

Enfermedad de Pompe: historia, epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas

Sonia Patricia Millán-Pérez^{1,2}  , Sergio Esteban Chacón-Valencia³ , Carlos Ernesto Bolaños-Almeida⁴ , Nathalia Andrea Pardo-Cardozo⁵ , César Augusto Forero-Botero^{6,7} 

Resumen

Introducción: la enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II pertenece al grupo de las miopatías metabólicas y es producida por la deficiencia parcial o total de la enzima alfa glucosidasa ácida. La ausencia/déficit de esta enzima genera un almacenamiento de glucógeno en el interior de los lisosomas en diversos tejidos, incluidos el músculo esquelético, el miocardio y las células del músculo liso. Se trata de una enfermedad multisistémica que puede tener un inicio temprano o tardío de los síntomas.

Contenidos: en este artículo se describirán los aspectos históricos de la enfermedad, su fisiopatología y sus manifestaciones clínicas, con el énfasis puesto en su inicio temprano o tardío.

Conclusiones: es necesario reconocer la enfermedad de Pompe debido a que esta patología es susceptible de tratamiento.

Palabras clave: deficiencia de maltasa ácida, enfermedad de Pompe, glucogenosis 2, enfermedad del almacenamiento del glucógeno tipo II.

Pompe's disease: History, epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations

Abstract

Introduction: Pompe's disease or glucogenosis type II belongs to the group of metabolic myopathies and is caused by a partial or total deficiency of the acid alpha glucosidase enzyme. The lack/deficiency of this enzyme generates glycogen storage inside the lysosomes in various tissues including skeletal muscle, myocardium and smooth muscle cells. It is a multisystemic disease that can have an early onset or a late onset.

Contents: In this article, the historical aspects, the pathophysiology and the clinical manifestations of the disease, will be described.

Conclusions: It is necessary to recognize Pompe disease because this pathology is treatable.

Keywords: Acid maltase deficiency disease, GAA deficiency, Pompe disease, Type II glycogenosis.

- 1 Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia
- 2 Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia
- 3 Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
- 4 HOMI Fundación, Hospital Pediátrico La Misericordia, Bogotá, Colombia
- 5 Universidad de la Sabana, Chía, Colombia
- 6 Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
- 7 Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Correspondencia/Correspondence

Sonia Patricia Millán-Pérez, Carrera 7a # 40-62, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
Correo-e: s.millan@javeriana.edu.co

Historia del artículo

Recepción: 17 de diciembre, 2022
Evaluación: 6 de julio, 2023
Aceptación: 12 de agosto, 2023
Publicación: 31 de agosto, 2023

Citación: Millán-Pérez SP, Chacón-Valencia SE, Bolaños-Almeida CE, Pardo-Cardozo NA, Forero-Botero CA. Enfermedad de Pompe: historia, epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas. Acta Neurol Colomb. 2023;39(2):e1752. <https://doi.org/10.22379/anc.v39i2.1752>



Introducción

Dentro de las patologías primarias de la fibra muscular aquellas con mayor prevalencia o potencialmente tratables deben tener un papel prioritario en el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de miopatía. Este es el caso de la enfermedad de Pompe (EP), una de las pocas miopatías metabólicas para las cuales se dispone de una molécula modificadora de la enfermedad (1-4).

La EP hace parte del grupo de las miopatías metabólicas; corresponde a la glucogenosis tipo II en la clasificación actual. La enzima deficitaria es la alfa glucosidasa ácida (GAA) o maltasa ácida (OMIM #232300), una enzima lisosomal codificada por el gen *GAA* localizado en 17q25.3 (OMIM: 606800). El patrón de herencia de la enfermedad es autosómico recesivo, la ausencia parcial o total de la actividad enzimática de la maltasa ácida genera un almacenamiento progresivo anormal en el interior de los lisosomas de glucógeno en diversos tejidos, incluidos el músculo esquelético, el miocardio y las células del músculo liso (1-4).

Durante muchos años se consideró a la EP como una patología exclusiva de la fibra muscular, sin embargo, en la actualidad es reconocida como una enfermedad multisistémica, debido al gran compromiso de múltiples órganos y tejidos (5). La edad de inicio, la velocidad de progresión y la severidad de los síntomas es variable y dependiente del grado de actividad residual de la maltasa ácida, y tiene dos formas principales de presentación: una de inicio infantil, IOPD (EP de inicio infantil, por sus siglas en inglés), con miocardiopatía, insuficiencia respiratoria y disfunción muscular severa, que puede iniciar en el primer año o incluso en los primeros días de vida, y una segunda forma, de aparición más tardía, LOPD (EP de inicio tardío, por sus siglas en inglés), caracterizada por una mayor cronicidad, hiperckemia con grado variable de debilidad muscular y respiratorio, intolerancia al ejercicio, astenia y mialgias (5-7).

Historia

En 1932 el patólogo holandés Joannes Cassianus Pompe describió el caso de una niña de 7 meses con debilidad muscular severa, en cuya autopsia hizo hallazgos de una miocardiopatía hipertrófica y acumulación generalizada de glucógeno en varios tejidos del cuerpo (4,8). Putschar informó ese mismo año un caso similar, de un niño con debilidad

muscular severa y cardiomegalia que murió en la infancia (9).

A principios de la década de 1960, después de la identificación de los lisosomas por parte de Duve, Hers reconoció que la EP era causada por la ausencia de la enzima lisosomal α -glucosidasa ácida en los lisosomas del hígado, el corazón y los tejidos musculares en 5 bebés; adicionalmente, fue la primera en reconocer la alteración en la autofagia. Dichos estudios ayudaron al descubrimiento de una familia de errores del metabolismo, caracterizados por defectos en la síntesis, el transporte y los tipos de enzimas lisosomales (6,8).

En los últimos años se han logrado avances importantes en el campo de la EP. Se ha podido caracterizar de manera más clara los diferentes fenotipos de la enfermedad, con nuevas herramientas diagnósticas y nuevos enfoques terapéuticos. La investigación constante ha permitido diagnósticos más oportunos y mejores tratamientos. Dentro del tratamiento de los pacientes con EP, la terapia de reemplazo enzimático (TRE) ha demostrado efectividad clínica; además, se avanza en opciones para mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias, mediante un tratamiento multidisciplinario e intervenciones de tipo no farmacológico (5,6,10).

Epidemiología

La EP tiene una incidencia mundial de 1/40.000, sin embargo, al ser una enfermedad huérfana de difícil diagnóstico y con subregistro, no se conoce con exactitud el número total de pacientes afectados; algunos estudios prospectivos indican prevalencias tan altas como 1:9000 (7,11). Asimismo, existen diferencias étnicas y regionales en la incidencia de la glucogenosis tipo II. Por ejemplo, en un estudio holandés, la incidencia estimada de la GSDII fue de 1/40.000 nacidos vivos (10,12), mientras que en un estudio de tamizaje neonatal austriaco la incidencia fue de 1/8.684 (13). En el estudio de tamizaje neonatal en Taiwán, China, la incidencia de la GSDII fue de 1/57.000 (14).

No hay datos sobre la incidencia o prevalencia de la GSDII en Colombia, los estudios realizados a escala local son de tipo descriptivo, tipo reporte o serie de casos, y no hay estudios poblacionales a gran escala (15,16,17). Además, existe un estudio de laboratorio extenso, donde se describe el papel del diagnóstico de muestras en sangre seca en papel filtro

(DBS) en 4.700 casos durante 7 años. En este trabajo realizado en el laboratorio del Centro de Investigaciones en Bioquímica (CIBI), del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad de Los Andes, Uribe *et al.* registraron los valores normales de referencia para 9 enzimas lisosomales y detectaron 242 pacientes con deficiencias enzimáticas en ese nivel, dentro de ellos 16 casos con EP en el 2014 (2,3,18).

La EP es considerada una patología de alto costo, tanto en su forma infantil como tardía, estos costos se derivan tanto de la necesidad de emplear medidas no farmacológicas, como fisioterapia, terapia ocupacional, dispositivos de deambulación y asistencia respiratoria, como también de los costos atribuibles directamente a la terapia de reemplazo enzimático (19). El costo anual del cuidado de un paciente con EP de inicio tardío en el Reino Unido, excluyendo el costo de la terapia de reemplazo enzimático, es de aproximadamente 8.989 dólares (12).

Fisiopatología

La EP es un trastorno hereditario autosómico recesivo causado por mutaciones del gen de la α -glucosidasa ácida (*GAA*), que codifica para la enzima lisosomal α -glucosidasa ácida (*GAA*), también llamada maltasa ácida. El gen de la α -glucosidasa ácida tiene aproximadamente 18,3 kb de largo y contiene 20 exones. La *GAA* cataliza la hidrólisis de los enlaces glucosídicos α 1-4 y α 1-6 de la molécula de glucógeno a un pH ácido (4,0-5,0), esta enzima se dirige principalmente al lisosoma a través de los receptores manosa-6-fosfato (19). La enzima se expresa en la mayoría de los tejidos, incluidos el músculo esquelético, el corazón, el hígado, la vejiga, las paredes de los vasos sanguíneos, el riñón, el bazo, las células endoteliales, las células de músculo liso del tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (SNC), con predominio en la médula espinal y el tallo cerebral (1,6,7).

La aparición de diferentes variantes patogénicas dentro del gen *GAA*, que son la causa de diferentes niveles de expresión de la enzima, y por ende de una actividad enzimática anormal, influyen en la gravedad de las manifestaciones clínicas, con un espectro fenotípico variado, y constituye un factor principal que contribuye a las diferencias observadas en la edad de presentación, la gravedad y la velocidad de progresión (20).

A la fecha se han detectado más de 300 variantes en el gen *GAA*, incluidas 116 mutaciones patogénicas consideradas muy graves, 91 potencialmente menos graves, 23 menos graves y 18 potencialmente leves (7).

Se han observado mutaciones sin sentido, reordenamientos génicos grandes y pequeños, así como defectos de empalme que comprometen las regiones codificadoras del gen y otras áreas críticas. Las mutaciones dan como resultado inestabilidad del ARNm o de la enzima (19). Los pacientes que heredan dos mutaciones graves y las combinaciones de mutaciones, presentan ausencia completa de la actividad enzimática de la *GAA*, lo que se observa con mayor frecuencia en las formas de inicio temprano (7,20,21). Aquellas combinaciones que permiten algo de actividad transcripcional propician una función enzimática parcial y se asocian a la forma de inicio tardío. Las mutaciones más severas dan como resultado una proteína no detectable en análisis de inmunotransferencia tipo Western; estos se denominan negativos para material inmunológico de reacción cruzada (CRIM negativo), mientras que en los que se detecta una actividad residual se denominan CRIM positivo (7,19,20,22).

Los lisosomas desempeñan un papel central en el procesamiento y la eliminación de sustratos celulares, por medio de múltiples rutas dentro del sistema endosómico-autofágico-lisosómico. El papel de la autofagia en la EP, especialmente en LOPD, es relevante y cada vez más evidente. La autofagia es un proceso degradativo lisosomal, cuya función principal es reciclar los componentes celulares y eliminar organelos y conjuntos de proteínas dañados. (19,20). La autofagia es vital en el desarrollo celular y en la inmunidad, y se induce en respuesta a diversas situaciones de estrés, como disminución en los nutrientes, temperaturas desfavorables y estrés oxidativo. La autofagia anormal en la EP daría lugar a la acumulación de gránulos y la degeneración de la fibra muscular de manera secundaria, y también de otros órganos (21,23,24).

Características clínicas

La EP, según su edad de inicio, se puede manifestar como una forma infantil (IOPD) que se caracteriza por cardiomiopatía hipertrófica, disfunción respiratoria y disfunción muscular severa. También se puede manifestar como una forma de aparición

tardía (LOPD), que es más benigna y heterogénea (11,22).

La IOPD aparece dentro del primer año y se caracteriza por la falta grave de la enzima. Afecta principalmente al músculo esquelético y al miocardio, y conlleva hipotonía sistémica y miocardiopatía. En la mayoría de los niños hay un inicio de la enfermedad entre el periodo neonatal y los 3 meses después del nacimiento, que se manifiesta como hipotonía distal, retraso en el desarrollo motor y dificultad para alimentarse, tragar y respirar.

El examen físico muestra hipotonía, cardiomegalia, hepatomegalia y macroglosia. A menudo se acompaña de pérdida de peso, neumonía repetitiva, disnea, reflujo gastroesofágico, retraso en el vaciamiento gástrico, entre otros, y también se pueden observar párpados caídos y estrabismo (17,25).

La radiografía de tórax y la ecografía cardíaca muestran hipertrofia cardíaca. Los niños con formas infantiles progresan rápidamente. En ausencia de tratamiento con terapia de remplazo enzimático el desenlace es mortal en el primer año, sin lograr ningún hito del desarrollo motor. Por otra parte, el tratamiento farmacológico ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes, al disminuir su mortalidad y la velocidad de progresión de la patología (1,7). En un pequeño número de niños, la enfermedad aparece más tarde y progresa más lentamente, con un menor grado de compromiso cardíaco.

En la LOPD las manifestaciones clínicas inician después del año. Desde el punto de vista muscular, los síntomas iniciales suelen incluir mialgias, intolerancia al ejercicio y fatiga, seguidos de debilidad muscular proximal de mayor severidad en cintura pélvica en relación con la escapular. Algunos pacientes pueden debutar con insuficiencia respiratoria súbita, con un compromiso selectivo del diafragma, de mayor severidad en relación con los músculos intercostales o los abdominales, lo que se manifiesta clínicamente como infecciones respiratorias a repetición, tos inefectiva, disnea, síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño con hipersomnia diurna y cefalea matutina (26,27). Estas alteraciones pueden ir acompañadas por elevación de la creatinquinasa sérica (CK). El dolor es otro síntoma temprano, muchas veces pasado por alto y subestimado (5). La debilidad tiene un predominio proximal, clínicamente manifestado como caídas frecuentes, inestabilidad para la marcha, debilidad del cuello, atrofia de musculatura paraespinal, disfagia, debilidad facial, ptosis y un

compromiso respiratorio restrictivo (1,11). En niños, afecta principalmente a los músculos del tronco, los músculos proximales de las extremidades y los músculos respiratorios, con ausencia de cardiomiopatía, un importante retraso del desarrollo motor grueso y falta de compromiso social o en el lenguaje.

La afectación de los músculos del tronco a menudo da lugar a lumbalgia, escoliosis o rigidez de la columna (27). Algunos niños también pueden experimentar debilidad muscular con signos menos frecuentes como ptosis, paresia facial, oftalmoplejía, debilidad escápulo-húmero-facial, compromiso aislado de músculos peroneos, escápula alada o atrofia de los músculos paraespinales; algunos niños pueden tener dificultad para deglutir o reflujo gastroesofágico.

En las fases avanzadas, los pacientes se quejan de dificultad para caminar, correr, hacer deporte o pararse del suelo o de la silla. Los síntomas progresan de manera lenta y afectan los músculos axiales, de la cintura y respiratorios. Los miembros inferiores y los músculos paraespinales son los afectados en un inicio, seguidos por los miembros superiores y respiratorios. Cuando los músculos fijadores de la escápula, el músculo subescapular y los flexores del cuello se ven alterados, se nota claramente en reposo una protuberancia de la escápula definida como "escápula en forma de ala" o escápula alada (scapula alata) (18, 22). La progresión de la debilidad puede conducir a la aparición de escoliosis y la posterior hiperlordosis lumbar por reducción de la fuerza en los músculos del tronco. Los pacientes con EP de inicio tardío también pueden tener debilidad facial y bulbar. La afectación de los músculos bulbares provoca disfagia y disartria. En las últimas etapas, los pacientes van a requerir dispositivos de ventilación asistida. La causa de muerte generalmente es por insuficiencia respiratoria (5,28,29).

Compromiso respiratorio

En la LOPD el compromiso de los músculos abdominales y del diafragma resulta en un deterioro progresivo de la función pulmonar. Los síntomas iniciales son alteración del sueño, somnolencia diurna y disminución de la capacidad respiratoria. El compromiso de estos músculos causa disminución en la tos y eliminación de secreciones (5,7,29). En autopsia se ha visto acumulación del glucógeno en la región ventral de la médula espinal cervical que da origen a las fibras motoras del nervio frénico, y también se ha

observado acúmulo de glucógeno en los músculos lisos de las vías respiratorias inferiores. La insuficiencia respiratoria sigue siendo una de las principales causas de muerte por esta enfermedad (15,29).

Afectación cerebrovascular

Se ha demostrado la acumulación de glucógeno lisosomal en el cerebro, las células de la asta anterior de la médula espinal y los nervios periféricos (30). En autopsias de pacientes con LOPD destacaron la presencia de glucógeno lisosomal dentro de las células del músculo liso de la túnica media de arterias y arteriolas cerebrales. Adicionalmente, hubo evidencias de múltiples dilataciones aneurismáticas. Los miocitos del músculo liso vascular, llenos de glucógeno, pueden generar dolicoectasia, reducir el flujo sanguíneo y causar estenosis (31, 32). Las anomalías cerebrovasculares en pacientes con EP aumentan el riesgo de ACV isquémicos o hemorrágicos. La incidencia de anomalías cerebrovasculares en pacientes con LOPD es mayor en comparación con la población general (31,32,32). Los informes de casos de afectación cerebrovascular juvenil son raros (34).

Neuropatía de fibra pequeña

La neuropatía de fibras pequeñas (SFN, por su sigla en inglés) afecta tanto a nervios mielinizados como amielínicos responsables del dolor y la temperatura. Se ha evidenciado la presencia de glucógeno lisosomal en axones de nervios intramusculares, células de Schwann y fibras amielínicas (5). La SFN en estos pacientes se caracteriza por parestesias dolorosas, principalmente distal en las extremidades inferiores. La presencia de SFN con dolor neuropático podría ser una pista importante para alertar una posible disfunción autonómica que ocasiona ortostatismo, alteraciones gastrointestinales, ojo seco y disfunción sexual (31).

Compromiso cognitivo y emocional

Se ha encontrado deterioro cognitivo con menos frecuencia en los pacientes con LOPD que en aquellos con IOPD. En pacientes con LOPD, aparte de una leve disfunción en la atención y en las funciones ejecutivas superiores, no hay alteraciones. La mayor parte del deterioro cognitivo se cree que es secundario a una patología cerebrovascular ocasionada por

la EP. No hay una relación causal entre depresión y ansiedad en pacientes con LOPD (5,30).

Audición

La hipoacusia neurosensorial está presente con frecuencia en la LOPD y se relaciona con la duración de la enfermedad, la cual suele ser leve. uno de los mecanismos que pueden contribuir a ella es el deterioro del músculo estapedio (29,30).

Compromiso cardiovascular

Tal como describió Pompe en 1932, en la IOPD el corazón está casi siempre afectado de forma grave, debido a una miocardiopatía hipertrófica severa. Por el contrario, en la LOPD solo una minoría de los pacientes tiene compromiso cardíaco. Sin embargo, los pacientes con LOPD pueden presentar hipertrofia cardíaca, alteraciones en el ritmo como arritmias sinusales, taquicardia supraventricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White o bloqueos auriculoventriculares que incluso requieran marcapasos (5,29,33).

En algunos pacientes con LOPD se ha observado un aumento de la rigidez aórtica y afectación del músculo liso, lo que se debe a la acumulación de glucógeno. Esta última deriva en rigidez aórtica y dilatación de la aorta torácica (29).

Afectación hematológica

Una característica única de la EP es que los linfocitos se tiñen con la técnica del ácido peryódico de Schiff (PAS), lo que indica almacenamiento de glucógeno. Esta prueba puede realizarse fácilmente, es muy económica, por lo que se ha propuesto como posible herramienta de detección de la enfermedad. Adicionalmente, el número de vacuolas llenas de glucógeno en los linfocitos disminuye con la TRE, lo que convierte al extendido de sangre en un posible método para monitorizar la eficiencia terapéutica (5).

Manifestaciones oftalmológicas

Dentro de las manifestaciones oftalmológicas en individuos con LOPD, se encuentran el estrabismo, la ptosis y la oftalmoplejía. La ptosis es la manifestación más reportada en los estudios (29).

Manifestaciones gastrointestinales y genitourinarias

Los pacientes con LOPD pueden presentar síntomas que incluyen dolor abdominal, diarrea crónica, estreñimiento, síndrome de intestino irritable, saciedad temprana, disfagia, baja ganancia de peso y disminución del reflejo nauseoso (5,29). También presentan síntomas como incontinencia fecal y urinaria, así como urgencia miccional, debido al compromiso del músculo liso. Estos síntomas tienden a pasarse por alto, sin embargo, tienen un impacto importante en la calidad de vida (35). La diarrea y el estreñimiento son relativamente raros en población pediátrica (25).

Conclusiones

La EP es una patología genética autosómica recesiva que se caracteriza por el almacenamiento de glucógeno lisosomal, debido a la ausencia o el déficit de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida. Esta enfermedad tiene múltiples manifestaciones clínicas, con diferentes formas de presentación y afectación multisistémica. El conocimiento de su fisiopatología y síntomas llevará a un diagnóstico oportuno y a tratamientos más adecuados en el futuro.

Contribuciones de los autores. Sonia Patricia Millán-Pérez: redacción del manuscrito original, revisión y edición, análisis formal y metodología; Sergio Esteban Chacón-Valencia: redacción del manuscrito original; Carlos Ernesto Bolaños-Almeida: redacción del manuscrito original, revisión y edición, análisis formal y metodología; Nathalia Andrea Pardo Cardozo: redacción del manuscrito original, revisión y edición y metodología; César Augusto Forero-Botero: revisión y edición.

Implicaciones éticas. Los autores declaran que el presente manuscrito no tiene implicaciones éticas en su metodología o en sus resultados que el lector deba considerar.

Financiación. Los autores no recibieron financiación para la realización y publicación del presente manuscrito.

Conflicto de interés. Los autores no tienen conflictos de interés relacionados con este manuscrito y su publicación.

Agradecimientos. A las familias y pacientes con enfermedad de Pompe.

Referencias

1. van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. *Lancet*. 2008;372(9646):1342-53. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61555-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61555-X)
2. Melvin JJ. Pompe's disease. *Arch Neurol*. 2000;57(1):134-5. <https://dx.doi.org/10.1001/archneur.57.1.134>
3. Pompe J.C. Hypertrophie idiopathique du coeur. *Ann d'anatomie Pathol*. 1933;10:23-35.
4. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: From basic science to therapy. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):928-42. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y>
5. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med*. 2002;2(2):145-66. <https://doi.org/10.2174/1566524024605789>
6. Ullah A, Zubaida B, Cheema HA, Naeem M. Identification of two novel variants in *GAA* underlying infantile-onset Pompe disease in two Pakistani families. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(4):553-6. <https://dx.doi.org/10.1515/jpem-2019->
7. Pompe JC. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1932; 76:304-12.
8. Savarese M, Di Fruscio G, Torella A, Fiorillo C, Magri F, Fanin M, et al. The genetic basis of undiagnosed muscular dystrophies and myopathies: Results from 504 patients. *Neurology*. 2016;87(1):71-6. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002800>
9. Hers HG. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogenstorage disease (Pompe's disease). *Biochem J*. 1963;86:11-6. <https://dx.doi.org/10.1042/bj0860011>
10. 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. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200367>

11. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med.* 2019;7(13):284. <https://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.07.24>
12. Schoser B, Hahn A, James E, Gupta D, Gitlin M, Prasad S. A systematic review of the health economics of Pompe disease. *Pharmacoeconom Open.* 2019;3(4):479–93. <https://dx.doi.org/10.1007/s41669-019-0142-3>
13. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet [Internet].* 2012;379(9813):335–41. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61266-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61266-x)
14. Yang C-F, Liu H-C, Hsu T-R, Tsai F-C, Chiang S-F, Chiang C-C, et al. A large-scale nationwide newborn screening program for Pompe disease in Taiwan: towards effective diagnosis and treatment. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(1):54–61. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36197>
15. Ortiz Giraldo B, Cornejo Ochoa JW, Arango D. Enfermedad de Pompe: descripción de las características clínicas y de laboratorio de una familia colombiana. *Acta Neurol Colomb [Internet].* 2011 [citado 2021 Sep 2];27(4):231–6. https://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-87482011000400006&script=sci_abstract&tlng=es
16. Castrillón DPC, Benítez CAV, Naranjo MM. Enfermedad de Pompe: ¿Enfermedad rara o subdiagnosticada? *Gp [Internet].* 2015 [citado 2021 Ago 3];17(1). <https://revistas.univalle.edu.co/index.php/gastrohnp/article/view/1385>
17. Barrera L, Algarín C, Rogríguez F, Bermúdez M, Sandoval H, Donados MI. Diagnóstico clínico-bioquímico de la enfermedad de Pompe. *Acta Méd Colomb [Internet].* 1993 [citado 2021 Sep 2];172–6. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-183298>
18. Neufeld EF. Unexpected observations—a tribute to Christian de Duve (1917–2013). *FASEB J.* 2013;27(12):4661–3. <https://dx.doi.org/10.1096/fj.13-1201ufm>
19. Reuser AJJ, van der Ploeg AT, Chien Y-H, Llerena J Jr, Abbott M-A, Clemens PR, et al. *GAA* variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Hum Mutat.* 2019;40(11):2146–64. <https://dx.doi.org/10.1002/humu.23878>
20. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C(1):59–68. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31318>
21. Platt FM, Boland B, van der Spoel AC. The cell biology of disease: lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol.* 2012;199(5):723–34. <https://dx.doi.org/10.1083/jcb.201208152>
22. Boentert M, Prigent H, Várdi K, Jones HN, Mellies U, Simonds AK, et al. Practical recommendations for diagnosis and management of respiratory muscle weakness in late-onset Pompe disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1735. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms17101735>
23. Dubrovsky A, Fulgenzi E, De Vito EL, Barroso F, Berardo A, Bettini M, et al. Consenso argentino sobre enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Medicina (BAires) [Internet].* 2018 [citado 2021 Sep 2];1–23. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-955004>
24. Musumeci O, Toscano A. Diagnostic tools in late onset Pompe disease (LOPD). *Ann Transl Med.* 2019;7(13):286. <https://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.06.60>
25. Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira ASB, Dourado Junior MET, Marrone CD, Siqueira HH, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(2):166–76. <https://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20150194>
26. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, Sirrs S, Sarnat HB, Myers K, et al. Pompe disease: Diagnosis and management. Evidence-based guidelines from a Canadian expert panel. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(4):472–85. <https://dx.doi.org/10.1017/cjn.2016.37>
27. Dubrovsky A, Fulgenzi E, Amartino H, Carlés D, Corderi J, de Vito E, et al. Consenso argentino para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Neurol Argent [Internet].* 2014 [citado 2021 Ago 10];6(2):96–113. <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-consenso-argentino-el-diagnostico-seguimiento-S1853002814000081>
28. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab [Internet].* 2017;120(3):163–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.004>
29. Musumeci O, Marino S, Granata F, Morabito R, Bonanno L, Brizzi T, et al. Central nervous system involvement in late-onset Pompe disease: clues from neuroimaging and neuropsychological analysis. *Eur J Neurol.* 2019;26(3):442–e35. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.13835>
30. Malhotra K, Carrington DC, Liebeskind DS. Restrictive arteriopathy in late-onset Pompe disease: Case report and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(8):e172–5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.032>

31. 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://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.05.007>
32. Kretzschmar HA, Wagner H, Hübner G, Danek A, Witt TN, Mehraein P. Aneurysms and vacuolar degeneration of cerebral arteries in late-onset acid maltase deficiency. *J Neurol Sci.* 1990;98(2–3):169–83. [https://dx.doi.org/10.1016/0022-510x\(90\)90258-o](https://dx.doi.org/10.1016/0022-510x(90)90258-o)
33. Karabul N, Skudlarek A, Berndt J, Kornblum C, Kley RA, Wenninger S, et al. Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with pompe disease: a cross-sectional survey. *JIMD Rep.* 2014;17:53–61. https://dx.doi.org/10.1007/8904_2014_334
34. Taisne N, Desnuelle C, Juntas Morales R, Ferrer Monasterio X, Sacconi S, Duval F, et al. Bent spine syndrome as the initial symptom of late-onset Pompe disease: BSS as Initial Symptom of LOPD. *Muscle Nerve.* 2017;56(1):167–70. <https://dx.doi.org/10.1002/mus.25478>
35. Pardo J, García-Sobrinho T, López-Ferreiro A. Gastrointestinal symptoms in late-onset Pompe disease: Early response to enzyme replacement therapy. *J Neurol Sci.* 2015;353(1–2):181–2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.04.012>