

# Revista de Neurología

---

Reimpresión de  
Rev Neurol 2012  
54 (8): 497-507

ISSN 0210-0010  
www.neurologia.com

Incluida en:  
MEDLINE / Medlars / Index Medicus  
SciSearch / Science Citation Index Expanded  
Embase / Excerpta Medica  
Research Alert  
Neuroscience Citation Index  
IME / Índice Médico Español  
IBECS / Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud

## Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

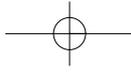
Miguel A. Barba-Romero, Emilia Barrot,  
Juan Bautista-Lorite, Eduardo Gutiérrez-Rivas,  
Isabel Illa, Luis M. Jiménez, Myriam Ley-Martos,  
Adolfo López de Munain, Julio Pardo,  
Samuel I. Pascual-Pascual, Jordi Pérez-López,  
Jesús Solera, Juan J. Vílchez-Padilla

Con el aval científico de:



 VIGUERA

 Sociedad Española  
de **Neumología**  
y **Cirugía Torácica**  
SEPAR



## Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

Miguel A. Barba-Romero, Emilia Barrot, Juan Bautista-Lorite, Eduardo Gutiérrez-Rivas, Isabel Illa, Luis M. Jiménez, Myriam Ley-Martos, Adolfo López de Munain, Julio Pardo, Samuel I. Pascual-Pascual, Jordi Pérez-López, Jesús Solera, Juan J. Vílchez-Padilla

**Resumen.** Hasta 2006, la enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II era una enfermedad incurable y con tratamiento meramente paliativo. El desarrollo de la terapia de sustitución con la enzima  $\alpha$ -glucosidasa recombinante humana ha constituido el primer tratamiento específico para esta enfermedad. El objetivo de esta guía es servir de referencia en el manejo de la variedad de inicio tardío de la enfermedad de Pompe, es decir, la que aparece después del primer año de vida. En la guía, un grupo de expertos españoles hace recomendaciones específicas en cuanto a diagnóstico, seguimiento y tratamiento de esta enfermedad. En cuanto al diagnóstico, el método de la muestra en sangre seca es imprescindible como primer paso para el diagnóstico de la enfermedad de Pompe, y el diagnóstico de confirmación de la enfermedad de Pompe debe realizarse mediante un estudio de la actividad enzimática en muestra líquida en linfocitos aislados o mediante el análisis mutacional del gen de la alfa-glucosidasa. En cuanto al tratamiento de la enfermedad con terapia de sustitución enzimática, los expertos afirman que es eficaz en la mejora o estabilización de la función motora y pulmonar, y debe iniciarse cuando aparezcan los síntomas atribuibles a la enfermedad de Pompe.

**Palabras clave.** Alfa-glucosidasa. Análisis mutacional. Enfermedad de Pompe. Inicio tardío. Muestra en sangre seca (DBS). Terapia de sustitución enzimática.

### Introducción

La glucogenosis tipo II, o enfermedad de Pompe (OMIM 232300), también denominada déficit de maltasa ácida, es una afección rara del almacenamiento lisosomal que se caracteriza por el acúmulo de glucógeno, principalmente en el tejido muscular. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva en la que existe un déficit de la actividad de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa ácida de los lisosomas. El gen de la  $\alpha$ -glucosidasa se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 (17q25.2-q25.3) [1], y se han identificado más de 350 mutaciones que están registradas en el Pompe Center del Erasmus MC de Rotterdam [2]. La mutación más frecuente en pacientes caucásicos es IVS 1 (-13 T>G), que está en uno de los alelos en más del 50% de estos afectados.

Antes del año 2006, era una enfermedad incurable y con tratamiento meramente paliativo, pero el desarrollo de la terapia de sustitución con la enzima  $\alpha$ -glucosidasa recombinante humana ha constituido el primer tratamiento específico de la enfermedad de Pompe [3].

La acumulación constante de glucógeno en los tejidos puede dar lugar a una debilidad creciente, a fallo orgánico y, finalmente, a la muerte. La gravedad varía en función de la edad de inicio, y del ritmo de progresión de la afectación orgánica y de la

afectación muscular [4]. De hecho, la variabilidad es tan grande que, aunque la mayoría de los individuos afectados tiene dificultades al menos para ponerse en pie o para subir escaleras, hay individuos prácticamente asintomáticos [5].

Los dos subtipos más frecuentes de la enfermedad de Pompe son la forma infantil y la de inicio tardío. La variedad infantil es la forma más grave y se caracteriza por cardiomegalia, debilidad muscular generalizada, hipotonía, hepatomegalia y fallecimiento por fallo respiratorio antes del año de vida. Aunque la presentación clínica clásica de la enfermedad de Pompe infantil es bastante homogénea y se corresponde con la que describió Pompe en 1932 [6], también existe una forma no clásica menos grave descrita por Hers [7]. La forma de inicio tardío, también conocida como forma juvenil o del adulto, aparece después del primer año de edad y se caracteriza por la afectación de la musculatura esquelética, que ocasiona debilidad muscular progresiva e insuficiencia respiratoria. En la forma de inicio tardío, las complicaciones respiratorias suelen tener graves repercusiones clínicas. Los distintos subtipos se correlacionan, generalmente, con la actividad de la  $\alpha$ -glucosidasa ácida, que suele ser inferior al 1% de la actividad normal en los niños afectados menores de 1 año, hasta el 10% en la forma juvenil y menos del 40% en adultos.

Servicio de Medicina Interna; Hospital General Universitario de Albacete; Albacete (M.A. Barba-Romero). Servicio de Neumología; Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias; Hospital Virgen del Rocío; Sevilla (E. Barrot). Servicio de Neurología; Clínica Sagrado Corazón; Sevilla (J. Bautista-Lorite). Servicio de Neurología; Unidad Neuromuscular; Hospital 12 de Octubre; Madrid (E. Gutiérrez-Rivas). Unidad de Patología Neuromuscular; Servicio de Neurología; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona (I. Illa). Sección de Bioquímica Clínica; Hospital Universitario Virgen del Rocío; Sevilla (L.M. Jiménez). UGC Pediatría; Sección de Neurología; Hospital Puerta del Mar; Cádiz (M. Ley-Martos). Servicio de Neurología; Hospital Universitario de Donostia; San Sebastián (A. López de Munain). Servicio de Neurología; Hospital Clínico Universitario; Santiago de Compostela, A Coruña (J. Pardo). Servicio de Neuropediatría; Hospital Universitario La Paz; Madrid (S.I. Pascual-Pascual). Unidad de Enfermedades Minoritarias; Servicio de Medicina Interna; Hospital General Universitari Vall d'Hebron; Barcelona (J. Pérez-López). Unidad de Oncogenética Molecular; Instituto de Genética Médica y Molecular; Hospital Universitario La Paz; Madrid (J. Solera). Servicio de Neurología; Hospital Universitari i Politècnic La Fe; Valencia, España (J.J. Vílchez-Padilla).

**Correspondencia:**  
Dr. Eduardo Gutiérrez Rivas.  
Vicente Aleixandre, 4.  
E-28221 Majadahonda (Madrid).

**Fax:**  
+34 916 596 862.

**E-mail:**  
dreg@hotmail.com

Con el aval científico de:  
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Neurología (SEN) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

**Declaración de intereses:**  
Los autores agradecen a Genzyme S.L.U. el apoyo dado al comité para el desarrollo de este

**Tabla I.** Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Enfermedades con las que se puede confundir	Hallazgos en común
Distrofias musculares tipo Duchenne, Becker y de cinturas	Debilidad muscular progresiva en hombros, pelvis y miembros inferiores, elevación de la CK
Síndromes escapulo-humerales	Debilidad de cintura escapular, escápulas aladas
Distrofia miotónica 2	Debilidad muscular proximal, fatiga, calambres, electromiograma irritativo, elevación de la CK
Síndrome del raquis rígido	Limitación de movilidad de la columna vertebral, lumbalgia, debilidad muscular axial
Miastenia grave	Fatiga y debilidad muscular generalizada, dificultad respiratoria
Atrofia muscular espinal	Debilidad y atrofia muscular, elevación de la CK
Polimiositis	Debilidad muscular proximal subaguda, elevación de la CK
Glucogenosis tipos IIIa, IV, V y VII	Hipotonía y hepatomegalia en la infancia, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, elevación de la CK
Enfermedad de Danon	Miocardopatía hipertrófica, miopatía vacuolar con almacenamiento de glucógeno, elevación de la CK
Miopatías mitocondriales	Debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, miocardopatía y elevación de la CK
HiperCKemia asintomática	Elevación de la CK

CK: creatinina.

manuscrito, y a Content Ed Net, la colaboración en su redacción. Genzyme S.L.U. revisó el manuscrito para asegurar la exactitud de todas las declaraciones con respecto a los ensayos clínicos patrocinados por la compañía, pero no interfirió en la revisión de la bibliografía, la formulación de recomendaciones, ni la elaboración y revisión del manuscrito.

Aceptado tras revisión externa:  
15.02.12.

Cómo citar este artículo:  
Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. Rev Neurol 2012; 54: 497-507.

© 2012 Revista de Neurología

English version available  
at [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

La enfermedad de Pompe de inicio temprano tiene una prevalencia de entre 1:33.333 a 1:138.000 en las poblaciones taiwanesa y neerlandesa, respectivamente. La prevalencia estimada de la enfermedad de Pompe de inicio tardío es de 1:57.000. Recientemente, se han iniciado programas de cribado de la enfermedad de Pompe en recién nacidos en Taiwán, Austria y algunas regiones de Estados Unidos [8].

## Metodología

El objetivo de esta guía es servir de referencia en el manejo de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. En ella se hacen recomendaciones específicas en cuanto a diagnóstico, seguimiento y tratamiento de esta enfermedad.

El grupo que desarrolla la guía incluye especialistas de todos los grupos profesionales implicados en la atención de los pacientes con enfermedad de Pompe: neurología, neumología, neuropediatría, me-

dicina interna, bioquímica y genética. Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias, y los usuarios de la guía están claramente definidos.

Para realizar esta guía se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Tripdatabase, Biblioteca Cochrane, Cochrane Plus, EMBASE, PubMed-Medline y ECA LOST siguiendo el método PICO (pacientes-intervención-comparación-resultados) que recomienda el grupo de trabajo de guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud [9]. Se utilizaron los términos de búsqueda 'Pompe disease' y 'late-onset' acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency, maltase deficiency, glycogen storage disease type II y glycogenosis type II, sin especificar fecha. También se utilizaron las listas de bibliografía que aparecían en los artículos encontrados. Se seleccionaron como fuentes de evidencia los artículos más recientes y de mayor calidad en cuanto a su nivel científico. Para medir los niveles de evidencia y establecer los grados de recomendación de esta guía clínica, se han utilizado los criterios de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [10].

Partiendo de los artículos revisados, los autores elaboraron un documento inicial que fue revisado en repetidas ocasiones por todos ellos y cuyas conclusiones se consensuaron en una reunión de trabajo celebrada el 4 de octubre de 2011 en Madrid. Posteriormente, se mantuvieron dos teleconferencias para dar forma definitiva a la guía.

Durante la elaboración de la guía se han discutido las dificultades que supondría la aplicación de las recomendaciones acordadas y también se han considerado los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones.

Los autores representan al comité de expertos nacional sobre la enfermedad de Pompe, que es un panel de médicos con una amplia experiencia clínica de la enfermedad. Los autores son responsables de la interpretación presentada en esta revisión. Todos los autores han aprobado la versión final del manuscrito y se responsabilizan totalmente de su contenido.

## Diagnóstico

En la enfermedad de Pompe sintomática es vital un diagnóstico precoz. Se trata de una de las pocas miopatías en que puede modificarse su evolución natural y, por ello, un diagnóstico tardío podría perjudicar a los pacientes. Resulta extremadamente importante que los médicos, en general, y los médicos de atención primaria, en particular, sospechen

la posibilidad de esta enfermedad en casos con fatiga muscular, torpeza motora, dificultad respiratoria o elevación de las enzimas musculares.

La forma de inicio tardío es clínicamente muy heterogénea, lo que dificulta el diagnóstico, ya que se puede asemejar a otros trastornos neuromusculares (Tabla I) [5].

### Síntomas y signos de presentación de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

La presentación clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío es muy variable respecto a edad de aparición, afectación orgánica, grado de miopatía y ritmo de progresión (Tabla II). La enfermedad es generalmente progresiva y su evolución no siempre se correlaciona con la edad de aparición [11].

La enfermedad de Pompe de inicio tardío puede aparecer a cualquier edad después del primer año de vida y suele incluir una miopatía progresiva [12]. La debilidad va precedida de mialgias y calambres musculares. En niños, hay retraso en el desarrollo motor [13]. En adultos, existe debilidad muscular proximal, que es mayor en los músculos de la cintura pélvica, con dificultad para subir escaleras, correr o levantarse de la silla.

El fallo respiratorio es la principal causa de morbilidad y mortalidad [14], por lo que debe prestarse atención a la evolución de síntomas de dificultad respiratoria, sobre todo en posición de decúbito, por afectación preferentemente diafragmática, y a las infecciones, que requerirán una intervención terapéutica precoz y agresiva. La progresión de los síntomas musculares y respiratorios ocasiona que algunos pacientes necesiten silla de ruedas y ventilación asistida. En el estudio de van der Beek et al [15], en el que se hizo seguimiento de 16 pacientes durante una media de 16 años, los pacientes presentaron un deterioro anual de la función respiratoria del 1,6%, el 50% acabó necesitando silla de ruedas y el 19% ventilación asistida. En los pacientes con la enfermedad de Pompe de inicio tardío, la insuficiencia respiratoria leve puede pasar inadvertida [16,17].

Otras complicaciones graves son las derivadas de la presencia de aneurismas intracraneales, que pueden estar infradiagnosticadas y ser causa de muerte en esta entidad [18].

Como los síntomas iniciales de la enfermedad de Pompe de inicio tardío no son específicos, suele tardarse varios años en llegar al diagnóstico correcto. Así, en Hagemans et al, el retraso diagnóstico osciló entre 5 y 30 años en un tercio de los casos [12].

La debilidad afecta más a la cintura pelviana que a la escapulohumeral, y la afectación es más proxi-

**Tabla II.** Signos y síntomas en la evaluación inicial de la enfermedad de Pompe de inicio tardío.

<b>Sistema musculoesquelético</b>	
Debilidad progresiva de cinturas (más en la pelviana que en la escapulohumeral)	
Amiotrofias	
Hiporreflexia	
Alteración de la marcha	
Intolerancia al ejercicio (cansancio y fatiga precoces)	
Mialgias y calambres	
Contracturas y deformidades como lordosis y escoliosis (niños)	
Retraso en el desarrollo motor (niños)	
<b>Sistema respiratorio</b>	
Disnea de esfuerzo	
Ortopnea	
Alteraciones respiratorias durante el sueño, síndrome de apnea/hipopnea del sueño, con somnolencia diurna y cefaleas matutinas	
Tos débil	
Infecciones respiratorias frecuentes	
<b>Otros</b>	
Hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma cerebral (especialmente en la arteria basilar)	
Disfagia	
Dificultad para masticar	
Pérdida de peso	

mal que distal [12]. Suele haber una atrofia muscular proporcional al grado de paresia, pero hay pacientes que no presentan debilidad detectable. De hecho, casi la mitad de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío presenta dolor en una o más áreas del cuerpo, y el cansancio se detecta en el 76% [5].

Otros hallazgos que se pueden encontrar en la primera evaluación son las dificultades para masticar o el cansancio de la mandíbula, un reflejo nauseoso débil y dificultades para tragar [4].

### Pruebas complementarias y estudios clínicos para llegar al diagnóstico

En los pacientes en los que se sospeche la enfermedad de Pompe se deberían realizar diversas pruebas

**Tabla III.** Protocolo diagnóstico ante la sospecha de una enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Evaluación clínica, incluyendo valoración manual o cuantitativa de la fuerza muscular (escala MRC) y pruebas funcionales básicas (p. ej., maniobra de Gowers)

Bioquímica sanguínea (CK, ALT, AST, LDH)

Espirometría y variación en la capacidad vital forzada en sedestación y en decúbito supino (en niños que no puedan colaborar habrá que registrar las infecciones respiratorias)

Estudio de gota de sangre seca (muestra en sangre seca)

Análisis enzimático de  $\alpha$ -glucosidasa en linfocitos y en otras muestras tisulares (diagnóstico de confirmación enzimático)

Estudio genético

Otras pruebas que ayudan al diagnóstico:

Análisis de orina (tetrasacárido de glucosa)

Biopsia muscular

Electromiograma

Pruebas de imagen musculares (resonancia magnética)

Polisomnografía y oximetría nocturna

Electrocardiograma, ecocardiograma y radiografía de tórax

Diagnóstico de confirmación:

Estudios genéticos: análisis de las mutaciones del gen de la  $\alpha$ -glucosidasa ácida

Estudios enzimáticos: actividad de la  $\alpha$ -glucosidasa ácida en linfocitos

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatinincinasa; LDH: lactato deshidrogenasa; MRC: *Medical Research Council*.

complementarias que pueden conducir al diagnóstico (Tabla III).

La evaluación clínica debe incluir necesariamente la evaluación manual (escala *Medical Research Council*) o la cuantificación de la fuerza muscular y la ejecución de pruebas funcionales básicas, como la maniobra de Gowers y la evaluación de la marcha. La aplicación de escalas cuantitativas o pruebas cronometradas estandarizadas es siempre deseable, aunque su uso puede restringirse en función de la disponibilidad de cada centro, dado que consumen tiempo y recursos; es, sin embargo, fundamental en la evaluación de la enfermedad de Pompe de inicio tardío.

La elevación de la creatinincinasa, las transaminasas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa) y la lactato deshidrogenasa es un indicador sensible, pero no específico, de la enfermedad de Pompe de inicio tardío, ya que se puede obser-

var en el 95% de los afectados [19]. La elevación de las transaminasas en estadios presintomáticos induce erróneamente al diagnóstico de hepatopatía, especialmente si no se determina la creatinincinasa.

La elevación del tetrasacárido de glucosa en orina, aunque puede aparecer en otras enfermedades del almacenamiento del glucógeno, apoya el diagnóstico de la enfermedad de Pompe si la clínica es compatible [20].

La espirometría es muy útil para detectar signos de afectación ventilatoria que son frecuentes en la enfermedad de Pompe de inicio tardío, y que incluso pueden presentarse en estadio presintomático. Debe medirse la capacidad vital forzada en sedestación y en decúbito supino. Una disminución mayor del 10% en la capacidad vital forzada desde la posición de sentado a la de decúbito sugiere debilidad del diafragma [17].

Los exámenes electrofisiológicos en los pacientes con enfermedad de Pompe suelen mostrar estudios de conducción nerviosa normales, pero el electromiograma puede presentar un patrón mio-pático en la musculatura proximal y signos de irritabilidad de membrana en forma de descargas mio-tónicas, preferentemente en la musculatura paravertebral [21].

También pueden ser útiles las pruebas de imagen muscular, sobre todo la resonancia magnética. En general, en las miopatías se ha demostrado que existe correlación entre la debilidad muscular y los hallazgos anormales de esta prueba. En los pacientes afectados por la enfermedad de Pompe, no se observa una distribución específica de la atrofia muscular y la infiltración grasa [22], pero, empleando un protocolo de resonancia magnética de cuerpo entero, se puede obtener un patrón sugerente de esta enfermedad [23]. También existe la posibilidad de emplear métodos cuantitativos que pueden resultar útiles para seguir el curso de la enfermedad y evaluar los resultados del tratamiento [24].

En la biopsia muscular de estos pacientes se observa una miopatía vacuolar con depósito de glucógeno, aunque puede ser normal o inespecífica en el 30% de los casos [25].

El análisis de la actividad  $\alpha$ -glucosidasa es imprescindible en el diagnóstico de la enfermedad de Pompe de inicio tardío mediante el método de la muestra en sangre seca. Este hallazgo debe confirmarse con un estudio enzimático en muestra líquida en linfocitos aislados [3].

El análisis mutacional del gen de la  $\alpha$ -glucosidasa se puede realizar como método confirmatorio, dada su alta especificidad y sensibilidad; se han descrito en la actualidad más de 350 mutaciones.

### Diagnóstico de confirmación

Ante los hallazgos que se recogen en la tabla IV, la enfermedad de Pompe de inicio tardío es altamente probable y sólo restaría realizar un diagnóstico de confirmación (Figura).

El diagnóstico de confirmación de la enfermedad de Pompe de inicio tardío tiene dos caminos: la confirmación de una reducción de la actividad de la enzima  $\alpha$ -glucosidasa en una segunda muestra o un estudio genético compatible (Tabla III).

En niños y adultos con la enfermedad de Pompe de inicio tardío, el análisis genético con estudio molecular completo del gen de la  $\alpha$ -glucosidasa es muy recomendable, puesto que sirve para confirmar el diagnóstico, sobre todo cuando los valores de la actividad enzimática no son totalmente concluyentes por encontrarse en los límites de la normalidad. En genetests.org se puede encontrar información acerca de todos los laboratorios que ofrecen una secuenciación completa del gen de la  $\alpha$ -glucosidasa [26]. En algunos casos, esto tiene un valor predictivo acerca de la evolución del paciente [27].

### Abordaje

Para ofrecer una atención y un tratamiento adecuados a los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, es preciso un abordaje no sólo multidisciplinar, sino también transdisciplinar, en el que todos los especialistas implicados trabajen de forma conjunta y coordinada. Dentro del equipo de profesionales debe haber un médico con experiencia en la enfermedad de Pompe que coordine a todos los demás. Los especialistas involucrados deben abarcar los aspectos neurológicos, neumológicos, generales (internistas, pediátricos, metabólicos), rehabilitadores y genéticos de la enfermedad.

### Recomendaciones médicas generales

El estado de salud de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío se vuelve progresivamente más frágil, por lo que hay que ofrecer cuidados especiales y prestar atención a situaciones que en otros casos serían triviales:

- Las medidas de higiene deben ser estrictas.
- Se debe evaluar la situación nutricional y promover una dieta en la que el 25-30% de las calorías sea de origen proteico.
- El tratamiento de las infecciones, sobre todo de las respiratorias, debe ser agresivo, lo que incluye la utilización de antivirales en caso de gripe.

**Tabla IV.** Hallazgos que sugieren la presencia de una enfermedad de Pompe (modificado de [8]).

Prueba	Hallazgos
Evaluación manual de la fuerza muscular (MRC) y pruebas funcionales	Debilidad muscular de predominio proximal Signo de Gowers, dificultad para subir peldaño
Creatinincinasa	Normal o elevada hasta 15 veces por encima del límite normal
Espirometría	Disminución $\geq$ 10% en la capacidad vital forzada cuando se pasa de la sedestación a la posición de decúbito supino
Pruebas electrofisiológicas	Estudio de conducción nerviosa: normal Electromiograma: signos de irritabilidad de la membrana muscular (a veces sólo en los músculos paravertebrales). Los potenciales de unidad motora son breves, polifásicos y de baja amplitud
Polisomnografía	Índices de desaturación (patrón de apnea-hipoapnea, etc.)
Actividad de la $\alpha$ -glucosidasa en DBS o en linfocitos de sangre periférica	Disminución variable de la actividad de la $\alpha$ -glucosidasa, que puede ir desde < 10% al 40% de la actividad normal

DBS: muestra de sangre seca; MRC: *Medical Research Council*.

- Deben administrarse las vacunas habituales siguiendo las recomendaciones de las guías locales para las poblaciones de riesgo.
- Se debe tener cuidado con los medicamentos con efecto miorrelajante y depresor del sistema nervioso central.
- En lo que respecta a la anestesia general, no existe una contraindicación absoluta. Es recomendable un control de la función respiratoria.
- Hay que educar a la familia acerca de la enfermedad y de las recomendaciones para mejorar la evolución.
- Se debe promover la interacción social a intervalos regulares.

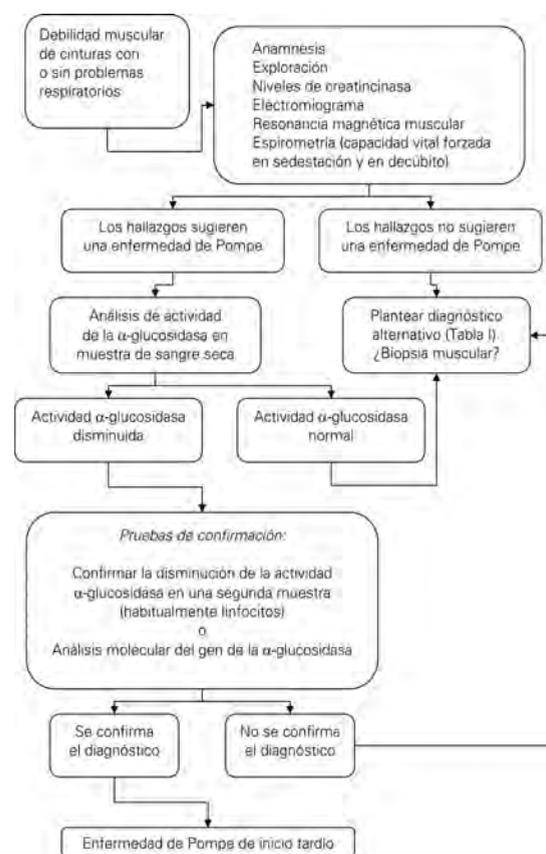
### Afectación pulmonar

Según progresa la enfermedad, los músculos respiratorios se debilitan hasta que se alteran los valores de función respiratoria, la tos se vuelve débil, aparecen alteraciones gasométricas y trastornos respiratorios durante el sueño [28].

Cuando exista afectación pulmonar:

- Periódicamente, se debe evaluar la función respiratoria, buscando posibles síntomas de debilidad de músculos respiratorios o trastornos durante el sueño.
- Se realizará espirometría y determinación de sa-

**Figura.** Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Pompe de inicio tardío.



turación de oxígeno por pulsioximetría en cada revisión.

- Es necesaria una gasometría anual o cuando se altere la situación respiratoria.
- Se debe hacer una radiografía de tórax inicial y cuando se altere la situación respiratoria.
- Se iniciarán precozmente ejercicios de fisioterapia respiratoria y estímulo de la tos con medios manuales o mecánicos.
- Se debe evaluar la función respiratoria durante el sueño en caso de hipoxemia o somnolencia diurna, cefalea matutina o apneas observadas durante el sueño.
- Se deberá prescribir oxigenoterapia o ventilación con presión positiva, dependiendo de las alteraciones detectadas: hipoxemia, apnea obstructiva del sueño o hipoventilación.
- Debe evitarse la administración de sedantes y tratar precozmente las infecciones respiratorias.

### Afectación del aparato digestivo y problemas nutricionales

En los pacientes con la enfermedad de Pompe de inicio tardío, la primera queja puede ser la fatiga de los músculos de la mandíbula y las dificultades para masticar y tragar. Esto da lugar, en ocasiones, a una ingesta inadecuada de calorías, vitaminas y minerales, que puede conducir a un déficit proteico que agravaría aún más la afectación muscular.

El estado nutricional es muy importante para mantener la función lisosomal óptima.

Cuando exista afectación digestiva y problemas nutricionales:

- Realizar una videorradiología orofaríngea de la deglución.
- En pacientes jóvenes, monitorizar los parámetros de crecimiento.
- Recomendar una dieta con un contenido en proteínas del 25-30% del total de calorías.
- Reducir la ingesta de hidratos de carbono.
- Añadir suplementos de vitaminas y minerales.
- Utilizar espesantes para mejorar la deglución de líquidos.
- Promover la realización de ejercicios adecuados para la deglución guiados por un terapeuta especializado en enfermedades neuromusculares.

### Afectación musculoesquelética

Cuando exista afectación musculoesquelética y funcional:

- Evaluar periódicamente los déficits musculoesqueléticos, las pérdidas funcionales y el grado de discapacidad.
- Realizar radiografías para vigilar la aparición o agravamiento de escoliosis y la integridad de los huesos largos (en niños).
- Potenciar la función muscular con fisioterapia.
- Evitar/minimizar el deterioro musculoesquelético (retracciones/deformidades) con ayudas y correcciones para mantener una posición adecuada. Si es necesario, utilizar medidas ortésicas o quirúrgicas.
- Comprobar la presencia de osteopenia/osteoporosis. Realizar una densitometría en la valoración inicial y repetirla al menos cada dos años. Estudiar los parámetros del metabolismo óseo y mineral (calcio, fósforo, hormona paratiroidea).

### Consejo genético

Dada la disponibilidad para la realización de los estudios moleculares y pruebas genéticas, existe la po-

sibilidad de conocer las mutaciones de las que el paciente y su familia son portadores. Es recomendable realizarlo a los familiares en riesgo una vez caracterizado genéticamente el caso índice. Debe proporcionarse consejo genético a quien lo solicite.

Recomendaciones para cuando se solicite el consejo genético:

- Realizar un estudio molecular que permita determinar el patrón de mutaciones del que es portador el caso índice.
- Determinar el riesgo de que otros miembros de la familia sean portadores de las mutaciones identificadas.
- Obtener un consentimiento informado de cada uno de los peticionarios del consejo genético, para lo que debe ponerse en contacto con el laboratorio genético.
- Cuando se haya podido determinar la situación de portador de una mutación en uno de los miembros de la familia, se recomienda realizar un estudio molecular de la pareja, asumiendo que ésta pertenece a la población general, donde la probabilidad de ser portador heterocigoto de una mutación en el gen de la enfermedad de Pompe es de, aproximadamente, 1 de cada 100.

Una vez realizado el estudio molecular, hay que determinar, en función de los resultados obtenidos, la probabilidad residual de segregación de las mutaciones en la descendencia, lo que podría, en algunos casos, indicar la realización de un estudio prenatal.

## Tratamiento

### Terapia de sustitución enzimática (TSE)

La TSE se realiza con perfusiones de alglucosidasa  $\alpha$  ( $\alpha$ -glucosidasa ácida humana obtenida mediante ADN recombinante a partir de células CHO). Este tratamiento se utilizó por primera vez en el año 2000, consiguiendo mejoría clínica en todos los pacientes tratados [29]. En 2006, la Agencia Europea de Medicamentos y en 2010 la Food and Drug Administration han aprobado este tratamiento para la enfermedad de Pompe de inicio tardío.

### Eficacia

La enfermedad de Pompe es progresiva, con una mortalidad superior a la población general, influida, sobre todo, por la debilidad muscular y la insuficiencia respiratoria. Por ejemplo, en el estudio de Wokke et al [30], en el que se siguió a más de 50 pacientes

con enfermedad de Pompe de inicio tardío, se observó un deterioro en la fuerza de los miembros y en la función pulmonar en sólo 12 meses. Por otro lado, un estudio de Güng et al [31] de una extensa población de enfermos con forma tardía de enfermedad de Pompe no tratados demostró una supervivencia inferior a la población general.

El tratamiento con TSE puede detener o reducir el avance de la enfermedad. De hecho, en los niños con el fenotipo clásico de la glucogenosis de tipo II, que evoluciona de manera rápida, son muchos los estudios publicados que confirman la eficacia de la TSE con alglucosidasa  $\alpha$ , sobre todo en la miocardiopatía hipertrófica [32-35]. La experiencia en adultos es más limitada, dada la gran variabilidad clínica, pero existen pruebas suficientes para avalar que el tratamiento enzimático sustitutivo es eficaz. En los estudios publicados, los efectos de la TSE sobre la musculatura esquelética son variables, dependiendo del grado de afectación muscular y de la edad del paciente [36]. En dos ensayos clínicos publicados por van Capelle et al [37] y van der Ploeg et al [38], en los que se administró TSE a 95 pacientes con enfermedad de Pompe de edades comprendidas entre 5 y 70 años con un seguimiento de tres años, se observó beneficio de las funciones motora y respiratoria y de la fuerza muscular en la mayoría de los casos. Adicionalmente, en otros dos estudios de tipo observacional, publicados por Strothotte et al [39] y Bembi et al [40], se administró TSE durante un año a 68 pacientes con enfermedad de Pompe de edades comprendidas entre 7 y 69 años, observándose beneficios que corroboraban los resultados de los ensayos clínicos. También se ha observado mejoría o estabilización de la enfermedad en pacientes con estadios avanzados y gravemente discapacitados por la enfermedad, como refleja el estudio de Orlikowski et al [41]. Los resultados de estos estudios sugerirían un mayor beneficio cuando la TSE se instaura en fase precoz y en pacientes cuya situación clínica basal está mejor conservada [42,43].

### Evaluación previa al tratamiento y seguimiento

Antes de iniciar el tratamiento con TSE, es necesario realizar una evaluación clínica y de laboratorio completa, similar al protocolo diagnóstico descrito previamente. Durante el seguimiento, será preciso repetir algunas de las evaluaciones mencionadas para monitorizar la eficacia de la TSE (Tabla V).

### Posología e inicio del tratamiento

La decisión de iniciar o retrasar el tratamiento pue-

**Tabla V.** Protocolo de evaluación previa al inicio del tratamiento con terapia de sustitución enzimática y de evaluación durante el seguimiento.

Evaluación previa	Evaluación muscular
	Evaluación manual (escala MRC) de la fuerza muscular
	Espirometría
	Capacidad vital forzada en sedestación y en decúbito
	Presión espiratoria máxima / Presión inspiratoria máxima
	Polisomnografía u oximetría nocturna (si está disponible)
	Bioquímica sanguínea (transaminasas, LDH, creatinina)
	Radiografía de tórax
	Anticuerpos anti $\alpha$ -glucosidasa y tetrasacárido de glucosa (si está disponible)
	Escalas de valoración
Evaluación durante el seguimiento	Escalas funcionales de movilidad: decúbito-bipedestación, ascenso-descenso de cuatro escalones y escalas globales (Walton-Gardner-Medween)
	Pruebas funcionales cronometradas: prueba de marcha de seis minutos; marcha de 10 m de distancia, ascenso y descenso de cuatro escalones, tiempo en alcanzar la bipedestación desde el decúbito y sedestación
	Escalas de discapacidad, como la escala de Rotterdam [52]
	Escalas del dolor, como las escalas visuales analógicas
	Escalas de calidad de vida, como la forma corta de la encuesta de salud SF-36
	Evaluación muscular
	Evaluación manual (escala MRC) de la fuerza muscular
	Espirometría
	Capacidad vital forzada en sedestación y en decúbito
	Escalas de valoración
Pruebas funcionales cronometradas y escalas de movilidad: prueba de marcha de seis minutos	

LDH: lactato deshidrogenasa; MRC: *Medical Research Council*.

de ser importante en la evolución y calidad de vida del paciente.

La pauta posológica recomendada de  $\alpha$ -glucosidasa es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada dos semanas. Al ser de administración intravenosa, para facilitar el acceso puede utilizarse un sistema 'port-a-cath'. En algunos casos se han empleado dosis de 40 mg/kg, pero, por el momento, se desconoce si puede resultar beneficioso variar la dosis dependiendo de la evolución clínica del paciente.

No hay aún ensayos clínicos que demuestren que el tratamiento de pacientes asintomáticos retrase el inicio de los síntomas de la enfermedad. Tampoco hay suficiente evidencia acerca de si se debe o no suspender el tratamiento en aquellos pacientes en los que no se objetive beneficio ni acerca de cuánto tiempo se debería esperar antes de retirar la TSE.

Es decir, deben tratarse aquellos casos:

- *Sintomáticos*: cuando se confirme el diagnóstico.
- *Asintomáticos*: cuando se transformen en sintomáticos o manifiesten deterioro en las pruebas funcionales o de neuroimagen (resonancia magnética).

Según los especialistas reunidos para la realización de esta guía, no existe suficiente evidencia científica para recomendar la retirada de la TSE, pero puede ser razonable su retirada por efectos adversos graves no controlados o comorbilidad grave que limite la expectativa del paciente, o si el paciente lo decide.

Existe la posibilidad de realizar terapia en el domicilio del paciente, y es importante destacar el hecho de que los pacientes pueden obtener grandes beneficios si se tratan en casa [44].

### Objetivos terapéuticos

Todavía no existe un consenso internacional acerca de los objetivos a los que se debe aspirar con la utilización de la TSE en los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, pero deberían ser, al menos, éstos:

- Estabilizar o mejorar la función respiratoria (reducir o eliminar la necesidad de ventilación asistida).
- Estabilizar o mejorar las funciones motoras, y, en pacientes asintomáticos, evitar la aparición de síntomas motores.
- Mejorar el estado nutricional del paciente.
- Mejorar la calidad de vida del paciente.
- Evitar o retrasar la aparición de otras complicaciones. En los pacientes más jóvenes, deberá prestarse atención al desarrollo motor y al crecimiento.

### Seguridad

En general, la utilización de la TSE es segura, pero se debe vigilar la aparición de efectos adversos en los pacientes en tratamiento. Puede aparecer fiebre y reacciones anafilácticas durante la infusión del tratamiento o en las horas posteriores [33,34,38]. Estos cuadros deben tratarse de la manera habitual, con antihistamínicos, corticoides y adrenalina, de la que deberá disponerse antes de inyectar la TSE.

En un reciente estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tratamiento con TSE durante 78 semanas de seguimiento en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío [38], se encontraron los siguientes resultados de seguridad:

- Los pacientes de los dos grupos tenían frecuencias similares de efectos adversos y de efectos adversos graves. La mayoría de los efectos adversos tuvieron una intensidad de leve a moderada y no se consideró que se relacionaran con la TSE, resolviéndose sin que fuera necesario retirar la TSE. Los efectos adversos más frecuentes (caídas, nasofaringitis y cefalea) fueron similares en ambos grupos.
- En el 5-8% de los pacientes tratados con alglucosidasa  $\alpha$  aparecieron reacciones alérgicas con síntomas como urticaria, enrojecimiento, hiperhidrosis, molestias en el pecho, vómitos y aumento de la presión sanguínea. De los 60 pacientes tratados con TSE, dos abandonaron el estudio por este motivo. Estas reacciones no se observaron en el grupo de placebo, pero uno de los pacientes de este grupo abandonó por cefalea.
- Todos los pacientes del grupo de tratamiento con TSE desarrollaron anticuerpos IPGH anti-alglucosidasa  $\alpha$  al poco tiempo (mediana de cuatro semanas), y en el 31% de ellos se encontró inhibición de la captación de la enzima. No obstante, en ninguno de los pacientes se detectó inhibición de la actividad enzimática.

### Otras opciones terapéuticas

El futuro del tratamiento de la enfermedad de Pompe es prometedor y parece que el camino a seguir será la utilización de terapia génica. En estudios en ratones se han empleado vectores virales para reemplazar el gen defectuoso de la  $\alpha$ -glucosidasa ácida, pero todavía no se han realizado estudios clínicos en humanos. Existe un estudio en fase 2 de coadministración de chaperona AT2220 junto con TSE [45].

Además, es importante prestar atención a aspectos como la dieta y el ejercicio, algo que recomiendan Bembi et al [46] y Slonim et al [47], en los que el curso natural de la enfermedad de Pompe de inicio tardío mejoró en dos casos únicamente con tratamiento nutricional y ejercicio.

### Apoyo psicológico al paciente y a la familia

Cuando se diagnostica enfermedad de Pompe en un paciente, la enfermedad afecta a toda la familia, que

tendrá que implicarse en su cuidado. Esta experiencia puede resultar terrible en algunos casos, aunque también puede convertirse en algo enriquecedor para el grupo familiar si se participa de forma activa y conjunta a la hora de enfrentarse a esta difícil situación. Para conseguir esto, es importante que tanto el paciente como su familia se pongan en contacto con alguna asociación de afectados para solicitar ayuda. Las más importantes son: Asociación Internacional Pompe [48], Asociación Española de Enfermos con Glucogenosis [49], United Pompe Foundation [50] y Grupo de la Enfermedad de Pompe de la Asociación de Enfermedades por Almacenamiento de Glucógeno del Reino Unido [51].

La aceptación de la enfermedad por parte de la persona que la sufre y su familia puede requerir tratamiento psicológico individual o familiar.

En algunos centros de tratamiento de la enfermedad de Pompe en los que se administra la TSE, existe un programa de apoyo psicológico que trata las dificultades que surgen con el tratamiento, ya que es de vital importancia una buena aceptación de la TSE para mejorar el pronóstico de los pacientes.

### Recomendaciones y conclusiones clave

- Ante una historia o unos hallazgos clínicos que sugieran una enfermedad de Pompe (debilidad de cinturas, sobre todo la pelviana, con o sin síntomas respiratorios), el paciente debe ser derivado de inmediato. Se requiere un seguimiento multidisciplinar del paciente, y un inicio precoz de sus cuidados puede mejorar claramente su pronóstico (nivel de evidencia 3-4, grado de recomendación D).
- El análisis de la actividad de la  $\alpha$ -glucosidasa mediante el método de la muestra en sangre seca es imprescindible como primer paso para el diagnóstico de la enfermedad de Pompe (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A).
- El diagnóstico de confirmación de la enfermedad de Pompe debe realizarse mediante un estudio de la actividad enzimática en muestra líquida en linfocitos aislados o mediante el análisis mutacional del gen de la  $\alpha$ -glucosidasa (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A).
- En cuanto al estudio genético, en parejas de portadores de la mutación no está justificado un estudio poblacional, pero es muy útil en el contexto adecuado (nivel de evidencia 2, grado de recomendación B).
- Aunque la experiencia en la enfermedad de Pompe de inicio tardío es limitada, ya que se trata de

una enfermedad rara y con gran variabilidad clínica, existen pruebas suficientes para avalar que la TSE es eficaz en la mejoría o estabilización de la función motora y pulmonar (nivel de evidencia 1, grado de recomendación B) [38].

- La TSE debe iniciarse cuando aparezcan los síntomas atribuibles a la enfermedad de Pompe (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D).
- No existe suficiente evidencia científica para recomendar la retirada de TSE, pero es razonable su retirada por deseo del propio paciente, efectos adversos graves no controlados o comorbilidad grave que limite la expectativa del paciente (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).
- La intervención nutricional y el ejercicio aeróbico pueden contribuir a mejorar la función motora de los pacientes (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D) [47].

#### Bibliografía

1. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid  $\alpha$ -glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med* 2002; 2: 145-66.
2. Pompe Center. Molecular aspects: mutations. URL: <http://cluster15.erasmusmc.nl/klgn/pompe/mutations.html>. [17.10.2011].
3. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 275-81.
4. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8: 267-88.
5. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donatti MA, Gasperini S, Morando L, et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology* 2008; 71 (Suppl 2): S4-11.
6. Pompe JC. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 1932; 76: 304-11.
7. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963; 86: 11-6.
8. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009; 40: 149-60.
9. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. URL: <http://www.guiasalud.es/manual/index.html>. [17.10.2011].
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook Edinburgh: SIGN. URL: <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/50/index.html>. [10.10.2011].
11. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 698-706.
12. Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, Keulemans JL, Phipps M, DeRiso M, et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype. *Neurology* 2007; 68: 110-5.
13. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128: 671-7.
14. Reuser AJ, Kroos MA, Hermans MM, Bijvoet AG, Verbeet MP, Van Diggelen OP, et al. Glycogenosis type II (acid maltase deficiency). *Muscle Nerve* 1995; 3: S61-9.
15. Van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, Hop WC, Van der Ploeg AT, Van Doorn PA, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 113-7.
16. Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med* 2009; 103: 477-84.
17. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001; 57: 1290-5.
18. Winkel LP, Hagemans ML, Van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005; 252: 875-84.
19. Ausems MG, Lochman P, Van Diggelen OP, Ploos van Amstel HK, Reuser AJ. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 1999; 52: 851-3.
20. An Y, Young SP, Hillman SL, Van Hove JL, Chen YT, Millington DS. Liquid chromatographic assay for a glucose tetrasaccharide, a putative biomarker for the diagnosis of Pompe disease. *Anal Biochem* 2000; 287: 136-43.
21. Barohn RJ, McVey AL, DiMauro S. Adult acid maltase deficiency. *Muscle Nerve* 1993; 16: 672-6.
22. Pichiecchio A, Uggetti C, Ravaglia S, Eggitto MG, Rossi M, Sandrini G, et al. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 51-5.
23. Carlier RY, Laforet P, Wary C, Mompont D, Laloui K, Pellegrini N, et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: involvement patterns. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 791-9.
24. Pichiecchio A, Poloni GU, Ravaglia S. Enzyme replacement therapy in adult-onset glycogenosis II: is quantitative muscle MRI helpful? *Muscle Nerve* 2009; 40: 122-5.
25. Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E, Angelini C. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. *Neurology* 2008; 70: 617-26.
26. Base de datos GeneTests. Seattle: Universidad de Washington. URL: <http://www.genetests.org>. [17.10.2011].
27. 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-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat* 2004; 23: 47-56.
28. Van den Hout HM, Hop W, Van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; 112: 332-40.
29. Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhins A, Van der Ploeg AT. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000; 356: 397-8.
30. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, Van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1236-45.
31. Güng D, De Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, Van Doorn PA. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 34.
32. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure CM, Case LE, Veerling DL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001; 3: 132-8.
33. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68: 99-109.
34. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 149: 89-97.

35. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Schaper J, Bosbach T, Görlinger K, et al. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 24-31.
36. Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, Disseldorp JA, Remmerswaal M, Arts WF, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004; 55: 495-502.
37. 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: 775-82.
38. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1396-406.
39. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *N Engl J Med* 2010; 362: 1396-406.
40. Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 727-35.
41. Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, Laforêt P, Carlier R, Carlier P, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 477-82.
42. Van den Hout JM, Kamphoven JH, Winkel LP, Arts WF, De Klerk JB, Loonen MC, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004; 113: e448-57.
43. Rossi M, Parenti G, Della Casa R, Romano A, Mansi G, Agovino T, et al. Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human  $\alpha$ -glucosidase derived from Chinese hamster ovary cells. *J Child Neurol* 2007; 22: 565-73.
44. Barrot E, Barrera JM. Clinical consequences of reduced dosing schedule during treatment of a patient with Pompe's disease. *Biol Ther* 2011; 1: 001.
45. Estudio en fase 2 de coadministración de chaperona AT2220 junto con TSE. URL: <http://ir.amicustherapeutics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=555245>. [17.10.2011].
46. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donatti MA, Gasperini S, Morando L, et al. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008; 71 (Suppl 2): S12-36.
47. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 70-7.
48. Asociación Internacional Pompe. URL: <http://www.worldpompe.org>. [17.10.2011].
49. Asociación Española de Enfermos con Glucogenosis. URL: <http://www.glucogenosis.org>. [17.10.2011].
50. United Pompe Foundation. URL: <http://www.unitedpompe.com>. [17.10.2011].
51. Grupo de la Enfermedad de Pompe de la Asociación de Enfermedades por Almacenamiento de Glucógeno del Reino Unido. URL: <http://www.pompe.org.uk>. [17.10.2011].
52. Merckies IS, Schmitz PI, Van der Meché FG, Samijn JP, Van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new handicap scale in immune-mediated polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2002; 25: 370-7.

### Clinical guidelines for late-onset Pompe disease

**Summary.** Before 2006, Pompe disease or glycogenosis storage disease type II was an incurable disease whose treatment was merely palliative. The development of a recombinant human alpha-glucosidase enzymatic replacement therapy has become the first specific treatment for this illness. The aim of this guide is to serve as reference for the management of the late-onset Pompe disease, the type of Pompe disease that develops after one year of age. In the guide a group of Spanish experts make specific recommendations about diagnosis, follow-up and treatment of this illness. With regard to diagnosis, the dried blood spots method is essential as the first step for the diagnosis of Pompe disease. The confirmation of the diagnosis of Pompe disease must be made by means of a study of enzymatic activity in isolated lymphocytes or a mutation analysis of the alpha-glucosidase gene. With regard to treatment with enzymatic replacement therapy, the experts say that is effective improving or stabilizing the motor function and the respiratory function and it must be introduced when the first symptoms attributable to Pompe disease appear.

**Key words.** Alpha-glucosidase. Dried blood spots. Enzymatic replacement therapy. Late-onset. Mutation analysis. Pompe disease.

© 2012, REVISTA DE NEUROLOGÍA®

Viguera Editores S.L. Plaza Tetuán, 7. E-08080 Barcelona

Tel: +34 932 478 188 – Fax: +34 932 317 250

[www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)



genzyme  
A SANOFI COMPANY

PROES003856 diciembre 2014