. Todos estos hallazgos deben ser validados en seres humanos y plantearían nuevos retos en el abordaje diagnóstico y de tratamiento (18,21).

El impacto clínico de lo mencionado lleva a que encontremos pacientes con hipercapnias desproporcionadas a su compromiso motor y con mínima relación

con su CV. En la literatura se encuentran múltiples reportes clínicos en las evaluaciones de hipercapnia en los cuales la causa es la presencia de enfermedad de Pompe (22-25). Evaluar el funcionamiento del centro respiratorio con la medición de la P0.1 como acción que pueda realizarse en escenarios clínicos o de investigación puede facilitar la aproximación diagnóstica (26,27).

La alta frecuencia de compromiso respiratorio en pacientes con enfermedad de Pompe hace que el concepto de enfermedad asintomática sea ampliamente debatido, debería incluir un examen clínico normal, pruebas de función pulmonar —espirometría, PIM y PEM y gasometría arterial— y ecocardiografía (en busca de anomalías subclínicas como miopatía vacuolar). La resonancia nuclear magnética (RNM) de músculos periféricos, cardíaca o de diafragma puede mostrar mínimas anomalías. Con los planteamientos que se han discutido, es poco probable encontrar pacientes en los que no se identifiquen alteraciones respiratorias, y esta identificación debe permitir una amplia discusión sobre el inicio de terapias farmacológicas (14,28-30).

Las manifestaciones respiratorias de la enfermedad de Pompe son consecuencia de una combinación de variables de compromiso de los músculos inspiratorios (en especial del diafragma), de los músculos espiratorios y de las alteraciones bulbares que comprometen el centro respiratorio. La detección temprana, el monitoreo del compromiso o alteración encontrada y el manejo establecido para las complicaciones respiratorias son fundamentales en el manejo de este grupo de pacientes.

Las alteraciones respiratorias asociadas a la enfermedad de Pompe se caracterizan por diferentes patrones, de acuerdo con su manifestaciones clínicas y pruebas funcionales.

Patrones por alteraciones clínicas

Disnea

La disnea es un síntoma subjetivo de disconfort respiratorio que varía de intensidad y depende de la interacción entre factores fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales que condicionan esta percepción. El incremento en la activación de los quimiorreceptores de la respuesta a la hipercapnia y en un menor grado a la hipoxemia genera la sensación de "hambre de aire", con un impacto en el esfuerzo

inspiratorio que se convierte en un pilar del componente de la disnea en ejercicio. También se plantea la teoría neuromecánica cuando existe una alteración del centro respiratorio y el esfuerzo simultáneo en los receptores sensoriales mediante el sistema respiratorio impide un ciclo respiratorio sincrónico (31). La evaluación del paciente que refiere disnea debe incluir un examen cardiovascular completo y exámenes complementarios cuando sean requeridos. La toma de paraclínicos como espirometría y gasometría arterial puede acompañarse de un ecocardiograma transtorácico o dímero D; estos dos, solo si la sospecha clínica lo indica. Es importante profundizar en los datos sobre las actividades diarias que pueden orientar a otras alteraciones.

La clasificación de la disnea por medio de múltiples escalas diseñadas con este objetivo, como MRC (Medical Research Council Breathlessness Scale), BDI-TDI (Baseline and Transition Dyspnoea Index), CRQ (Dyspnoea variable in the Chronic Respiratory Questionnaire) y la escala modificada y visual de Borg permiten estandarizar la evaluación y facilitan el seguimiento (32,33).

Falla respiratoria

Los pacientes con enfermedad de Pompe pueden experimentar debilidad muscular progresiva, con un incremento en la carga elástica por la disminución de la distensibilidad de la pared del tórax y el parénquima pulmonar. La consecuencia inmediata de estas alteraciones funcionales es la disminución del volumen corriente (V_c), con un incremento en el trabajo respiratorio, en especial dado por el aumento de la frecuencia respiratoria (FR) requerida para mantener el volumen minuto y la capacidad residual funcional (34). Las alteraciones en la anatomía de la lengua pueden facilitar la obstrucción de la vía aérea superior, en especial durante el sueño (35). La efectividad de la tos puede verse comprometida por la debilidad de los músculos espiratorios, lo que impide generar una variación suficiente en la presión intratorácica y por tanto el flujo requerido para tener un estímulo de tos adecuado no se logra, y esto facilita la aparición de atelectasias, lo cual hace más difícil el aclaramiento mucociliar y permite la aparición de infecciones respiratorias. Esto, sumado a la disfunción bulbar (con compromiso facial y laríngeo), altera la habilidad para hablar, deglutir y movilizar secreciones, y se añade a la posibilidad de tener infecciones respiratorias. La suma de estas variables permite que

soportar la función de los músculos respiratorios con el soporte ventilatorio disminuya el riesgo de infecciones respiratorias e impacte la calidad de vida.

El enfoque diagnóstico y de seguimiento de estos pacientes puede resumirse así:

Paciente con disnea u ortopnea

- Espirometría para evaluar en especial la CV
- Toma de gases arteriales para establecer la presencia de hipercapnia
- Evaluación clínica o paraclínica de los músculos respiratorios (medición de PIM y PEM). Aunque no lo hemos mencionado, la utilización de pico flujo espiratorio puede soportar en el consultorio la sospecha clínica de compromiso respiratorio. Su interpretación en la enfermedad de Pompe no es clara, pero valores inferiores a 200 ml sugieren la necesidad de realizar pruebas más específicas.

La sospecha de alteraciones del sueño debe ser evaluada con una polisomnografía, en la cual debe resaltarse la relevancia de la medición continua de CO_2 para establecer la severidad de la hipoventilación y el tratamiento requerido.

Seguimiento del compromiso respiratorio

Establecer las pautas de seguimiento es fundamental para la prevención e identificación temprana de las complicaciones. En los últimos años se han establecido algunas recomendaciones específicas para pacientes con enfermedad de Pompe, las cuales se han clasificado en tres diferentes categorías (36–39):

- Pacientes con enfermedad rápidamente progresiva. Si bien, lo usual son pacientes con evoluciones lentas y larvadas, este grupo tiene alto riesgo de desarrollar falla respiratoria. El seguimiento recomendado en estos pacientes se describe en la [tabla 1](#).
- Pacientes con enfermedad que progresa lentamente. El seguimiento se realiza cada 3–6 meses.
- Pacientes con requerimiento de ventilación no invasiva ([tabla 2](#)).

Adicionalmente, como parte de la prevención de infecciones, es recomendable mantener un adecuado esquema de vacunación (programa ampliado de vacunación – PAI), considerando además la adminis-

Tabla 1. Seguimiento en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva

Indicador	Frecuencia	Umbral	Estrategia
Síntomas y signos respiratorios	3-6 meses	Aparición	Evaluación clínica y funcional respiratoria
Capacidad vital forzada (CVF)	3-6 meses	< 40 % del predicho	Evaluación funcional-¿PLSM?
Presión inspiratoria máxima (PIM)	3-6 meses	< 50 cm H2O	Evaluación funcional-¿PLSM?
Seguimiento estricto			
Flujo pico espiratorio (FEP)	3-6 meses	< 160 L/min	Asistente de tos
Gases arteriales	3-6 meses	PaCO ₂ > 48-50 mm Hg	Ventilación no invasiva (VNI)
Polisomnografía (PLSM)	Aparición de síntomas relacionados		Ventilación no invasiva (VNI)

Fuente: adaptado de (39).

Tabla 2. Seguimiento en pacientes con requerimiento de ventilación no invasiva

Indicador	Frecuencia	Umbral	Estrategia
Síntomas y signos respiratorios	3-6 meses	Empeora	Incrementar tiempo de uso de VNI
Capacidad vital forzada (CVF)	3-6 meses	Disminución >100 ml	Incrementar tiempo de uso de VNI
Flujo pico espiratorio (FEP)	3-6 meses	< 160 L/min	Asistente de tos
Gases arteriales	3-6 meses	Aumento PaCO ₂ > 5 mm Hg	Incrementar tiempo de uso de VNI
Dependencia de la VNI	3-6 meses	< 18 horas	Traqueostomía
Disfagia	3-6 meses	Episodios de asfixia, infecciones respiratorias frecuentes	Traqueostomía

Nota: VNI: ventilación no invasiva.

Fuente: adaptado de (39).

tracción de vacuna neumocócica conjugada 13 valente, vacuna anticovid, vacuna para virus sincitial respiratorio (VSR), vacuna tetravalente de influenza y vacuna antimeningocócica (37).

Técnicas de uso de la ventilación no invasiva

El uso de la ventilación no invasiva (VNI) con un abordaje fisiológico tiene como objetivos garantizar la adaptación y normalizar el intercambio gaseoso, a fin de minimizar el trabajo respiratorio del paciente. En casos con enfermedad cardiopulmonar o neurológica, la VNI mejora el intercambio gaseoso por medio del aumento del volumen corriente y garantiza de esta manera una ventilación alveolar adecuada. Al mejorar el volumen corriente (Vc) y utilizar una presión positiva al final de espiración (PEEP) adecuada,

se puede mejorar la distensibilidad del sistema respiratorio debido al reclutamiento y la estabilización de los alvéolos colapsados, lo cual mejora la ventilación alveolar. Además, el aumento del Vc reduce la intensidad y la duración de las contracciones de los músculos inspiratorios, de modo que el trabajo muscular disminuye (40).

Cómo utilizarla y qué tecnología (modo ventilatorio, interfaz, entre otros) es motivo de diversos estudios con pocas conclusiones (41). Los modos en presión soporte con o sin volumen garantizado, los modos con presiones diferenciales o las alternativas actuales con combinación de presiones y volúmenes garantizados no han demostrado superioridad entre ellos. Por tanto, las recomendaciones se mantienen en buscar la titulación en valores aceptables de oxí-

genación (saturaciones por encima del 93% a nivel del mar y 88% a grandes alturas) y de ventilación ($\text{PaCO}_2 < 48$ mmHg). La utilización de presión continua en la vía aérea (CPAP) se recomienda de manera general, excepto en pacientes en los que predomine la hipercapnia, en quienes se prefiere el uso de VNI en alguno de los modos ya descritos.

El compromiso diafragmático en la enfermedad de Pompe plantea alternativas de manejo como el uso de marcapaso diafragmático. No conocemos estudios clínicos, pero sí reportes de casos en los que se da como una opción interesante para mejorar la calidad de vida y disminuir el tiempo en ventilación mecánica, con un impacto incierto en sobrevida (42).

Alteraciones del sueño en pacientes con enfermedad de Pompe

Las alteraciones del sueño se observan con mayor frecuencia en pacientes con una enfermedad de lenta evolución. El compromiso diafragmático genera una hipoventilación que facilita la aparición de síntomas como fatiga (72%), alteraciones del patrón de sueño y somnolencia diurna (25%). Aunque las alteraciones del sueño son frecuentes en este grupo de pacientes, las investigaciones clínicas son limitadas por el poco número de pacientes que logran incluir. Clásicamente, se considera que la alteración diafragmática es causante de la mayoría de los síntomas descritos, sin embargo, las investigaciones que han profundizado en las causas de esta alteración solo encontraron un 48% de los pacientes con compromiso del diafragma, pero establecieron una clara relación en las alteraciones de las pruebas funcionales (capacidad vital forzada, presión inspiratoria máxima y fuerza espiratoria positiva) y la presencia de alteraciones del sueño (10,43,44). Las alteraciones de la anatomía de la lengua, como la macroglosia, también se han planteado como causa directa de obstrucción de la vía aérea y aparición de síntomas relacionados con las alteraciones del sueño (10,13).

La aproximación al paciente con alteraciones del sueño requiere una medición de la gasometría arterial, a fin de para evaluar el nivel de hipercapnia (tablas 1 y 2) y de polisomnografía. Al definir de acuerdo con lo previamente discutido la necesidad de VNI, se logra mejorar la desaturación nocturna, el índice de apnea hipopnea y los niveles de CO_2 . El impacto en la fatiga es controversial, se encuentran publicaciones que dan cuenta de una mejoría y algunas sin variación en este síntoma (10,43).

La programación del soporte ventilatorio no invasivo escapa al objetivo de este documento, sin embargo, mencionamos algunos factores relevantes en su utilización:

- Se recomienda iniciar con parámetros ventilatorios de acuerdo con la condición clínica, no obstante, se aconseja el uso de un IPAP (presión inspiratoria) de 10–12 cmH₂O y un EPAP (presión espiratoria) no menor a 4 cmH₂O, siempre igual o inferior al IPAP; asimismo, utilizar la menor frecuencia permitida por el paciente; el Vt objetivo debe ser entre 6–8 ml/kg, la sensibilidad se programará en 2–3L/min, y el tiempo inspiratorio (Ti) en un rango fisiológico (0,8–1,2 segundos).
- El objetivo de la titulación de la VNI es controlar la hipercapnia, mejorar la hipoxemia y reducir los síntomas del paciente.
- Se recomienda que el tiempo de prescripción, el uso continuo o discontinuo de la VNI esté marcado por la presencia de síntomas o por la persistencia en la alteración de los criterios de laboratorio para inicio del soporte ventilatorio. En la medida que el paciente presente progresión de su enfermedad podrá requerir el paso de ventilación solo nocturna a ventilación nocturna y diurna.

Conclusión

El compromiso respiratorio en la enfermedad de Pompe requiere una alta sospecha clínica y pruebas que garanticen su temprana detección. Su identificación temprana facilita el control de la enfermedad, la administración de la terapia dirigida y en especial el control de las alteraciones del sueño o de síntomas como la disnea. La utilización temprana (cuando así es requerida) de VNI disminuye el riesgo de infecciones e impacta la calidad de vida.

Implicaciones éticas. El autor no tiene implicaciones éticas en la escritura o publicación del presente artículo.

Financiación. El autor no recibió recursos para apoyar la escritura o publicación del presente artículo.

Conflicto de intereses. El autor no tiene conflictos de interés que declarar en la escritura o publicación del presente artículo.

Referencias

1. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Moggio M, Comi GP, Musumeci O, et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2012;45(6):831–4. <https://doi.org/10.1002/mus.23340>
2. 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(11):791–9. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.06.748>
3. Zsolt I, Mike A, Trauninger A, Vardi K, Vaczi M. Motor function and respiratory capacity in patients with late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2014;49(4):603–6. <https://doi.org/10.1002/mus.24142>
4. Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med*. 2009;103(4):477–84. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.009>
5. 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. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158682.85052.CO>
6. Hogan GR, Gutmann L, Schmidt R, Gilbert E. Pompe's disease. *Neurology*. 1969;19(9):894–900. <https://doi.org/10.1212/WNL.19.9.894>
7. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005;64(12):2139–41. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000165979.46537.56>
8. Haley SM, Fragala MA, Skrinar AM. Pompe disease and physical disability *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(9):618–23. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2003.tb00966.x>
9. Hirschhorn R, Huie ML. Frequency of mutations for glycogen storage disease type II in different populations: the delta525T and deltaexon 18 mutations are not generally common in white populations. *J Med Genet*. 1999;36(1):85–6.
10. 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. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.7.1290>
11. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, Raphael JC, Lofaso F. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J*. 2005;26(6):1024–31. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00020005>
12. Prigent H, Orlikowski D, Laforet P, Letilly N, Falaize L, Pellegrini N, Annane D, Raphael JC, Lofaso F. Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1545–6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00169011>
13. Jones H, Hobson-Webb L, Kuchibhatla M, Crisp K, Whyte-Rayson A, Batten M, Zwelling P, Kishnani P. Tongue weakness and atrophy differentiates late-onset Pompe disease from other forms of acquired/hereditary myopathy, *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;133(3):261–268. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.05.005>
14. 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. <https://doi.org/10.1002/mus.22202>
15. Margolis ML, Howlett P, Goldberg R, Eftychiadis A, Levine S. Obstructive sleep apnea syndrome in acid maltase deficiency. *Chest*. 1994;105(3):947–9. <https://doi.org/10.1378/chest.105.3.947>
16. Bellettato CM, Scarpa M. Pathophysiology of neuropathic lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):347–62. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9075-9>
17. DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K, DeRuisseau KC, Donnelly WH Jr, Mah C, Reier PJ, Byrne BJ. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9419–24. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902534106>
18. Sidman RL, Taksir T, Fidler J, Zhao M, Dodge JC, Passini MA, Raben N, Thurberg BL, Cheng SH, Shihabuddin LS. Temporal neuropathologic and behavioral phenotype of 6neo/6neo Pompe disease mice. *Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67(8):803–18. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181815994>
19. Fuller DD, ElMallah MK, Smith BK, Corti M, Lawson LA, Falk DJ, Byrne BJ. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(2):241–9. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.06.007>
20. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci*. 2003;26:239–66. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131103>
21. Musumeci O, Catalano N, Barca E, Ravaglia S, Fiumara A, Gangemi G, Rodolico C, Sorge G, Vita G, Galletti F, Toscano A. Auditory system involvement in late onset Pompe disease: a study of 20 Italian patients. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):480–4. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.024>

22. Begin R, Bureau MA, Lupien L, Lemieux B. Control and modulation of respiration in Steinert's myotonic dystrophy. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(2):281–9. <https://doi.org/10.1164/arrd.1980.121.2.281>
23. Johnson DC, Kazemi H. Central control of ventilation in neuromuscular disease. *Clin Chest Med*. 1994;15(4):607–17. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(21\)00956-4](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(21)00956-4)
24. Aruj PK, Monteiro SG, De Vito EL. Analysis of factors associated with chronic hypercapnia in patients with myotonic dystrophy. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(6):529–34.
25. Borel CO, Teitelbaum JS, Hanley DF. Ventilatory drive and carbon dioxide response in ventilatory failure due to myasthenia gravis and Guillain-Barre syndrome. *Crit Care Med*. 1993;21(11):1717–26. <https://doi.org/10.1097/00003246-199311000-00022>
26. Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol*. 1975;23(2):181–99. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(75\)90059-6](https://doi.org/10.1016/0034-5687(75)90059-6)
27. Whitelaw WA, Derenne JP. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74(4):1475–83. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.4.1475>
28. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.05.007>
29. Echaniz-Laguna A. Should patients with asymptomatic Pompe disease be treated? A nationwide study in France. *Muscle Nerve*. 2015;51(6):884–9. <https://doi.org/10.1002/mus.24653>
30. El-Gharbawy AE, Bhat G, Murillo JE, Thurberg BL, Kampmann C, Mengel KE, et al. Expanding the clinical spectrum of late-onset Pompe disease: dilated arteriopathy involving the thoracic aorta, a novel vascular phenotype uncovered. *Mol Gen Metab* 2011;103(4):362–6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.04.009>
31. Voduc N, Webb K, O'Donnell D. Physiological basis of dyspnoea. En: Donner CF, Ambrosino N, Goldstein R, editores. *Pulmonary rehabilitation*. Londres: Hodder Arnold; 2005. p. 124e35. <https://doi.org/10.1201/b13288-16>
32. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435e52. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
33. Mahler DA. Measurement of dyspnea. En: Donner CF, Ambrosino N, Goldstein R, editores. *Pulmonary rehabilitation*. Londres: Hodder Arnold; 2005. p. 136e42.
34. Ambrosino N, Carpena N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J*. 2009;34(2):444e51. <https://doi.org/10.1183/09031936.00182208>
35. Culebras A. Sleep disorders and neuromuscular disease. *Semin Neurol*. 2005;25(1):33e8. <https://doi.org/10.1055/s-2005-867071>
36. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177e89. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70272-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70272-8)
37. Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, Sejersen T, Bellini J, Battista V, et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol*. 2010;25(12):1559e81. <https://doi.org/10.1177/0883073810381924>
38. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Moxham J, Simonds A, Polkey MI. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax*. 2005;60(9):754e60. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.039388>
39. Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, Vianello A, Vitacca M. The role of respiratory management of Pompe disease. *Respir Med*. 2013;107(8):1124–32. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.03.004>
40. Varon-Vega F, Giraldo A. Fisiología de la ventilación mecánica no invasiva. *Rev Colomb Neumol*. 2016;28(1):24–32. <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v28.n1.2016.161>
41. Crescimanno G, Marrone O, Vianello A. Efficacy and comfort of volume-guaranteed pressure support in patients with chronic ventilatory failure of neuromuscular origin. *Respirology* 2011;16(4):672e9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.01962>
42. Smith BK, Fuller DD, Martin AD, Lottenberg L, Islam S, Lawson LA, Onders RP, Byrne BJ. Diaphragm pacing as a rehabilitative tool for patients with pompe disease who are ventilator-dependent: case series. *Phys Ther*. 2016;96(5):696–703. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150122>
43. Aslan GK, Huseysinoglu BE, Oflazr P. Inspiratory muscle training in late-onset Pompe disease: the effects on pulmonary function tests, quality of life, and sleep quality. *Lung*. 2016;194(4):555–61. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9881-4>
44. Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Teschler H, Luo YM, Polkey MI, Moxham J. Screening for sleep-disordered breathing in neuromuscular disease using a questionnaire for symptoms associated with diaphragm paralysis. *Eur Respir J* 2011;37(2):400–5. <https://doi.org/10.1183/09031936.00036210>