

## Evolución de tres pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío tratadas con alglucosidasa alfa

### Follow up of three patients with late onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa.

Luz María Sánchez-Sánchez, Héctor Sepúlveda-Cantú, Rafael Sifuentes-Mendoza, Rosa Isela Martínez-Segovia

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La enfermedad de Pompe es una enfermedad lisosomal debida a la deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida, que causa debilidad muscular progresiva, dificultad respiratoria y afección cardiaca que pone en riesgo la vida. La enzima alglucosidasa alfa es el tratamiento sustitutivo de estos pacientes, por lo que el objetivo de este estudio es evaluar la evolución de los pacientes antes y después del tratamiento enzimático.

**CASO CLÍNICO:** Se comunica el caso de tres mujeres con enfermedad de Pompe, de 32, 41 y 31 años, que iniciaron con síntomas entre 12 y 16 años, pero fueron diagnosticadas a los 30, 39 y 29 años, respectivamente. Homocigotas c.1082c>T, eran hermanas y una prima. Las tres recibían terapia de reemplazo enzimático desde hacía 6-20 meses. La funcionalidad motora mejoró después del inicio de la terapia de reemplazo enzimático; 2 de las pacientes ya no deambulaban y dependían de oxígeno, actualmente las 3 deambulaban sin apoyo y logran subir escaleras con pasamanos, aunque solo una logró completar de manera satisfactoria las pruebas de caminata y escaleras. Dos pacientes eran dependientes de oxígeno antes de la terapia de reemplazo enzimático y en la actualidad mantienen saturaciones arriba del 90% sin aporte suplementario.

**CONCLUSIONES:** La terapia de reemplazo enzimático mejoró la funcionalidad motora y saturación de oxígeno en las pacientes con enfermedad de Pompe tardía atendidas en un hospital del noreste de México.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Pompe; alfa-glucosidasa ácida; alglucosidasa alfa; enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Pompe disease is a genetic disorder of glycogen metabolism due to the deficiency of the enzyme acid alpha-glucosidase, causing progressive muscle weakness, respiratory distress and life-threatening heart condition. Patients treated with enzyme replacement therapy (ERT) with alglucosidase alfa need to have follow up and assess the response to treatment.

**CLINICAL CASE:** This paper reports the case of three women with Pompe disease, 32, 41 and 31 years old, who started with symptoms between 12-16 years old, but were diagnosed at the age of 30, 39, and 29 years, respectively. They were homozygous c.1082c>T, two sisters and a cousin. All three received enzyme replacement therapy 6-20 months earlier. Functionality improved after the start of enzyme replacement therapy; two of the patients were unable to walk and needed oxygen, and now they can walk and climb stairs, although only one successfully completed the 6-min-walk and 3-min-stairs tests. Two patients were dependent on oxygen before the enzyme replacement therapy and subsequently maintained saturations above 90% without oxygen.

Hospital de Especialidades núm. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** 21 de noviembre 2021

**Aceptado:** 28 de diciembre 2021

#### Correspondencia

Luz María Sánchez Sánchez  
luzsanchez68@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Sánchez-Sánchez LM, Sepúlveda-Cantú H, Sifuentes-Mendoza R, Martínez-Segovia RI. Evolución de tres pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío tratadas con alglucosidasa alfa. Med Int Méx 2023; 39 (1): 170-177.

**CONCLUSIONS:** Enzyme replacement therapy improved movement and functionality, as well as oxygen saturation in 3 patients with Pompe disease in a hospital in the northeast of Mexico.

**KEYWORDS:** Pompe disease; Acid alpha-glucosidase; Alglucosidase alfa; Glycogen storage disease type II.

## ANTECEDENTES

La enfermedad de Pompe es un trastorno autosómico recesivo causado por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida (GAA), que conduce a la acumulación generalizada de glucógeno lisosomal, especialmente en el corazón y el músculo.<sup>1,2</sup>

No existen datos epidemiológicos que permitan conocer la frecuencia de la enfermedad de Pompe en México. La incidencia puede variar por regiones de 1:40,000 hasta 1:150,000.<sup>3-6</sup>

En términos clínicos, la enfermedad de Pompe abarca una gama de fenotipos, pero clásicamente se divide en Pompe infantil y tardío, pero entre esos fenotipos existen manifestaciones muy heterogéneas que hacen difícil el diagnóstico.<sup>5-8</sup>

El diagnóstico de la enfermedad de Pompe puede establecerse clínicamente en función de una manifestación típica como en casos infantiles o de sospecha en niños pequeños o adultos con debilidad en las extremidades, dificultad para caminar o distrofia de la cintura escapular.<sup>9,10</sup>

Anteriormente el diagnóstico se establecía por biopsia muscular, pero ahora se mide la actividad enzimática de la GAA en fibroblastos o en gota seca. El gen se ha localizado en el cromosoma

17q25 y se designa como GAA en el mapa genético humano. Se han identificado más de 120 mutaciones en el gen GAA.<sup>11-15</sup>

La terapia de reemplazo enzimático consiste en la administración intravenosa de la enzima alglucosidasa alfa, cuya dosis estándar inicial es de 20 mg/kg por infusión cada dos semanas. En algunos estudios se reporta mejoría en la función motora, cardíaca y pulmonar.<sup>16,17</sup>

En las Guías de Práctica Clínica (GPC) se recomienda realizar valoraciones motoras y funcionales de los pacientes al inicio de la terapia y durante su seguimiento. También es importante monitorear la funcionalidad cardíaca y pulmonar.<sup>17</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar la evolución de los pacientes antes y después del tratamiento con alglucosidasa alfa.

## CASOS CLÍNICOS

Se comunica el caso de tres pacientes analizadas de forma individual considerando el antes y después del tratamiento. Se evaluaron el índice cardiorrespiratorio, la saturación de oxígeno, la caminata de seis minutos y la prueba de escaleras de tres minutos, así como la funcionalidad motora mediante escala de Walton (**Cuadro 1**) y de

**Cuadro 1.** Escala de funcionalidad de Walton

0	Normal
1	Carrera difícil
2	Marcha difícil
3	Utiliza pasamanos en la escalera
4	Imposibilidad para subir escaleras
5	Imposibilidad para incorporarse de una silla
6	Marcha con ayuda o bastón
7	En silla de ruedas. Se mantiene sentado. Bebe y come solo
8	Sedestación difícil sin ayuda. No bebe solo
9	Sedestación imposible sin ayuda. No come o bebe solo
10	Confinado en cama

acuerdo con las Guías de Práctica Clínica para glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe).<sup>17</sup>

Se incluyeron tres pacientes del sexo femenino con diagnóstico de enfermedad de Pompe que recibieron tratamiento enzimático con alglucosidasa alfa en la UMAE 25 del IMSS en Monterrey, Nuevo León, México, con edades entre 31 y 41 años. La edad de inicio de los síntomas con debilidad muscular fue de 14 años (12-16), pero fueron diagnosticadas varios años después, entre 29 y 39 años. La determinación de la enzima alfa-glucosidasa ácida se realizó en sangre seca, reportando concentraciones de 0.01-0.49  $\mu\text{mol/L/hora}$ , muy por debajo de los valores normales. Todas eran homocigotas en el exón 7 con una mutación c.1082c>T, que a nivel de proteína es p.pro361Leu, ya que las tres pacientes eran familiares (dos hermanas y una prima). Dos pacientes (pacientes 2 y 3) habían tenido neumonía severa y estuvieron en ventilación mecánica por tiempo prolongado (más de 3 semanas), por lo que ameritaron traqueostomía. Debido a su debilidad muscular las pacientes tendían a acumular secreciones y se complicaron con neumonía adquirida en la comunidad, una de ellas (paciente 2) tuvo esta complicación cuatro meses antes de iniciar tratamiento y fue

egresada del hospital en silla de ruedas dependiente de oxígeno, el cual logró retirarse a los dos meses de tratamiento y actualmente la paciente deambula sin apoyo. La otra (paciente 3) había estado en terapia intensiva por neumonía y continuaba dependiente de ventilador mecánico a pesar de haberse curado su padecimiento infeccioso debido a la debilidad muscular; ésta inició tratamiento enzimático mientras tenía la ventilación mecánica y se logró retirar la ventilación después de la segunda dosis de alglucosidasa alfa y actualmente deambula sin apoyo y sin necesidad de oxígeno. La paciente 1 deambulaba sin apoyo, pero mostraba fatiga importante y disnea. El tiempo de tratamiento fue de 6 meses en una paciente y de 20 meses en las otras dos. **Cuadro 2**

### Funcionalidad

Las pacientes fueron evaluadas mediante escala de funcionalidad de Walton antes y después del tratamiento con alglucosidasa alfa. La paciente 1 tenía una funcionalidad motora de 4 en la escala de Walton (deambulaba sin ayuda, pero imposibilidad para subir escaleras) antes del tratamiento y de 3 (camina sin ayuda, pero utiliza pasamanos en las escaleras) posteriormente. La paciente 2 tenía una funcionalidad de 7 (silla de ruedas, bebe y come sola), era dependiente de oxígeno con puntas nasales y BIPAP durante el sueño, y de 3 posterior al tratamiento, ya sin necesidad de oxígeno suplementario. La paciente 3 tenía una funcionalidad de 10 (postrada en cama) con intubación prolongada y sin poder retirar la ventilación mecánica y 6 meses después del tratamiento tenía una funcionalidad de 3.

### Caminata de 6 minutos

Se realizó prueba de caminata de 6 minutos, ninguna de las pacientes tenía esta prueba antes de iniciar la terapia, ya que en dos pacientes no pudo realizarse por estar en silla de ruedas y en

**Cuadro 2.** Características clínicas, enzimáticas y moleculares de tres pacientes con enfermedad de Pompe atendidas en un hospital de noreste de México

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad actual (años)	32	41	31
Edad al inicio (años)	12	16	14
Edad de diagnóstico (años)	30	39	29
Tiempo de tratamiento (meses)	20	20	6
Enzima (µmol/L/h)	0.29	0.47	< 0.01
Mutación	Homocigoto c.1082 c.>T (p.pro361Leu)	Homocigoto c.1082 c.>T (p.pro361Leu)	Homocigoto c.1082 c.>T (p.pro361Leu)
Traqueostomía	No	Sí	Sí
Alteración cardíaca	No	Dilatación auricular y disfunción diastólica tipo 2 pseudonormalizada	Hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo-disfunción diastólica grado 1

cama. La paciente 1 pudo caminar 410 metros en 6 minutos sin desaturación. La paciente 2 pudo completar 230 metros y la prueba fue suspendida a los 4:56 minutos por mostrar fatiga. La paciente 3 completó 210 metros en 4:38 minutos y fue suspendida por fatiga.

### Prueba de subir escalones

La prueba de subir escalones por 3 minutos no se había realizado antes de iniciar la terapia; se hizo como parte del seguimiento posterior al inicio de la terapia y solo fue completada por la paciente 1 que logró subir 16 escalones apoyada con el pasamanos y sin desaturación al final de la prueba. La paciente 2 logró subir 8 escalones con apoyo del pasamanos y se suspendió por fatiga, sin mostrar desaturación. La paciente 3 logró subir 8 escalones tomada del pasamanos y se suspendió la prueba por fatiga, sin mostrar desaturación. Todas las pacientes tenían saturaciones mayores del 90% después de la caminata o la prueba de escalones. **Cuadro 3**

### Valoración cardíaca

El índice cardiotorácico era de 0.41 en la paciente 1 y su valoración por ecocardiograma

no reportó anomalías. La paciente 2 tenía un índice cardiotorácico de 0.46 y mostraba dilatación de ambas aurículas con disfunción diastólica leve, mientras que la paciente 3 tenía un índice cardiotorácico de 0.68 y cardiomiopatía hipertrófica, esta última también tenía hipotiroidismo. No se reportó hipertensión pulmonar en ninguna de las pacientes.

### Oxigenación

La saturación de oxígeno en reposo y sin oxígeno suplementario previa al tratamiento fue del 98% en la paciente 1, que se mantuvo igual posterior al tratamiento. La paciente 2 tenía una saturación de oxígeno del 68%, por lo que requería oxígeno suplementario y posterior al tratamiento tenía 98% sin necesidad de oxígeno y en reposo. La paciente 3 tenía una saturación del 66% sin oxígeno y estaba dependiente de ventilador mecánico con oxígeno suplementario, y posteriormente del 96% sin necesidad de oxígeno.

### DISCUSIÓN

La enfermedad de Pompe (OMIM 232300) es una enfermedad lisosomal debida a la deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida, con la con-

**Cuadro 3.** Funcionalidad, saturación de oxígeno y condiciones cardíacas antes y después del tratamiento con alglucosidasa alfa en tres pacientes con enfermedad de Pompe en un hospital del noreste de México

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Funcionalidad motora <sup>§</sup>	4	3	7*	3	10**	3
Índice cardiorácico	ND	0.41	ND	0.46	ND	0.68
SaO <sub>2</sub> <sup>+</sup> (%)	98	98	68	98	66	96
Caminata de 6 minutos	No se realizó	410 m en 6'	No pudo realizarse	230 m en 4'56"	No pudo realizarse	210 m en 4'38"
Escalera de 3 minutos	No se realizó	16 escalones	No pudo realizarse	8 escalones	No pudo realizarse	8 escalones

<sup>§</sup> Según la Escala de Walton.

\* Silla de ruedas, dependiente de oxígeno.

\*\* Postrada en cama con intubación prolongada.

<sup>+</sup> Saturación de oxígeno en reposo sin aporte de oxígeno suplementario.

ND: no determinado.

secuente acumulación muscular de glucógeno. En términos clínicos, la enfermedad de Pompe abarca una gama de fenotipos.<sup>4-8</sup>

En este artículo se comunica el caso de tres pacientes femeninas, actualmente de 32, 41 y 31 años que corresponden a la paciente 1, 2 y 3, respectivamente. Ellas iniciaron con síntomas desde los 12-16 años; sin embargo, la progresión fue lenta y se diagnosticaron en la edad adulta, casi 15 años después de iniciar con síntomas.

En los adultos los síntomas inician entre la segunda y la séptima década de la vida, con debilidad de la musculatura proximal de la cintura pélvica y de los hombros, los músculos paraespinales y del cuello, ocasionando discapacidad que lleva a la necesidad de usar silla de ruedas.<sup>9,10,17-19</sup> Las pacientes de los casos comunicados iniciaron con debilidad muscular proximal y fatiga, que fue progresando paulatinamente hasta la discapacidad motora, ya que una de ellas usaba silla de ruedas y la otra terminó postrada en cama.

Los pacientes tienden a tener infecciones respiratorias repetidas, ortopnea, apnea del sueño,

somnolencia diurna y cefalea matutina; progresivamente van requiriendo sistemas de apoyo ventilatorio que ayudan transitoriamente, ya que los músculos respiratorios continúan debilitándose a medida que la enfermedad avanza.<sup>9,17,18,19</sup> El músculo cardíaco también suele verse afectado, mostrando miocardiopatía y disfunción ventricular.<sup>8,18</sup> Dos de las pacientes padecieron neumonías y requirieron ventilación mecánica prolongada, por lo que tenían traqueostomía. Una de ellas no podía ser retirada del ventilador hasta después de dos dosis de alglucosidasa alfa.

Uno de los datos clínicos de la enfermedad de Pompe infantil es la cardiomiopatía; sin embargo, no es común en el Pompe tardío,<sup>8</sup> pero una de las pacientes tenía cardiomiopatía hipertrófica y recibía tratamiento por cardiología, y otra tenía dilatación auricular y disfunción diastólica leve sin necesidad de tratamiento. En un estudio realizado por Alandy-Dy y colaboradores se describen las características clínicas de pacientes con Pompe de inicio tardío, encontrando que 3/18 (16.6%) tenían cardiomiopatía y también 3/18, hipotiroidismo.<sup>18</sup> Una de las pacientes en nuestro estudio también tenía hipotiroidismo.

En cuanto a la funcionalidad, se ha utilizado la escala de Walton que va de 0 a 10, donde 0 es normal y 10 postrada en cama. Antes del tratamiento las pacientes tenían funcionalidad alterada, solo una de ellas aún deambulaba y las otras dos estaban en silla de ruedas y cama, con necesidad de oxígeno suplementario. Posterior al tratamiento con alglucosidasa alfa todas lograron deambular sin apoyo y sin necesidad de oxígeno; sin embargo, solo una de ellas (la que siempre mantuvo una funcionalidad motora adecuada y deambulante) logró completar la prueba de caminata de 6 minutos y subir escalones 3 minutos, sin desaturación después de la prueba. Las otras dos pacientes, que estaban muy afectadas en su funcionalidad antes del inicio de la terapia de reemplazo enzimático, ya deambulaban y no necesitaban oxígeno, pero no lograron completar la prueba de caminata de 6 minutos, la cual tuvo que ser suspendida entre 4 y 5 minutos de haber iniciado por referir fatiga, pero sin que la saturación de oxígeno bajara a menos del 90%. En cuanto a la prueba de subir escalones, todas se apoyaron en el pasamanos, pero la paciente 1 fue la única que logró completarla, las otras dos tuvieron dificultad para subir 8 escalones y la prueba fue suspendida por fatiga. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en estudios de tratamiento en pacientes con fenotipo tardío en los cuales se observa mejoría significativa en la función motora y la calidad de vida de los pacientes tras el inicio de la terapia de reemplazo enzimático.<sup>19,20,21</sup>

En cuanto a las mutaciones, la enfermedad de Pompe es un trastorno autosómico recesivo causado por distintas variaciones en el gen de la alfa-glucosidasa ácida (GAA). Las distintas variantes de este gen se han asociado con los distintos espectros de la enfermedad, así como con el pronóstico y respuesta terapéutica.<sup>7,12,13,22</sup> La mutación que muestran las tres pacientes es c.1082c>T y son homocigotas, lo que indica consanguinidad de los padres. Dos de ellas son

hermanas (pacientes 1 y 2) y la paciente 3 es prima de ellas. Esta mutación se ha encontrado en varios países o poblaciones, por lo que se considera panétnica.<sup>22</sup>

Otro factor importante para considerar, en relación con la variante mutacional, es el CRIM (*cross-reactive immunological material*), el cual es un importante predictor de respuesta a la terapia enzimática. Los pacientes se consideran CRIM negativos cuando ambos alelos portan la variante CRIM negativa llevando a que no se produzcan concentraciones detectables de la enzima alfa-glucosidasa ácida, como en la manifestación infantil clásica de la enfermedad, que tienen peor pronóstico y escasa respuesta al tratamiento enzimático, ya que tienden a producir mayor cantidad de anticuerpos neutralizantes que inhiben la acción enzimática de la alglucosidasa alfa; mientras que los pacientes CRIM positivos por lo general están relacionados con el fenotipo tardío de la enfermedad, en estos casos tienen una expresión de la proteína que es enzimáticamente inactiva por defectos del plegado, efectos en la glucosilación o en las rutas intracelulares de transporte. Los pacientes CRIM positivos desarrollan menos anticuerpos neutralizantes contra la enzima alglucosidasa alfa y tienen mejor respuesta al tratamiento.<sup>22,23</sup>

Otro factor importante a considerar entre las variantes mutacionales de la enzima es la frecuencia del alelo menor (MAF), la cual debe ser menor del 1% para considerarse una variante asociada con la enfermedad, lo cual permite diferenciar entre variantes no asociadas y asociadas con la aparición de la enfermedad de Pompe; en el estudio se identificó como MAF < 1% dentro de la base de datos catalogándose como una variante asociada con la enfermedad.<sup>22,23</sup> La mutación reportada en nuestras pacientes (c.1082c>T) está catalogada dentro de la base de datos de variantes mutacionales [www.pompevariantdatabase.nl](http://www.pompevariantdatabase.nl) como de manifestación clínica

menos severa y de inicio juvenil (antes de los 18 años), esto se correlaciona con las tres pacientes ya que mostraron síntomas desde los 12 a los 16 años, pero fueron diagnosticadas varios años después, ya que la progresión de la enfermedad tiende a ser más lenta; sin embargo, dos pacientes ya no lograban deambular y dependían de oxígeno suplementario, por lo que ya estaban en una etapa avanzada de la enfermedad. La mutación encontrada en nuestro estudio predice un CRIM positivo que se relaciona con buena respuesta al tratamiento enzimático.

Debido a que la mutación de nuestras pacientes es CRIM positiva, la respuesta al tratamiento enzimático ha sido satisfactoria, ya que las pacientes lograron caminar y tener mejor funcionalidad, ya no ameritaron aporte de oxígeno y, por tanto, ha mejorado su calidad de vida de manera considerable. En la revisión bibliográfica realizada nacional e internacional no se encontraron estudios de este tipo en población mexicana, siendo éste el primer estudio en México que reporta la respuesta al tratamiento enzimático en pacientes con enfermedad de Pompe tardío.

## CONCLUSIONES

En los casos comunicados hubo mejoría en la función motora en las tres pacientes después del inicio de la terapia de reemplazo enzimático, lo cual es consistente con otros estudios que han evaluado la respuesta al tratamiento en pacientes con características similares. Éste es el primer reporte de este tipo en población mexicana, donde identificamos una mutación panétnica que predice un CRIM positivo y, por tanto, se espera buena respuesta al tratamiento con alglucosidasa alfa. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad rara, se necesitan estudios que valoren la respuesta terapéutica y el seguimiento a largo plazo de estos pacientes para mejorar la calidad de la evidencia y optimizar las estadísticas mundiales y de nuestro país.

## REFERENCIAS

1. Majed Dasouki, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, et al. Pompe disease literature review and case series. *Neurol Clin* 2014; 751-776. doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.010.
2. Raben N. Autophagy in skeletal muscle: implications for Pompe disease. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 (1): 42-47. doi: 10.5414/cpp47042.
3. Drost MR, Schaart G, van Dijk P, van Capelle CI, et al. Both type 1 and type 2 muscle fibers can respond to enzyme therapy in Pompe disease. *Muscle Nerve* 2008; 37 (2): 251-255. doi: 10.1002/mus.20896.
4. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004; 144 (2): 35-43. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.053.
5. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148 (5): 671-676. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.11.033.
6. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MCB, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005; 252(8):875-84.
7. Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160 (1): 80-88. doi: 10.1002/ajmg.c.31322.
8. Fayssoil A. Cardiomyopathy in Pompe's disease. *Eur J Intern Med* 2008; 19 (1): 57-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.09.018>.
9. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128 (3): 671-677. doi: 10.1093/brain/awh384.
10. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009; 40 (1): 149-60. doi: 10.1002/mus.21393.
11. Bravo-Oro A, De la Fuente-Cortez B, Molina-García A, Romero-Díaz V, et al. Diagnóstico e intervenciones terapéuticas en la enfermedad de Pompe. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (5): 536-551.
12. Hermans MM, Van Leenen D, Kroos M, Beesley CE, 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 (1): 47-56. doi: 10.1002/humu.10286.
13. Alcántara-Ortigoza, González-del Ángel A, Barrientos-Ríos R, Cupples C, et al. Screening of late-onset Pompe disease in a sample of Mexican patients with myopathies of unknown etiology: Identification of a novel mutation in the acid  $\alpha$ -glucosidase gene. *J Child Neurol* 2010; 25 (8): 1034-1037. <https://doi.org/10.1177/0883073809356035>.

14. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Kamoi-Kay CS, Scola RH. Biopsia muscular en la enfermedad de Pompe. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 284-289. DOI: 10.1590/0004-282X20130022.
15. Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe disease: muscle biopsy vs blood-based assays. *JAMA Neurol* 2013; 70: 923-927. doi: 10.1001/2013.jamaneurol.486.
16. Winkel LP, et al. Cambios morfológicos en el tejido muscular de pacientes con enfermedad de Pompe infantil que reciben terapia de reemplazo enzimático. *Nervio Muscular* 2003; 27: 743-751.
17. Guía de práctica clínica CENETEC: Diagnóstico y tratamiento de glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe). [www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx).
18. Alandy-Dy J, Wencil M, Hall K, Simon J, et al. Variable clinical features and genotype-phenotype correlations in 18 patients with late onset Pompe disease. *Ann Transl Med* 2019; 7 (13): 276-283. doi: 10.21037/atm.2019.06.48.
19. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011; 103 (1): 1-11. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.02.004.
20. Winkel LP, Van den Hout J, Kamphoven J, Disseldorp J, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004; 55: 495-502. doi: 10.1002/ana.20019.
21. Gungör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inher Metab Dis* 2016; 39 (2): 253-260. doi: 10.1007/s10545-015-9889-6.
22. Niño M, In 't Groen SLM, Bergsma AJ, Van der Beek NAME, et al. Extension of the Pompe mutation database by linking disease-associated variants to clinical severity. *Hum Mutat* 2019; 1: 1-14. doi: 10.1002/humu.23854.
23. Kishnani PS, Goldenberg P, DeArme SL, Heller J, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010; 99 (1): 26-33. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.003.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.